

Fötal Hipofiz Dokusu Greftlerinin İncelenmesi

Ahmet Bekar*, Teoman Cordan*, Şahsine Tolunay**,
Vahide Savcı***, Zeki İpekoğlu****, Muammer Doygun*

ÖZET. Bu çalışmada parafarengeal yöntemle hipofizektomi yapılan dişi sıçanların median eminensleri altına neonatal hipofiz bezi transplantasyonu yapılarak, greftin canlılığını koruyup, fonksiyon gösterip göstermediği, histolojik ve radyoimmünassay yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bu amaçla sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır (n:39). Parafarengeal hipofizektomi yapılan sıçanların (n:29), bir grubuna (n:16), hipofizektomiyi takiben yeni doğan sıçandan alınan hipofiz bezi transplante edilmiştir. Ortalama 4 hafta sonra vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, hipofizektomili sıçanların, kontrol ve greft grubuna göre anlamlı ölçüde kilo kaybettiği gözlenmiştir ($p<0.001$). Greft dokusunun ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde dokunun yaşadığı gözlenmiştir. Hormonal incelemelerde (ACTH, Oksitosin ve Vazopressin) greftli sıçanlardaki hormon değerleri, hipofizektomili sıçanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ancak greftli sıçanların hormon değerlerinin, normal sıçanların hormon düzeylerine ulaşmadığı gözlenmiştir ($p<0.001$).

Anahtar Kelimeler .Hipofiz bezi .hipofizektomi .hipofiz transplantasyonu.

Studies on Fetal Pituitary Tissue Grafts

SUMMARY. In this study adult female rats were underwent a parapharyngeal pituitary gland excision before transplantation of neonatal pituitary gland beneath the median eminence, and function and viability of grafts were examined by histologically and by methods of radioimmunoassay. For this subject rats were divided into 3. groups (n:39). Among the hypophysectomized rats (n:29), one group (n:16). Underwent pituitary gland transplantation after hypophysectomy. 4 weeks later weight loss was significant. ($p<0.001$) in rats with hypophysectomy. On examining the grafts tissue with a light microscopy it was seen that the tissue was viable. Although hormone values (ACTH, Oksitosin and Vasopressin) of grafted rats did not reached to the level of normal group, they were found significantly higher than the hypophysectomized rats ($p<0.001$).

Key Words .Pituitary gland .hypophysectomy .pituitary transplantation.

Hipofiz bezi transplantasyonu ile ilgili çalışmalar Tulipan ve Wilberger'e göre 1909'da hipofiz dokusunun santral sinir sistemi dışına transplante edilmesi ile başlamıştır^{1,2,3,4,5,6,7}. Bu çalışmalarda, gözün ön kamarasına ve renal kapsül altına transplante edilen hipofiz dokusunun canlılığını koruduğu, ancak yeterli hormonal aktiviteyi göstermediği anlaşılmıştır^{6,8,9,10}. 1934'den sonra yoğunlaşan

çalışmalar, adenohipofiz hormonlarının hipotalamusa olan bağıllığını göstermek ve hipotalamohipofizer bağlantıları ortaya koyabilmek amacını taşımaktadır^{2,6,9,10,11,12}.

Halasz 1965'de hipotalamusun hipofizeotropik alanını (HTA) belirlemiştir. HTA'ya adult ve neonatal hipofiz dokusu transplante edilen sıçanlarda, adrenal, tiroid, over histolojilerinin ve normal östrus siklusunun geri döndüğü gösterilmiştir⁴.

Tulipan median eminens altına transplante edilen fötal hipofiz greftlerinin hipofiz fonksiyonlarını düzeltmede yeterli olduğunu, hormon düzeylerini ölçerek göstermiştir⁶.

* Öğr. Üy.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

** Öğr. Üy.; U.Ü. Tıp Fak. Patoloji ABD.

*** Öğr. Üy.; U.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD.

**** Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

Geliş Tarihi: 11.07.1995

Kabul Tarihi: 29.11.1995

Biz de çalışmamızda, parafarengial yöntemle hipofizektomi yapılan dişi sıçanlarda, median eminens altına transplante edilen fetal hipofiz greftlerinin hipofiz fonksiyonlarına etkilerini, hedef organ histolojileri ve hormon tayinleri ile inceledik.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Araştırma Merkezi Nöroşirürji ameliyathanesinde, steril şartlar altında, mikroşirürjikal yöntemler kullanılarak yapıldı.

Çalışmada kullanılan sıçanlar, Wistar cinsi deney başlangıcında 18-20 haftalık 170-350 gram ağırlığında dişi sıçanlardı. Neonatal greftler, 1-7 günlük aynı cins yenidoğan sıçanlardan alındı.

Toplam 67 adet dişi sıçan kullanıldı. Yaşayan 39 sıçan değerlendirmeye alındı. Çalışma 3 ayrı gruba ayrılarak yapıldı.

1. grup: (Kontrol grubu) (KG) Toplam 10 dişi sıçandan oluşan bu gruba hiçbir cerrahi işlem yapılmadı.

2. grup: (Hipofizektomi grubu) (HG) 29 dişi sıçandan oluşan bir gruba parafarengial yöntemle hipofizektomi uygulandı. Yaşayan 13 sıçan değerlendirmeye alındı.

3. grup: (Graft grubu) (GG) Parafarengial hipofizektomili 28 dişi sıçana, neonatal hipofiz dokusu transplante edildi. Yaşayan 16 sıçan çalışmaya alındı.

Sıçanlar intraperitoneal sodium thiopental (30 mg/kg) verilerek uyutuldu. 2. ve 3. gruptaki sıçanlara operasyondan 10 dakika önce premedikasyon amacıyla, tek doz atropine sulfatı 0.05 mg/subkutan, Sefalosporin 25 mg/intraperitoneal, deksemetazon 10 mg/kg intramuskuler olarak verildi.

Hipofizektomi ve greft grubunu oluşturan tüm sıçanlara entübasyonu takiben parafarengial yöntemle hipofizektomi uygulandı¹³.

Neonatal sıçanların (1-7 günlük) dekapitasyondan sonra elde edilen hipofiz dokuları, soğutulmuş 2cc ringer laktat içeren saat camı üzerine alındı. 1-2 dakika içinde greft grubunu oluşturan hipofizektomi yapılmış ve anterior kapsülü açılmış sıçanın sellası içine, cam baget yardımı ile, hipotalamus ile temas edecek şekilde yerleştirildi. Böylece hem beyin hem de infundibular kalıntı ile teması sağlanmış oldu. Graftlemede her bir alıcı için 2 neonatal sıçan hipofizi kullanıldı. Graft yerleştirdikten sonra küçük bir adale parçası ile desteklendi.

Cerrahi işlem yapılan tüm sıçanlar hemen ekstübe edildi ve ilk 6 saat içinde sık sık aspire edildi. Her 3 grubu oluşturan sıçanlar 20°-25°C oda ısısında, dekstrozu su ve standart sıçan yiyeceği ile beslendiler.

Tüm sıçanlar 4-6 hafta sonra hafif eter anestezisi ile uyutuldu. Karotis kanülasyonu ile kan örnekleri, laparotomi ile hedef organları olan tiroid, adrenal ve overleri alındı. 2. ve 3. grubu oluşturan sıçanların kafaları beyin dokuları incelenmek üzere alındı ve % 10'luk formalin solüsyonunda 1 hafta tespit edildi. Hipofizektomi grubunu oluşturan sıçanların kafatası tabanı, kromik asid içinde dekalsifiye edildi. Mikroskobik incelemede hipofiz kalıntısı tespit edilen sıçanlar deney dışında bırakıldı.

Hipofizektomi ve greft dokusunu oluşturan sıçanların, hedef organları ve greft dokusu içeren beyin dokuları hematoksilin eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Plazmadaki hormon tayinleri için (ACTH, Vazopressin, Oksitosin) arteriyel kanül yardımı ile soğutulmuş EDTA'lı polipropilen tüplere yaklaşık 3cc kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Analiz yapılana kadar dondurularak -20°C'da saklandı. Ölçüm öncesi oksitosin % 99'luk etanol ile ekstrakte edildi. Plazmadan ekstraksiyon işlemi sırasında, plazmaya eklenen oksitosinin geri alınma oranı 1.64±2 (n:9) olarak saptandı. Kayıplar için ölçümlerde herhangi bir düzeltme yapılmadı.

Vazopressin ve ACTH ekstrakte edilmeden direkt olarak plazmadan ölçüldü. Radyoimmünassay analizler ticari olarak bulunabilen radyoimmünassay kitler ile yapıldı.

Sonuçlar standart-t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmada toplam 67 adet dişi sıçan kullanıldı. Kontrol grubundaki 10 sıçana hiçbir cerrahi işlem yapılmadı. Bu sıçanlar vücut ağırlıkları, normal hedef organ histolojileri ve hormon değerlerinin tespiti için kullanıldı.

Hipofizektomi grubunda 29 sıçana parafarengial yöntemle hipofizektomi yapıldı. 12 sıçan per, ve post, operatuvar dönemde kaybedildi. Deney bitiminde kanları alınamayan 3 sıçan (1, 3, 17 no), kafa tabanı incelemesinde hipofiz kalıntısı tespit edilen 1 sıçan (9 no) çalışma dışında bırakıldı. 13 sıçan istatistiksel çalışmaya dahil edildi. Total hipofizektomi oranımız % 98'di.

Graft grubunda ise, 28 sıçandan 11 tanesi kaybedildi. Kanı alınamayan 1 sıçan çalışmadan çıkarıldı. Histolojik incelemelerde 3 sıçanda (1, 8, 16 no) greft dokusuna rastlanmadı (% 17.6). Ancak bu 3 sıçan yanlış değerlendirmelere yol açmamak için çalışmadan çıkarılmadı. Bu grupta 16 sıçan değerlendirmeye alındı.

Cerrahi ve postoperatif bakım açısından global mortalite oranı % 34 (23 sıçan) olarak saptandı (Tablo: I).

Tablo I- Ölüm nedenleri gösterilmiştir

Ölüm Nedenleri	Sayı	%
Aşırı akciğer sekresyonu	9	39
Karotis arter veya transvers sinüs kanaması	6	26.2
Beslenme yetersizliği	3	13.1
Enfeksiyon	3	13.1
Nazofarinks delinmesi	1	4.3
Çevre beyin dokusunda hasar sonucu gelişen kaşeksi	1	4.3
TOPLAM	23	100

Deney grubundaki bütün sıçanlar 4-6 hafta yaşatıldılar.

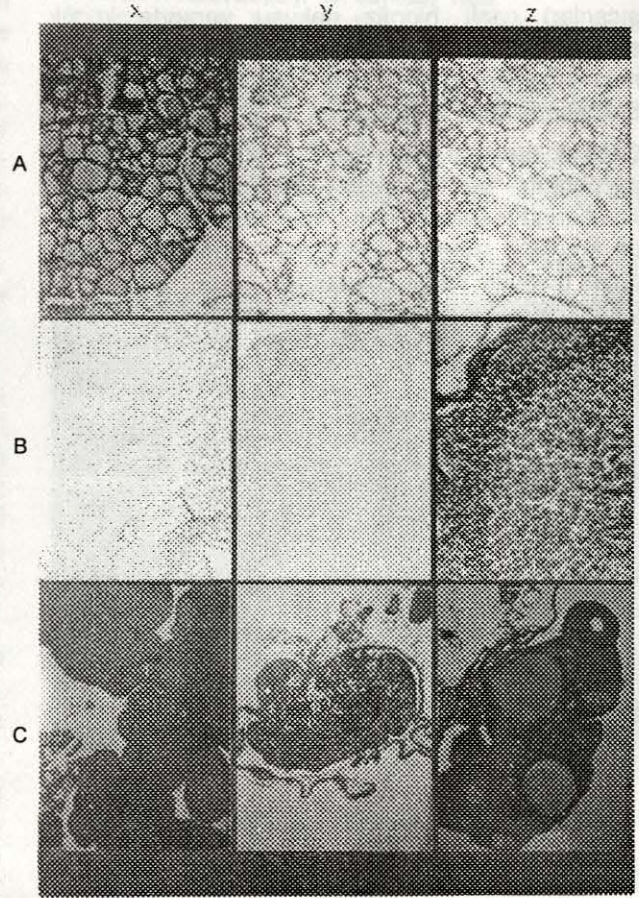
3 gruptaki sıçanların toplam vücut ağırlıklarındaki değişiklikler Tablo II'de gösterilmiştir. Çalışma sırasında dikkati çeken bir özellik, hipofizektomi grubunda postoperatif hızlı bir kilo kaybı gözlenirken, bu kayıp giderek azaldı. Greft grubunda ise, hızla kilo kaybeden sıçanlar, daha sonra kilolarını tekrar kazandılar.

Tablo II- Gruplarda çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ortalama vücut ağırlık değişimleri

Grup	Sayı	Başlangıç ağır. ort. (gr)	Sonuç ağır. ort. (gr)	% Kayıp	Karşılaştırılan Gruplar		
					Gruplar	t	p
KG	10	289.0	300.4	—	KG-HG	—	<0.001
HG	13	233.6	187.6	19.7	HG-GG	5.24	<0.001
GG	16	238.8	229.1	3.7	KG-GG	—	<0.001

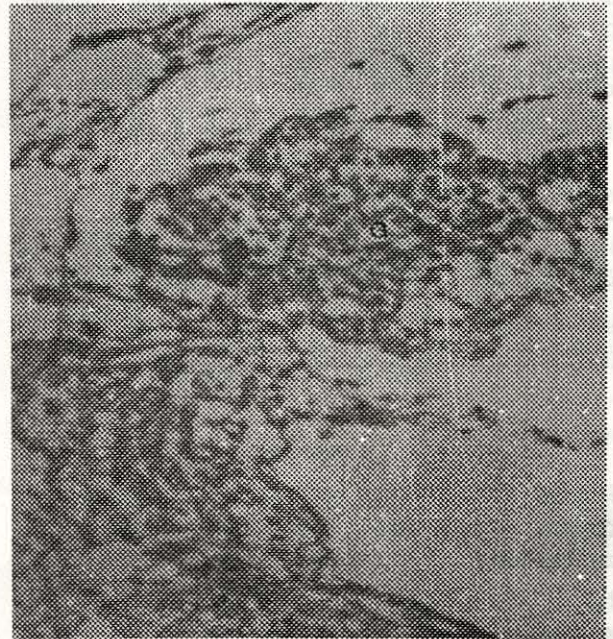
Hedef organ incelemelerinde, hipofizektomi grubunu oluşturan 13 sıçanın endokrin hedef organ kesitleri incelendiğinde, sadece 3 sıçanda tipik over atrofisi (14, 15, 16 nolu sıçanlar) tesbit edildi. Diğerlerinde ortak özellik, overlerde, boyutlarında küçülme ve korpus luteum sayılarında azalma, adrenallerde fasiküler tabakada genişleme, tiroidlerde follikül çaplarının küçülmesi, bir kısım folliküllerin follikül içeriğini kaybetmesi ve follikül epitel hücrelerinde belirgin proliferasyon tesbit edildi. Greft grubunda ise, over adrenal ve tiroid organlarının aynı derecede etkilenmediği görüldü. 5 sıçanda overlerde atrofi (4, 5, 6, 8, 16 nolu sıçanlar), 3 sıçanda adrenallerde tabakalarda bozulma ve granüler tabakada belirgin genişleme (2, 8, 12 nolu sıçanlar) saptandı. Diğer değişiklikler hipofizektomi grubundan farklı değildi (Resim: 1).

Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde, greft dokusu tespit edilen 13 sıçanda greft dokusunun 3. ventrikülün alt kısmında buldukları ve canlılıklarını korudukları tesbit edildi (Resim: 2). Fötal dokunun iyi differansiye olduğu, genellikle nukleuslu kromatin yapısı belirgin olan eozinofilik sitoplazmalı koyu boyanan kromofob hücrelerin sinüzoidal bir yapı oluşturdukları gözlemlendi (Resim: 3). 1 sıçanda (7 nolu sıçan) küçük bir alanda canlı hipofiz dokusu görülürken, 2 sıçanda (2 ve 13 nolu



Resim: 1

Hedef organlarda görülen histopatolojik değişiklikler (A: Tiroid, B: Adrenal, C: Over, X: Kontrol, Y: Hipofizektomi, Z: Greft) görülmektedir.

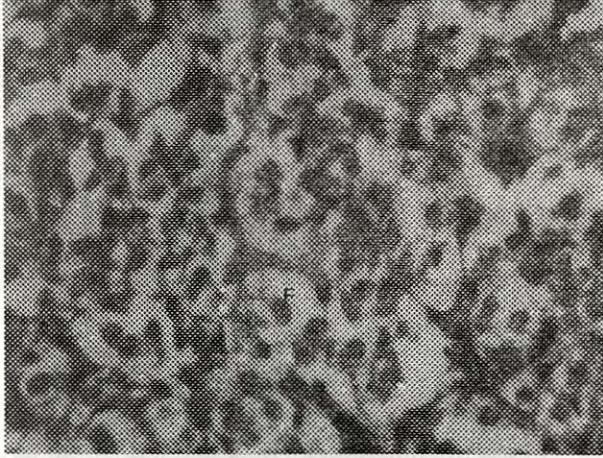


Resim: 2

3. ventrikül altında canlılığını korumuş greft dokusu (G) görülmektedir.

sıçanlar) canlı hipofiz dokusu yanında küçük sitoplazmalı histiosit kümeleri, 2 sıçanda (14 ve 15 nolu sıçanlar) canlı hipofiz dokusu yanında bağ dokusunda hafif artma tesbit edilen bulgulardı.

Greft dokusunda fetal hipofiz hücrelerinin nükleer yapılarının ve homojen kromatin yapılarının korunduğu tespit edilirken, hücresel parçalanma ya da kromatin ağında dağılma gibi nekrozu gösterecek bulgular tesbit edilmemiştir.



Resim: 3

Kromatin yapısı belirgin eozinofilik sitoplazmalı, koyu boyanan iyi differansiye olan, fetal hipofiz dokusu (H.E.) hücrelerinin sinüzoidal bir yapı oluşturdukları görülmektedir (F: Fetal hipofiz dokusu)

Anilin blue boyama metodu ile hazırlanan preparatlarda, kromofob hücre hakimiyeti yanında az sayıda asidofil ve koyu boyanan bazofil hücreler gösterilmiştir.

Hormon sonuçları Tablo: III'de gösterilmiştir.

Tablo: III- Greftli, hipofizektomili ve kontrol grubu sıçanların ortalama hormon değerleri ve karşılaştırılması

Grup	Sayı	ACTH	Vazopressin (pg/ml)	Oksitosin (pg/ml)	Karşılaştırılan	
					Gruplar	p
KG	10	137.2	127.8	137.6	KG-HG	<0.001
HG	10	25.7	30.0	41.3	HG-GG	<0.001
GG	10	70.0	84.4	84.4	KG-GG	<0.001

Tartışma

Pitüiter doku median eminens altına yerleştirildiğinde fonksiyonel aktivitesini yeniden kazanmaktadır^{4,6}.

Nöral transplantasyon çalışmalarında immüno-supresyon kullanımı herkes tarafından kabul edilmemektedir¹⁴. Tulipan beynin immünolojik ayrıcalığının, median eminensin, eksternal kısmına kadar uzanmadığını bildirmiştir. Bu nedenle eksternal median eminens, pitüiter transplantasyon için

en uygun yer olmasına rağmen, immünolojik rejeksiyon sistemlerine maruz kalma dezavantajlarını taşımaktadır. Sonuç olarak minör histokompatibilite bariyerine karşı başarılı pitüiter bez transplantasyonunun ancak, siklosporin tedavisi ile mümkün olabileceği bildirilmiştir¹⁶. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda immüno-supresif kullanılmamıştır.

Median eminens altına fetal hipofiz dokusu transplantasyonu yapılan sıçanlar vücut ağırlıklarını korurken, normal anatomik yeri dışında hipofiz transplantasyonu yapılan sıçanlar kilolarını koruyamamaktadır^{2,3,4,6,17}. Bizim çalışmamızda da vücut ağırlığı hipofiz fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kabul edilmiş ve ölçülmüştür. Hipofizektomi grubunda 4 hafta sonra vücut ağırlıkları ortalamasında % 19.7'lik bir kilo kaybı saptanırken, greft grubunda % 3.6'lık bir kayıp saptanmıştır. Hipofizektomi grubunda tespit edilen kilo kaybı, greft ve kontrol grubu ağırlıkları ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Radyoimmünassay ve immünohistokimyasal metodların kullanılmadığı devrelerde, hipofiz transplantlarının fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kriter olarak hedef organ değişiklikleri kullanılmıştır^{2,3,4,8,10,12}. Literatürde bildirilen histolojik ve morfolojik hedef organ değişiklikleri, tiroid, over ve testislerde atrofi ve ağırlık kaybıdır. Halasz ve arkadaşları nonhipotalamik bölgeler, beynin değişik yerleri ve renal kapsül altında hipofiz grefti taşıyan sıçanlarda gonat, tiroid ve adrenallerde atrofi geliştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca HTA'ya yerleştirilen ancak median eminensle bağlantı kurmayan greftlerde, gonatlar normal yapılarını korurken adrenal ve tiroid bezlerinde atrofi tesbit etmişlerdir⁴. Bizim greftlerimiz dışı sıçanlarda overleri yeterli seviyede stimüle edemedi. Toplam 5 sıçanda overler atrofikti, boyutları tüm sıçanlarda küçülmüştü. Tiroid ve adrenal bezlerin ise, bazı morfolojik değişikliklere rağmen yapıları kısmen korundu.

Median eminens altına transplante edilen greftlerde asidofil ve bazofil hücreler tekrar ortaya çıkmaktadır³. HTA dışındaki bölgelerde yerleşen greftler sadece kromofob hücreler içermektedir⁴. Flament-Durand'ın çalışması da bunu desteklemektedir³. Anilin blue boyası ile greftlerimizde kromofob hakimiyeti yanında, asidofil ve bazofil hücreler tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ACTH, OT ve VP ölçümleri literatüre uygun olarak RIA yöntemleri ile tayin edilmiştir^{6,17,18,19}. Maksimum ACTH salgılanmasının tespit edilmesi ancak stres faktörü yaratıldığı zaman mümkün olabilmektedir^{20,21}. Eter aynı zamanda OT ve VP salgısını da artırmaktadır²⁰. Çalışmamızda eter stresi altında kan örnekleri alınmıştır.

Median eminens altına transplante edilen hipofiz greftleri normal kontrollerle aynı düzeyde, adrenal kortikosteron salgılanmasını uyabilecek düzeyde ACTH sekrete ederler²⁰. Ektopik hipofiz greftleri ise düşük ACTH sekresyonu ile sonuçlanmaktadır²². Median eminense konulan greftin 1-2 mm'lik yer değiştirmesi de düşük ACTH düzeyi ile sonuçlanabilir²⁰. Çalışmamızda ACTH seviyesinin normalden düşük olması, greftin yeri ve greftin eter stresine verdiği cevabın yetersizliği ile açıklanabilir.

Literatürde, pitüiter stalk kesisi veya hipofizektomi yapılan sıçanların hipotalamohipofizer traktus fibrillerinde hızlı bir rejenerasyon olduğu bildirilmektedir^{23,24,25}. Yeni büyüyen sinir fibrillerinin fonksiyonel olarak aktif olduğu, erken postoperatif dönemde oluşan diyabet insipit tablosunun daha sonra düzelmesi ile gösterilmiştir. Reorganizasyon birkaç haftada olmasına rağmen, 1 yıldan önce yeterli bulunmamaktadır²⁴. Çalışmamızda ölçülen VP ve OT değerleri hipofizektomi grubundan anlamlı ölçüde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Kontrol, hipofizektomi ve greft grubu hormon değerleri karşılaştırıldığında tespit edilen sonuçlar, fötal hipofiz dokusunun hipofiz sekresyonunu kısmen restore edebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak cevaplandırılması gereken esas soru "hipofiz transplantları hipofiz yetmezliğinde kullanılabilir mi?" olmalıdır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda bu sorunun cevabı olumludur. Ancak bu konuda yapılacak ileri araştırmalar, hipofiz transplantlarının insanlarda uygulanması çalışmalarına ışık tutacaktır.

Yrd. Doç. Dr. Ahmet BEKAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji ABD
Tel: (224) 442 80 81 Fax: 442 80 34
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Ahren K: Development and function of the testes in rats with pituitary gland autotransplanted to kidney capsule. *Endocrinology*. 71: 176-178, 1962.
2. Everett JW: Functional corpora lutea maintained for months by autografts of rat hypophyses. *Endocrinology*. 58: 786-796, 1956.
3. Flament-Durand J: Observations on pituitary transplants into the hypothalamus of the rat. *Endocrinology*. 77: 446-454, 1965.
4. Halazs B, Pupp L, Uhlarik S, Tima L: Further studies on the hormone secretion of the anterior pituitary transplanted into the hypophysiotropic area of the rat hypothalamus. *Endocrinology*. 77: 343-355, 1965.
5. Knigge KM: Gonadotropic activity of neonatal pituitary glands implanted in the rat brain. *J of Physiol*. 202: 387-391, 1962.

6. Tulipan NB, Zacur HA, Allen S: Pituitary transplantation: Part 1. *Neurosurgery*. 16: 331-335, 1985.
7. Wilberger JE: Transplantation of central nervous tissue. *Neurosurgery*. 13: 90-94, 1983.
8. Goldberg RC, Knobil E: Structure and function of intraocular hypophyseal grafts in the hypophysectomized male rat. *Endocrinology*. 61: 742-752, 1957.
9. Martini L, De Poli A, Pecile A, Satio S, Toni F: Functional and morphological observations on the rat pituitary grafted into the anterior chamber of the eye. *J Endocrin*. 19: 164-173, 1959.
10. Nikitovitch-Winer M, Everett JW: Functional restitution of pituitary grafts re-transplanted from kidney to median eminence. *Endocrinology*. 63: 916-931, 1958.
11. Harris GW, Jacopson D: Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc. R. Soc. Biol*. 139: 263-276, 1952.
12. Knigge KM: Relationship of intracerebral pituitary grafts to central neuro peptide system. *Am J of Anat*. 158: 549-563, 1980.
13. Aslan K: Erişkin erkek sıçanlarda, parafarengial yöntemle hipofizektomi, postoperatif farmakoloji ve hedef organlarda histopatolojik inceleme. Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi, 1990.
14. Hitchcock ER, Clough C, Hughes R, Kenny B: Embryos and Parkinson's disease. *Lancet*. 4: 1274, 1988.
15. Tulipan NB, Huang S, Allen GS: Pituitary Transplantation: Cyclosporine enables transplantation across a minor histocompatibility barrier. *Neurosurgery*. 18: 316-320, 1986.
16. Chen ZP, Hui GZ, Du ZW: An experimental study of pituitary transplantation. *Transplantation*. 50(3): 513-515, 1990.
17. Lu KH, Grandison L, Huang HH, Marshall S, Meites J: Relation of gonadotropin secretion by pituitary grafts to spermatogenesis in hypophysectomized male rats. *Endocrinology*. 100: 380-386, 1977.
18. Akalan N, Pamir N, Benli K, Erbenli T, Erbenli T: Fetal pituitary transplants into the hypothalamic area of hypophysectomized rats. *Surg Neurol*. 30: 342-349, 1988.
19. Luciano MG, Kamilaris T, Jhonson E, Cizza G, Calagaro A, Chrousos G, Oldfield E: Hormone release from long-term fetal pituitary allografts in the rat hypothalamus. *J Neurosurg*. (Abstract) pp. 712, 1991.
20. Matsuda K, Duyck C, Greer MA: Restoration of the ability of rat pituitary homotransplants to secrete ACTH if placed under the hypothalamic median eminence. *Endocrinology*. 74: 939-943, 1964.
21. Vernikos-Danellis J: Estimation of Corticotropin-Releasing activity of rat hypothalamus and neurohypophysis before and after stress. *Endocrinology* 75: 514-520, 1964.
22. Sirret NE, Kendall JW: Hypothalamic control of ACTH release from ectopic pituitary glands. *Endocrinology*. 85: 784-788, 1969.
23. Billenstien Dc, Levegue TF: The reorganization of the neurohypophyseal stalk following hypophysectomy in the rat. *Endocrinology*. 56: 704-717, 1955.
24. Daniel DM, Duchon LW, Prichard MML: Some effects of pituitary stalk section and of hypophysectomy on the endocrine organs and growth of rats. *Endocrinology*. 71: 243-257, 1963.
25. Daniel PM, Prichard MML: The human hypothalamus and pituitary stalk after hypophysectomy of pituitary stalk section. *Brain*. 95: 813-824, 1972.