

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**İNTRA-AMNİOTİK
TİROKSİN UYGULAMASININ
FETAL AKCİĞER MATURASYONUNA ETKİSİ**

T 48904

UZMANLIK TEZİ

DR. MERYEM ÇAM

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. DENİZ ERDOĞAN

ANKARA-1996

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ:	3
II. GENEL BİLGİLER:	6
II.1. AKCİĞERLERİN ANATOMİSİ:.....	6
II.2. AKCİĞERLERİN GELİŞİMİ:	9
II.3. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ:	12
III. GEREÇ VE YÖNTEM:	22
IV. BULGULAR:	25
V. TARTIŞMA VE SONUÇ:	42
VI. ÖZET:	50
VII. SUMMARY:	52
VIII. KAYNAKLAR:	54

ÖNSÖZ

Herzaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, mesleki birikimlerinden bana çok şey aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Deniz Erdoğan'a, özellikle öztürkçesi ile tezime katkıda bulunan hocam Prof. Dr. M. Tahir Hatiboğlu'na, bölümümüzün diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Müfide Görgün ve Yrd. Doç. Dr. Celal Ilgaz'a teşekkür ederim.

Tavşanlara laparotomi yapan A. Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hakkı İzgür ve ekibine, tatillerinden özveride bulunarak deneyimde bana yardım eden araştırma görevlisi arkadaşlarım Gülçin Abban ve Dr. Gülay Sülü'ye, elektron mikroskop resimlerini çeken Uzm. Dr. Candan Özoğul'a, tezimi bilgisayarda yazan Arş. Gör. Dr. Emin Oryal Taşkın'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Meryem Çam

Haziran 1996, Ankara

I. GİRİŞ:

Prematüre bebeklerde en sık ölüm nedeni yenidoğanın Solunum Sıkıntısı Sendromu (Respiratuvar Distres Sendromu) adı da verilen Hiyalen Membran Hastalığı'dır.

Bu hastalığın gelişmesinin nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan alveollerdeki Tip II hücrelerinden salgılanan bir protein-fosfolipid bileşimidir(41). Bu madde alveollerin iç yüzeyini ince bir katman halinde kaplayarak yüzey gerilimini azaltır ve soluk verme sırasında alveollerin kollabe olmasını (kapanmasını) önler. Böylece gaz değişimi için uygun ortam oluşturulur.

Uzun yıllardır prematüre doğum tehlikesi olan ya da prematüre eylem planlanan annelere steroid tedavisi uygulanarak sürfaktan yapımı hızlandırılmaya çalışılmıştır. Ancak, kortikosteroidlerin istenmeyen bazı etkileri nedeniyle her hastaya uygulanması olanaksızdır. Bu nedenle fetusta akciğer maturasyonunu hızlandırmak için tedavi arayışı sürmektedir.

Tiroit hormonlarının fetus akciğerlerinin olgunlaşmasındaki etkisinin incelenmesine, klinik gözlemler yol göstermiştir. 1981'de Fisch ve arkadaşları Solunum Sıkıntısı Sendromlu yenidoğanlarda hipotiroiti görülme sıklığının normalden çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir(30). Diğer yandan Kadın-Doğum hekimleri uzun yıllar

hipertiroitili annelerin prematüre bebeklerinde Solunum Sıkıntısı Sendromu oluşmadığını gözlemlemişlerdir(54).

Bu verilerden hareketle yapılan deneysel çalışmalarda tiroit hormonlarının, maturasyonu hızlandırdığı biyokimyasal olarak pekçok kez gösterilmiştir.

Bugün artık, erken doğum tehlikesinin ya da gereksiniminin olduğu bütün durumlar hekimler tarafından tiroksin tedavisi için endikasyon olarak kabul edilmektedir.En çok karşılaşılan prematür eylemin durdurulduğu olgulardır. Fetal olgunlaşmanın hızlandırılmasından elde edilen yararın en önemli olduğu durum ise; kanser olan annelerde kemoterapi ve radyoterapiye erken başlanması olanağının verilmesidir(54,55).

Rh uygunsuzluğu olan hastalarda olgunlaşmanın hızlandırılması, erken doğum yaptırılarak intrauterin transfüzyondan kaçınılması olanağını sağlamaktadır(53,54). Aynı olanak annenin orak hücreli anemili olması durumunda da geçerlidir(54).

İnsüline bağlı diabeti olan ve glikoz kontrolü iyi olmayan hastalarda intra-amniotik tiroksin tedavisi ile fetal olgunlaşma hızlandırılarak erken doğum yaptırılabilir. Bu tedavi ile hem annenin glikoz kontrolü kolaylaşır hem de bebek diabetin bilinen etkilerinden korunabilir. 31. haftada tedaviye başlayarak 34-35. haftalarda doğum yaptırılacağı, bu şekilde makrozominin neden olduğu sorunların önlenileceği ve yenidoğanın normal serviste bakılabileceği bildirilmektedir(54).

Diafragma hernisi olan fetuslara da intra-amniotik tiroksin tedavisi yapılmış, 3/4'ünde amnion sıvısında Lesitin/Sfingomyelin (L/S) oranında artış görülmüştür(54).

Üçüz ve dördüz çoğul gebeliklerde intra-amniotik tiroksin tedavisi yapılmış, tedavi edilenlerde neonatal ölüm oranı düşmüş ve yoğun bakımda geçen süre azalmıştır (10,54,56).

Bütün bu klinik sonuçlar ve biyokimyasal çalışmalar tiroksinin akciğer maturasyonunu hızlandırdığını tartışmasız bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak bu konuda pek az histolojik çalışma yapılmıştır.

Bu çalışma tiroksinin akciğer maturasyonuna etkisini, yapısal olarak incelemek ereğiyle planlandı. Çalışmada gebe tavşanlara intra-amniotik tiroksin uygulandı. Fetus akciğerleri kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ışık ve elektron mikroskobu ile incelendi. Bulgular literatür verileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

II. GENEL BİLGİLER:

II.1. AKCIĞERLERİN ANATOMİSİ:

Akciğerler torax içinde mediastinumun sağ ve solunda yerleşik koni biçimli organlardır. Dış yüzleri göğüs kafesi ile çevrilidir. İç yüzleri mediastinuma dönüktür. İç yüzde organa bronkus, damar ve sinirlerin girip çıktıkları hilus pulmonis bulunur. Hilus pulmonis dışında akciğerlerin tüm yüzleri visseral plöra ile örtülüdür. Visseral plöra hilusta kendi üzerine dönerek pariyetal plöra ile devam eder. Pariyetal plöra göğüs kafesinin iç yüzünü örter. Her iki plöra yaprağı arasında solunum hareketlerinin kolayca yapılmasını sağlayan az miktarda sıvı bulunur.

Akciğerlerin tepe bölümleri, apex pulmonisler önde ve yanlarda apertura toraxis superior'u aşarlar. Arkada ise apex pulmonis, caput costae ile hemen hemen aynı düzeyde sonlanır. Bu, sternokostal eklemin kostovertebral ekleme karşın daha aşağıda yer alması ve 1.costanın öne doğru eğilmesi nedeniyledir.

Akciğer tabanları, diafragmanın üstündedir. Diafragma kubbesine uyarak periferik kısımları orta kısımlarına karşın daha aşağıdadır. Göğsün arkasında da öne göre daha aşağıda yer alırlar.

Sağ akciğer iki fissürle üç loba, sol akciğer bir fissürle iki loba ayrılmıştır. Sağda ve solda fissüra interlobaris obliqua sağda üst ve orta lobu alt lobdan, solda ise üst ve alt lobları birbirinden ayırır. Sağda bulunan fissüra interlobaris horizontalis sağ üst loba orta lobu birbirinden ayırır.

Fissura interlobaris obliqua arkada, 4. torakal vertebra denginden başlar; aşağıya ve öne uzanarak önde 6. kaburganın kemik ve kırıldak kısımlarının birleştiği yerde sonlanır. Bu yarığın uzanışı her iki tarafta da aynıdır.

Fissura interlobaris horizontalis, sağ fissura interlobaris obliqua'nın aksiller çizgiyi çaprazladığı noktadan başlar ve horizontal durumda 4. interkostal aralığı izleyerek hilusa kadar uzanır.

Her lob visseral plöra ile kaplıdır. Fissürlerde komşu iki lobun visseral plöra yaprakları yüz yüze gelir.

Loblar segmentlere ayrılırlar. Her segment bağımsız bir bronkusu, arteri ve veni bulunan bir akciğer birimidir. Segmentler ince bir bağ dokusu tabakası ile birbirlerinden ayrılırlar.

Segmentler, tepesi hilusa, tabanı periferik yönelik bir piramit biçimindedir. Her segmentin kendine özgü, lob bronkusundan ayrılan bir bronkusu ile lob arterinden ayrılan bir arter dalı vardır. Her ikisi de segmentine tepesinden girer ve orta kısımda, yan yana periferik doğru uzanırlar. Her segmentin veni ve lenf damarı segmentler arasındaki bağ dokusunda uzanır.

Sağ akciğer 10, sol akciğer 8 segmente ayrılmıştır.

Akciğer segmentleri, en küçük anatomik birim olan lobüllerden yapılmışlardır. Her lobülün bağımsız bir bronkiyolusu ve arteriolü vardır. Bunlar lobülün sapını

oluştururlar ve piramit biçimindeki lobüle tepeden girerler. Lobülün venöz ve lenfatik damarları periferde ve piramidin kabuk kısmında yer alır. Lobüle giren bronkiyolus, dallar vererek ilerler ve terminal bronkiyolusta devam eder. Terminal bronkiyolus respiratuvar bronkiyoluslara ayrılır. Respiratuvar bronkiyolusları duktus alveolaris ve sakkus alveolarisler izler(2,9,20,23,38,42,58,66,69,70).



II.2. AKCIĞERLERİN GELİŞİMİ:

Solunum sisteminin taslağı 4 haftalık embriyonda ön bağırsağın ön kısmında bir çıkıntı (divertikül) şeklinde oluşur. Solunum divertikülü başlangıçta ön bağırsakla geniş bir ilişki içindedir. Ancak giderek ön bağırsakla devam eden duvarları karşılıklı birleşerek bir septum oluştururlar. Buna ösofagotrakeal septum denir. Böylece solunum sisteminin sindirim sistemiyle ilişkisi laringeal açıklık ve farinks ilişkisine indirgenir.

Solunum divertikülü giderek uzar, büyür ve ikiye ayrılır. Böylece sağ ve sol iki ana bronkus ve uçlarında akciğer tomurcukları oluşur. Sağ bronkus 3, sol bronkus 2 ikincil bronkusa ayrılır. Bu ayırım akciğer loblarını da belirler. İkincil bronkuslarda giderek üçüncül (segmental) bronkuslara ayrılırlar. Embriyo, 24 haftalıkken 17.bronkus dallanması şekillenmiş ve respiratuar bronkiyoluslar gelişmiştir.

Akciğer gelişirken üzerinde splanknik mezodermden visseral plevra oluşur. Akciğer perikardiyo-peritoneal kanal içine, kaudal ve lateral yönde büyürken toraks duvarının iç yüzünde somatik mezodermden pariyetal plevra gelişir. Böylece primrtif plevral boşluk oluşur.

Larinks, trakea, bronkus ve akciğerlerin örtü ve bez epitelleri endodermden, kıkırdak, kas, bağ dokusu ve damarları splanknik mezodermden oluşur.

Akciğerin gelişimi 4 evrede gerçekleşir.

1-Psödoglanduler evre (5-17 hafta):

Bu evredeki gelişim ekzokrin bezlere benzer. 17.haftada akciğerlerin bütün bölümleri kaba hatlarıyla oluşmuştur. Ancak henüz gaz değişimi yapabilecek özellikleri kazanmamıştır.Bu evrede doğan fetusun yaşama şansı yoktur.

2-Kanaliküler evre (16-25 hafta):

Bronkus ve terminal bronkiyolusların lümeni genişler. Akciğer dokusu yüksek damarlanma gösteren bir doku haline gelir. 24. haftada herbir terminal bronkiyolus iki ya da daha fazla respiratuvar bronkiyolusa bölünür. Herbir respiratuvar bronkiyolus 3-6 duktus alveolarise açılır.

Kanaliküler evrenin sonlarına doğru respiratuvar bronkiyolusların distalinde bazı ince duvarlı alveoler keseler belirmeye başlar. Bu primitif alveollerin kapiller desteği de solunumu sağlayacak düzeye ulaşmıştır.Bu nedenle solunum artık olanaklı hale gelmiştir.

Eğer fetus bu evrenin sonlarına doğru doğarsa yoğun bakım verilerek yaşatılabilir.

3- Terminal kese evresi [(Primitif alveoler evre)-(24. hafta- doğum)] :

Bu evrede pek çok alveol gelişir ve epitelleri incelir. Kapillerler bu primitif alveoller içine çıkıntı yaparlar. 24. haftada alveol epiteli yassılaştır. Bunlar Tip I alveol hücreleri ya da Pnömosit I olarak adlandırılırlar. Alveolleri çevreleyen mezzenşimde, kan ve lenfatik kapiller ağı gelişir.

Yassı epitel hücrelerinin arasında Tip II alveoler hücreleri ya da septal hücreler (Pnömosit II) oluşmaya başlar. Bu hücreler sürfaktan salgılar. Sürfaktan bir fosfolipid karışımıdır. Alveol iç duvarını bir katman gibi kaplayarak soluk verme sırasında akciğerlerin kollabe olmasını önler. Tip II hücrelerin oluşumu ve sürfaktan salgılanması

20. haftada başlar. Ancak doğumdan önceki son iki haftada hızla artarak yeterli düzeye ulaşır. Erken doğumlarda, 24-26 haftalık bebekler yoğun bakımda yaşatılabilir. Ancak sürfaktan eksikliği respiratuvar distres sendromuna neden olur.

26-28. haftalarda fetus ağırlığı 1000 gr. kadardır. Prematüre doğum olursa yaşam şansı daha yüksektir. Alveoler yüzey alanı damarlanma ve sürfaktan düzeyi yaşamı olanaklı kılar.

4- Alveoler evre (Geç fetal dönemden çocukluğa) :

Bu evrede alveoler epitel iyice incilir. Kapillerler Tip I alveoler hücrelere doğru çıkıntı yapar. Alveol-kapiller bileşkesi iyice incilir. Akciğer solunum yeterliliği kazanır. Ancak akciğer yaşamsal işlevine doğumla başlar.

Alveoler evrenin başında her bir respiratuvar bronkiyolus bir grup ince duvarlı keseye açılır. Bunlar gelecekteki duktus alveolarislerin öncülleridir. Karakteristik alveoller doğumdan önce şekillenmez. Doğumdan önce olgunlaşmamış alveoller respiratuvar bronkiyolusların duvarında küçük çıkıntılar gibi görünürler.

Doğumdan sonra akciğerlerin şişmesiyle alveoller genişler. Ancak asıl artış alveol ve respiratuvar bronkiyoluslardaki artışla olur. 3-8 yaşlarında bir yandan olgunlaşmamış alveol sayısı artarken, diğer yandan olgun hale gelen alveol sayısı da artar.

Doğumdan sonraki ilk birkaç aydaki akciğer gelişimi kan-hava bariyerindeki (önleç) yüzey artışı ile temsil edilir. Bu alveol ve kapillerlerdeki artış ile sağlanır.

Miyadında bir yenidoğanda yaklaşık 50 milyon alveol vardır. Bu sayı yetişkin alveol sayısının 1/6 sıdır. 8 yaşlarında yaklaşık 300 milyon alveol olur. Alveollerin yaklaşık %85 i doğumdan sonra gelişir(28,34,37,63).

II.3. AKCİĞER HİSTOLOJİSİ:

Solunum sisteminin işlevi metabolizma sonucu oluşarak kana geçen CO₂ atılması ve kana O₂'nin geçişini, diğer bir deyişle gaz değişimini sağlamaktır. Bu olay alveol-kapiller bileşkesinde gerçekleşir.

Solunum sistemi; havanın alınması ve iletilmesi işlevini yapan iletilici bölüm ile gaz değişiminin gerçekleştiği solunum bölümü olarak iki kısımda incelenir.

İletici bölüm: Burun boşluğu, nazofarinks, larinks, trakea, bronkuslar, bronkiyoluslar ve terminal bronkiyoluslardan oluşur.

İletici bölümün işlevi havanın iletimini sağlamak ve uygun hale getirmektir.

Havanın rahatça girip çıkmasını sağlamak ereğiyle iletim yolu sürekli açık kalabilecek şekilde desteklenmiştir. Burunda bunu, kemik çatı ve kıkırdaklar, larinks, trakea ve bronkuslarda hiyalin kıkırdak sağlar, kıkırdaklar esnekliği sağlamak için elastik ve kollagen liflerle desteklenmiştir. Larinks kıkırdakları tam halka şeklinde olan tiroit ve krikoid kıkırdakla, küçük elastik kıkırdaklar olan epiglottis, kuneiform ve kornikulattan oluşur. Trakeada kıkırdaklar at nalı şeklindedir. Açık olan iki uç arasında fibroelastik ligament ve düz kas demetleriyle bulunur. Kas lümenin genişliğini düzenler. Bronkuslarda ise kıkırdaklar düzensiz adalar halindedir. Düz kas demetleri distale gidildikçe artar.

Bronkiyoluslarda ise artık kıkırdağa gereksinim kalmamıştır. Düz kas ve elastik lifler lümenin açık kalmasını sağlamak için yeterlidir.

İletici bölümün ikinci işlevi olan havayı uygun hale getirme işlemi için hava temizlenir, ısıtılır ve nemlendirilir. Bu işlerin yapılabilmesi için solunum epiteli gerekli özellikleri taşır. Lamina propriada çok sayıda seröz ve müköz bezler vardır. Hava burundan girdiğinde büyük özel kıllar (vibrasealar) kaba partikülleri tutar. Burun boşluklarındaysa mukus tabakası küçük partikülleri ve gaz halindeki kirlilikleri tutar. Seröz salgı ile karışık olan mukus, solunan havayı nemlendirerek alveol duvarının kurummasını önler. Ayrıca burundaki özel venöz ağlar havanın ısıtılmasını sağlar.

SOLUNUM EPİTELİ: İletici bölümün büyük kısmı goblet hücrelerinden zengin yalancı çok katlı kinosilyalı epitelle örtülüdür. Travmaya uğrayan epiglottisin dile bakan yüzü ve korda vokalisler çok katlı yassı epitelle döşelidir.

Distale doğru gidildikçe bronkiyoluslarda epitel tek katlı prizmatik silyalı epitele dönüşür. Terminal bronkiyoluslarda epitel tek katlı kübik hale gelir. Goblet hücreleri de distale gidildikçe azalır ve terminal bronkiyoluslarda yok olur. Goblet hücreleriyle birlikte bulunan silyalı hücreler, goblet hücrelerinin bulunmadığı distal bronkiyoluslarda bir süre daha devam eder ve sonra ortadan kalkarlar. Bu durum mukus birikimini önler. Ufak partikülleri ve suda çözünen gazları (SO₂ ve ozon) absorbe eden mukus lamina propriada bulunan seröz bezlerden salgılanan sıvı üzerinde yüzer. Epitel hücrelerinin silyası bu sıvı ve üzerindeki mukus tabakasını ağız boşluğuna doğru hareket ettirir. Burada mukus tabakası yutulur ya da tükürülür.

EM incelemelerinde solunum epitelinin 5 hücre tipi içerdiği görülür:

1- Silyalı Prizmatik Hücre (epitheliocytus columnaris ciliatus): Silyalı hücreler apikal yüzlerinde yaklaşık 300 silya içerirler. Silyalar apikal sitoplazmada yerleşik bazal

cisimlerden çıkarlar. Apikal sitoplazmada ayrıca bol, küçük mitokondriyonlar bulunur. Silyaların hareketi için gerekli olan ATP bu mitokondriyonlarda sentezlenir.

2- Goblet Hücreleri (exocrinocytus califormis): Bu hücrelerin apikal bölümleri polisakkaritlerden zengin mukus damlacıklarıyla doludur.

3- Fırçamsı Hücreler (epithliocytus microvillosus): Bunlar apikal yüzlerinde çok sayıda mikrovillus içeren prizmatik hücrelerdir. Bazal yüzlerinde afferent sinir sonlanmaları olduğu için bu hücreler duyu reseptörleri olarak kabul edilirler.

4- Bazal Hücreler (epithliocytus basalis): Bazal lamina üzerine oturan ancak lümene kadar uzanmayan kısa, yuvarlağımsı hücrelerdir. Mitozla bölünüp değişerek diğer hücrelere dönüşürler.

5- Küçük Granüllü Hücreler: Bazal hücrelere benzerler. 100-300 nm. çapında orta bölümleri yoğun granüller içerirler. Histokimyasal çalışmalar bu hücrelerin diffüz nöroendokrin sistemin elemanları olduklarını göstermiştir.

Bu 5 tip hücrenin bulunduğu yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel, küçük çaplı terminal bronkiyoluslara değin devam eder. Terminal bronkiyoluslarda epitel tek katlı silyalı prizmatik ya da kübik olur. Terminal bronkiyoluslarda epitelde Clara hücreleri bulunur. Bu hücreler silya içermez ve apikal sitoplazmaları salgı granülleri ile doludur. Bunların bronkiyolus yüzeyini koruyan glikozaminoglikanları salgıladıklarına inanılmaktadır.

Bronkuslarda lamina propriada kıkırdak, seröz ve mukoz bezler varken, bronkiyoluslarda bunlar görülmez. Lamina propria düz kas ve elastik liflerden oluşmuştur. Solunum yollarının kasları parasempatik ve sempatik sinirler tarafından sinirlendirilir. Parasempatik sinirler N. vagus ile gelir. Vagusun uyarısı ile kaslar,

kasılarak çapı daraltır. Trunkus sempatikustan gelen sempatik sinirlerin uyarımları gevşetir. Bu nedenle astım ataklarında semptomimetik ilaçlar kullanılır.

SOLUNUM BÖLÜMÜ:

Her terminal bronkiyolus, solunum sisteminin iletim ve solunum bölümünü birleştiren 2 ya da daha çok respiratuvar bronkiyolusa ayrılır. Respiratuvar bronkiyoluslara saccus alveolarisler açılır. Respiratuvar bronkiyolusların başlangıç kısımlarında epitel silyalı kübik hücreler ve Clara hücrelerinden oluşur. Alveollerin açıldığı yerlerde ise bronkiyolus epiteli alveollerin tek katlı yassı epiteliyle devam eder. Distale doğru alveol sayısı artar ve alveollerarası aralık azalır. Alveollerarasında bronkiyolus epiteli silyalı kübiktir; distal kısımlarda silyalar bulunmayabilir. Epitel altında düz kas ve elastik lifler vardır.

ALVEOLAR KANALLAR (DUKTUS ALVEOLARİS): Respiratuvar bronkiyolular boyunca distale gidildikçe, bronkiyolus duvarına açılan alveol sayısı giderek artar ve duvarda başkaca yapı izlenmez. Bu kanallara alveolar kanallar denir. Alveolar kanalın epiteli tek katlı yassıdır. Lamina propriada düz kas hücrelerinden bir ağ vardır. Bu kaslar bitişik alveollerarasında sfinkter (büzgeç) işlevini görürler. Alveolar kanalın distalinde bu kaslar yiter. Alveolar kanal ve alveollerin desteği yalnızca elastik ve kollagen liflerden oluşur.

Alveolar kanallar herbirine bir kaç alveolar kesenin (sakkus) açıldığı boşluklarla sonlanır. Alveollerin ve alveolar keselerin açıldığı bu boşluklar elastik ve retiküler liflerle sarımlıdır. Elastik lifler soluk alma sırasında alveollerin açılmasını ve solunum sırasında pasif olarak kasılmayı sağlar. Retiküler lifler ise aşırı gerilmeyi önleyerek alveolar bölme ve kapillerlerin zarar görmesini engellerler.

ALVEOLLER: Alveolar keseler, kanallara ve respiratuvar bronkiyoluslara açılan yaklaşık 200 μm genişliğinde torba şeklinde çıkıntılardır. Alveoller bronkiyolus ağacının son bölümleridir. Buralarda hava ve kan arasında O_2 ve CO_2 değişimi gerçekleşir. Alveol duvarı kan ve hava arasındaki emilim yüzeyini artıracak özelliindedir. Genelde her alveol duvarı iki alveol arasında yer alır ve bu nedenle de alveollerarası bölme ya da duvar olarak adlandırılır. Bir alveollerarası bölme iki tarafında iki ince tek katlı yassı epitel ve bu epiteller arasında kapillerler, fibroblastlar, elastik ve kollagen lifler ile makrofajları içerir. Kapillerler ve bağ dokusu matriks, intersitiumu oluşturur. Alveolar bölmenin interstitiumunda organizmanın en zengin kapiller ağı yer alır.

Alveollerdeki hava ile kapiller kanı arasında 3 bileşenden oluşan ve kan- hava önleci (bariyer) denilen bir yapı vardır. Bu önlecin 3 bileşeni, alveolleri döşeyen tek katlı yassı epitel, alveol hücrelerinin sitoplazması, sıkıca yan yana duran alveol ve endotel hücreleri arasında her iki epitelin kaynaşmış bazal laminası ile endotel hücrelerinin stoplazmasıdır. Bu tabakanın toplam kalınlığı 0,1-1,5 μm arasında değişir. Alveollerarası bölme, anastomozlar yapan pulmonar kapillerler retiküler ve elastik lif ağlarıyla desteklenmiştir.

Alveoller içindeki havadan gelen O_2 kapiller içindeki kana ve kandaki CO_2 alveol lümenine bu engeli geçerek ulaşır. CO_2 in H_2CO_3 den ayrılması eritrositlerde bulunan karbonik anhidraz enzimi ile katalizlenir. Akciğerlerde yaklaşık 300 milyon alveol vardır. Gaz değişim yüzeyi ortalama 140 m^2 dir.

Alveollerarası bölme 5 esas hücre tipi içerir: 1-Kapillerlerin endotel hücreleri (%30). 2-Tip I alveol hücreleri (%8). 3-Tip II alveol hücreleri (%16). 4- Fibroblast, mast hücreleri ve kontraktıl interstisyel hücreler (%36). 5- Alveol makrofajları (%10) dır.

1. Kapillerlerin Endotel Hücreleri: Çok incedir ve kolaylıkla alveollerin Tip I hücreleri ile karıştırılabilirler. Endotel hücreleri; sitoplazmik delik içermez ve devamlıdır. Organeller çekirdek çevresinde kümelenerek sitoplazmanın geri kalan bölümünün gaz değişimini kolaylaştırmak için incelenmesine olanak tanır. Yassılaştırmış kenar sitoplazma çok sayıda pinositotik vezikül içerir.

2. Tip I Alveol Hücreleri (Yassı Alveolar Hücreleri): Alveol yüzeyini döşeyen ileri derecede incelmış hücrelerdir. Tip I hücreleri alveol yüzeyini döşeyen hücrelerin %97'sini , Tip II hücreleri ise %3'ünü oluşturur. Bu hücreler çok incedir. Bazen kalınlıkları 25 nm. olabilir. Golgi kompleksi, endoplazmik retikulum ve mitokondriyonlar çekirdek çevresi sitoplazmada yerleşmiştir. Kenar sitoplazma gaz değişimi için ideal inceliktedir. İnce stoplazma, sürfaktanın dönüşümünde ve ufak parçacıklı kirliliklerden yüzeyin temizlenmesinde işlev gören pinositik veziküllerden zengindir. Tüm Tip I epitel hücreleri yan yüzlerinden doku sıvısının alveolar lümene sızmasını engelleyen sıkı bağlantı birimleri ve desmozomlarla birbirlerine tutunmuşlardır. Bu hücrelerin başlıca işlevi gazların geçişine uygun incelikte bir engel sağlamaktır.

3. Tip II Alveol Hücreleri (Büyük Alveol Hücreleri ya da Septal Hücreler) : Desmozom ve sıkı bağlantı yapılarıyla Tip I hücrelerine tutunarak onlar arasında serpilmiş hücrelerdir. Küboidal biçimlidirler. Genelde alveollerin birleştikleri köşelerde 2 ya da 3 hücrelik gruplar halinde bulunurlar. Bazal membran üzerine oturan bu hücreler Tip I hücrelerle aynı kaynaktan gelirler ve epitelin bir parçasıdır.

Tip II hücreler, tipik salgı hücrelerine benzerler. Mitokondriyonları, granüllü endoplazmik retikulumları, iyi gelişmiş golgi kompleksleri ve serbest yüzlerinde

mikrovillusları vardır. Işık mikroskopik incelemelerde sitoplazmalarında karakteristik vakuoller ya da veziküller içerir. EM. incelemelerinde ünit zarla çevrili 1-2 µm. çapında konsantrik ya da koşut lameller içeren yapılar görülür. Bunlara lameller cisimler denir ve ışık mikroskopik incelemelerde görülen veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Fosfolipitler, glikozaminoglikanlar ve proteinler içeren bu yapıların bu hücrelerde devamlı sentezlendikleri ve apikal yüzden salgılandıkları histokimyasal çalışmalarla saptanmıştır. Bu lameller cisimler alveolar yüzeye yayılarak yüzeyel gerilimi azaltan, alveol yüzey örtüyü, pulmoner sürfaktanı yaparlar.

Sürfaktan tabakası dipalmitol lesitinden oluşan ince bir monomoleküler fosfolipit tabakası ile kaplı, sulu protein içeren bir bileşimdir. Sürfaktan alveollerin yüzey gerilimini azaltır. Böylece alveollerin hava ile dolması için daha az kuvvet harcanır ve solunum kolaylaşır. Ayrıca soluk verme sırasında alveollerin kapanması da önlenmiş olur.

Fötüs gelişiminde sürfaktan son haftalarda artar. Bu nedenle prematür doğumlarda sürfaktan eksikliğine bağlı hiyalin membran hastalığı gelişme olasılığı yüksektir.

Sürfaktan bakterisidal etkiye de sahiptir. Alveollere kadar ulaşmış bakterilerin yok edilmesine yardım ettiği düşünülmektedir.

Tip II hücreler alveoler örtünün yenilenmesi işlevini de yerine getirirler. Alveol epitelinin %1'i her gün yıkılır ve yapılır. Harap olan hücrelerin yerini tip II hücreleri, mitotik aktivite ile çoğalarak doldururlar. Çoğalan hücrelerin bir kısmı tip I hücrelere dönüşürler.

4. Alveolar Makrofajlar (Toz Hücreleri- Macrophagocytes alveolaris): Kemik iliği kökenli monositlerden gelişirler. Bunlar alveolar septumda yer alır ve alveol yüzeyinde de görülebilirler. Çok sayıda karbon ve toz yüklü makrofaj bağ dokusunda büyük damarlar çevresinde ve plevrada bulunabilir. Ancak bunların hiçbir zaman alveol lümenine geçmedikleri, fagositotik artıkların alveol lümeninden Tip I hücrelerince pinositozla alınıp bu hücelere verildiği düşünülmektedir.

5. Fibroblast, Mast Hücreleri ve Kontraktil İnterstisyel Hücreler: Alveolar bölmedeki fibroblastlar; kollagen ve elastik lifler ve glikozaminglikanları sentezlerler. Parankimal materyalin %15-20 sini kollagen oluşturur. Kollagen, tip I ve tip III kollagendir. Tip I kollagen birleştirici bölümde ve plevrada yoğundur. Tip III kollagen alveolar retiküler liflerde bulunur. Kollagen yapımının artışı akciğer fibrozisine neden olur.

Septumdaki kontraktil interstisyel hücreler, alveol epitelinin bazal yüzüne komşudurlar. Ancak endotel hücrelerine bitişmezler. Anti-aktin ve anti-myozin antikoları ile etkileşen bu hücreler kasılarak alveol lümenini daraltırlar.

ALVEOLER PORLAR: Alveollerarası bölme, komşu alveoelleri birleştiren 10-15 µm. çapında bir ya da daha çok por içerebilir. Bunlar alveolar basıncın eşitlenmesini ve bronkiyol tikanmalarda hava dolanımı için kollateral oluşumunu sağlarlar.

AKCİĞERİN KAN DAMARLARI: Akciğerlerde hem besleyici hem de işlevsel dolaşım vardır. İşlevsel dolaşım pulmoner arter (a. pulmonalis) ve venlerle (v. pulmonalis) sağlanır. Pulmoner arterler akciğerlerde düşük bir basınçla karşılaşılır. (Sistolik basınç 25mmHg., diastolik basınç 5mmHg. dir.) Bu nedenle ince duvarlı damarlardır. Yine de pulmoner arterler, pulmoner venlerden daha çok düz kas ve

elastik lif içerirler. Membrana elastika internaları da vardır. Pulmoner arterler solunum ağacına uyarak dallanırlar. Bu dallar bronkus ya da bronkiyolusların adventisyası ile sarılıdır. Duktus alveolarislerе doğru bu arter dalları, dallanarak kapiller ağı yapar ve alveollerarası bölmede alveol epiteliyle ortak bazal membranla ilişkiye girerler. Akciğerler organizmanın en iyi gelişmiş kapiller ağına sahiptir.

Kapiller ağlardan başlayan venüller parankimada yalnız olarak uzanırlar. Bunlar hava yollarında ayrılıp ince bağ dokusu ile sarılarak lobüller arası bölmelere girerler. Lobüllerden çıkan venler, bronkus ağacını izleyerek hilusa doğru ilerlerler.

Besleyici damarlar solunum ağacını izlerler. Bunlar, kanı akciğerlerde respiratuar bronkiyoluslara kadar dağıtırlar ve burada pulmoner arter dallarıyla anastomoz yaparlar.

LENFATİK DOLAŞIM: Lenf damarları, bronkusları ve pulmoner kan damarlarını izlerler. Bunlar lobüller arası bölmede yer alır. Hepsi hilus bölgesindeki lenf düğümlerine açılırlar. Buna derin lenfatik ağ denir. Visseral plörada yer alan lenf damarları yüzeysel lenfatik ağ yaparlar. Yüzeysel ağın lenf damarları hilusa doğru ilerler ve lobüller arası bölme aracılığı ile akciğer dokusuna girerler.

Erişkinde lenf damarları solunum ağacının terminal bölümlerinde ve ductus alveolarisin distalinde bulunurlar.

SİNİRLER: Akciğerlere sempatik, ve parasempatik efferent sinirler gelir. Ayrıca ağrı duyusu ileten genel visseral afferent sinir lifleri bulunur.

Sinirler hava yolları çevresindeki bağ dokusu içinde ilerlerler.

Nervus vagus'la gelen parasempatik sinirlerin uyarılması bronkuslarda daralma, Trunkus sempatikus'tan gelen sempatik sinirlerin uyarılması genişleme yapar.

PLÖRA (PLEURA): Akciğerleri saran seröz zardır. Hilum bölgesinde de devam eden visseral ve parietal plöra olarak iki yapraktır. İki yaprak da kollagen ve elastik lifler içeren ince bir bağ dokusundan yapılmıştır ve yüzeyleri mezotelle döşelidir. Visseral plöranın elastik lifleri pulmoner parankimadaki elastik liflerle devam eder.

İki yaprak arasında solunum sırasında birbirleri üzerinden kolayca kaymalarını sağlayan az bir sıvı vardır. Bu, sürekli salgılanan ve emilen hareketli bir sıvıdır(5,8,14,15,16,23,35,50,60).



III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada, tiroksinin akciğer maturasyonuna etkisini incelemek ereğiyle Yeni Zellanda tipi tavşanlar kullanıldı. 5 gebe tavşanda yapılan deneyden 28 fötüs elde edilerek incelendi.

Gebeliğin 25. gününde tavşanlara, ketamin + rompun anestezisi altında laparotomi uygulandı. Uterusun bir boynuzundaki fötusların amnion keselerine 1µg. Levo-tyroxin enjekte edildi. Diğer boynuzdaki amnion keselerine %09 NaCl enjekte edilerek kontrol grubu olarak kullanıldı. Daha sonra anatomik katmanlar dikilerek kapatıldı. 26. günde yine ketamin+rompun anestezisi altında dikişler kesilerek eski kesiden sezaryen seksio yapılarak fötuslar alındı. Daha sonra fötusların akciğerleri çıkarılarak ışık ve elektron mikroskopta incelendi.

Işık mikroskopi için dokular %10'luk formalinde tespit edildi.

Tespitten sonra dokular 1 gece yıkandı ve takibe alındı.

% 70 alkolde 1 saat

%80 alkolde 1 saat

%96 alkolde 1 saat

%50 absolu alkol+ %50 sedir yağında 2 saat

%100 sedir yağında 1 gece

Ksilol I de 30 dakika

Ksilol II de 30 dakika

Ksilol III de 30 dakika

%50 ksilol+ %50 parafinde 30 dakika

Parafin I de 1 saat

Parafin II de 1 saat

Parafin III de 1 saat işlem gören dokular, daha sonra sert parafine gömüldüler.

Parafin bloklardan 5 µm. kalınlığında kesitler alınarak hematoksileneozin ve Masson'un üçlü boyama tekniği ile boyandılar.

Preparatlar Olympus BH-2 fotomikroskopuyla incelendi.

Elektron mikroskopik inceleme için dokular, 1mm³ büyüklüğünde parçalara ayrılarak 1/15 M fosfat tamponlu %2,5 gluteraldehit solüsyonunda pH: 7,4 de +4⁰C de tespit edildiler. Daha sonra fosfat tamponunda 4 kez yıkanan dokular 1/15 M'lik fosfat tamponlu %1'lik osmium tetraoksit (OsO₄) ile +4⁰C de ikinci kez tespit edildiler. Doku parçaları tespit işleminden sonra tekrar fosfat tamponuyla yıkanarak aşağıda gösterilen şekilde etil alkol serilerinden geçirilerek sudan kurtarıldılar.

ETİL ALKOL (%)	SÜRE (DAKİKA):
50	1X15
60	1X15
70	1X15
80	1X15
90	1X15
96	2X15
100	2X15
PROPİLEN OKSİT	1X10

Sudan kurtarılan doku parçaları eşit oranda Dodesenil Süksinit Acid (DDSA) ve Araldit CY 212'den oluşan 1. karışım gömme materyaline alındılar. Bu karışım da bir gece bırakıldılar. Daha sonra, eşit oranda DDSA ve Araldit CY 212 içinde %2 benzildimetil Amin (BDMA) içeren ikinci karışıma alındılar. Dokular bu karışım da önce 2 saat oda ısısında, sonra 2 saat 40^o C lık etüvde bırakıldı ve içinde aynı gömme materyali bulunan 00'lık jelatin kapsüllerde gömüldüler. Polimerizasyon işlevi 40^oC lık etüvde 24 saat, 60^o C lık etüvde 48 saat bırakılarak yapıldı.

Elde edilen blokların LKB Broma 8800 Ultramikrotomunda önce yarı ince (1µm.) kesitleri alındı. Bu kesitler %0,5 lik Toluidin mavisi ile boyandıktan sonra istenilen alanlardan ince kesitler (0,05µm.) alınarak bakır gridler üzerine kondu. Kesitler önce kurşun sitrat ile 15 dakika, sonra uranil asetat ile 20 dakika süreyle boyandılar. EM 900 Zeiss elektron mikroskopu ile incelenerek resimlendirildiler ve İlford II fotoğraf kartlarına basıldılar(11,24,47).

IV. BULGULAR:

KONTROL GRUBU:

Kontrol grubunda ışık mikroskopik resimlerde; büyük bir grup alveolün henüz açılmadığı, açılanlarda da lümenin dar ve düzensiz olduğu görüldü (Resim 1,2). Alveollerarası bölmenin kalın olduğu ve bol hücre içerdiği saptandı. Aynı gruptan küçük büyültmeli yarı ince kesitlerde, alveol lümenlerinin homojen bir madde ile dolu olduğu izlendi (Resim 3). Alveollerarası bölme son derece kalın ve bol hücre kapsıyordu. Tip I hücreler genelde yuvarlak çekirdekleriyle ayırtedildiler. Büyük büyültmeli yarı ince kesitlerde, alveol lümenleri yine homojen bir madde ile doluydu. Hücrelerde çekirdek heterokromatik ve yuvarlak biçimliydi. Alveollerarası bölmelerin gelişkin yapısal düzende olmadığı, kalın olduğu ve bol farklanmamış hücreler içerdiği saptandı (Resim 4). Elektron mikroskopik küçük büyültmeli resimlerde açılmamış alveoller ve bunlara ait bazal laminalar belirgindi (Resim 9,10). Farklanmamış hücreler ve çekirdekleri görüldü. Duvar yapısı tamamlanmamış, kısmen açılmış alveollerde, Tip I olabilecek farklanmamış hücreler ve lümende homojen materyalin varlığı dikkat çekiciydi (Resim 11). Büyük büyültmeli elektron mikroskopik incelemelerde henüz açılmamış alveoller, lümene bakan yönde farklanmamış hücreler ve bazal lamina izleniyordu (Resim 12). Kontrol grubunda tüm incelemelerde gelişkin kapiller yapısına

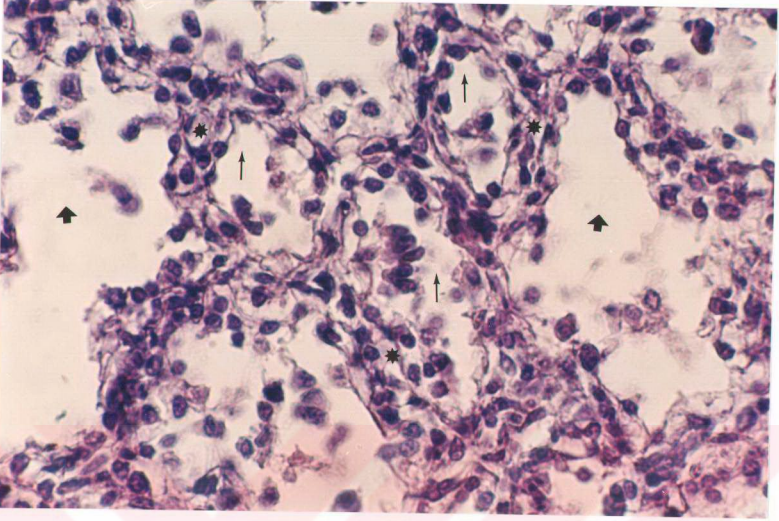
rastlanılmadı. Kapiller olabilecek dar aralıklar görülmekle birlikte, bunların içerisinde eritrosit yoktu (Resim 9,12)

TİROKSİN UYGULANAN GRUP:

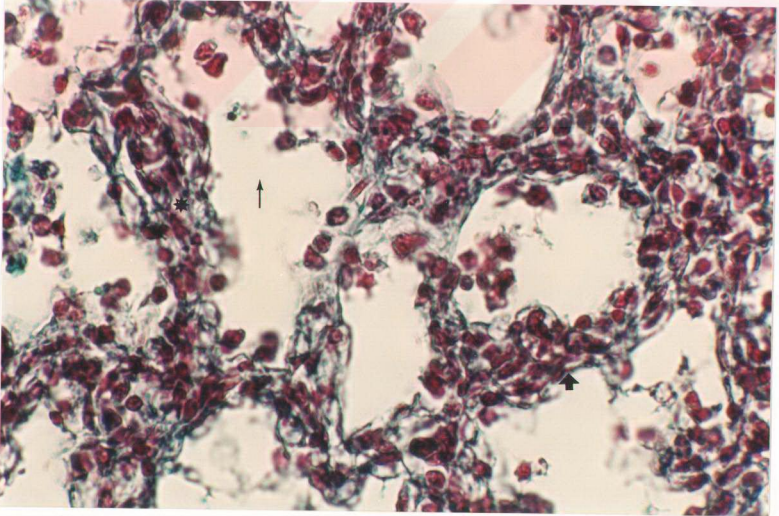
Tiroksin uygulanan deney grubunda alveollerin açıldığı, alveollerarası bölmenin incelendiği ve normal hücre düzenini aldığı görüldü (Resim 5,6). Kapillerler belirgindi. Aynı grubun küçük büyültmeli yarı ince kesitlerinde, alveollerin tümüyle açıldığı ve normal yapısal düzeni aldığı saptandı. Tip I alveol hücreler yassı biçimliydi. Kapillerler belirgin olarak ayırdedildi (Resim 7). Yarı ince kesitlerin büyük büyültmeli resimlerinde, Tip I, Tip II hücreler ve kapillerler açıkça görüldü (Resim 8). Küçük büyültmeli elektron mikroskopik incelemelerde alveol lümeni, kapiller endoteli ve çok sayıda Tip II hücresinin varlığı dikkati çekti. Kapiller ve alveol bazal laminaları belirgindi (Resim 13). Tip II hücrelerinin çekirdekleri ufak çentikli ve çoğunlukla yuvarlak şekilliydi. Kromatin kaba kitleler halinde yer yer yoğunlaşmış olarak izlendi. Hücrelerde sitoplazma lameller granüllerle doluydu (Resim 14). Aynı grubun daha büyük büyültmeli elektron mikroskopik resminde, lümen, Tip I alveol hücresi ve kapiller görüldü. Kapiller endoteli yassı çekirdeği ile ayırdedildi. Birleşik bazal lamina belirgindi. Tip I alveol hücrelerinde çekirdek tam olarak yassılmamış oval biçimliydi. Az çentikli izleniyordu. Sitoplazma organelden fakirdi. Ribozomlar ve bol pinositotik veziküller ayırdediliyordu (Resim 15,16). Tip II hücrelerinde lümene bakan yüzde kısa, düzensiz mikrovillusların varlığı dikkati çekti. Sitoplazmada değişik büyüklükte ve yoğunlukta lameller cisimler vardı (Resim 16). Büyük büyültmeli resimlerde Tip II hücre sitoplazması lamelli cisimler, bol ribozomlar, iri mitokondriyonlar, granüllü endoplazma retikulumu tubulusları

çeriyordu. Lümeneye bakan yüzde kısa, düzensiz mikrovilluslar ve hücre yan yüzlerinde bağlantı kompleksleri görüldü (Resim 17, 18).

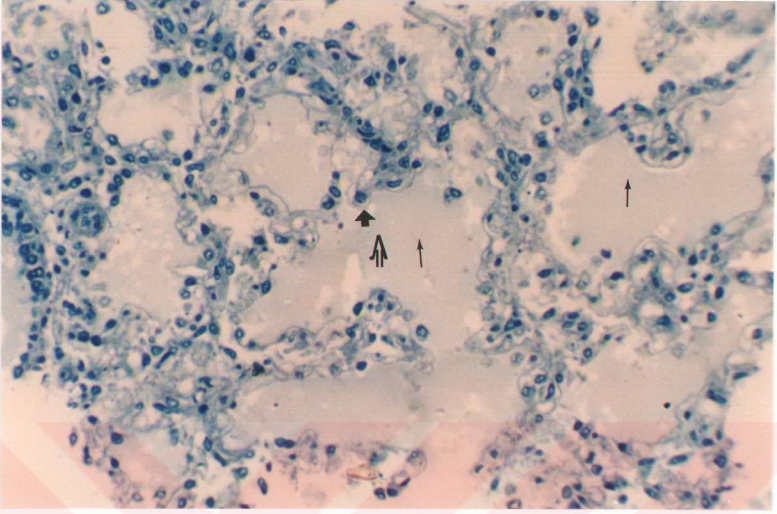




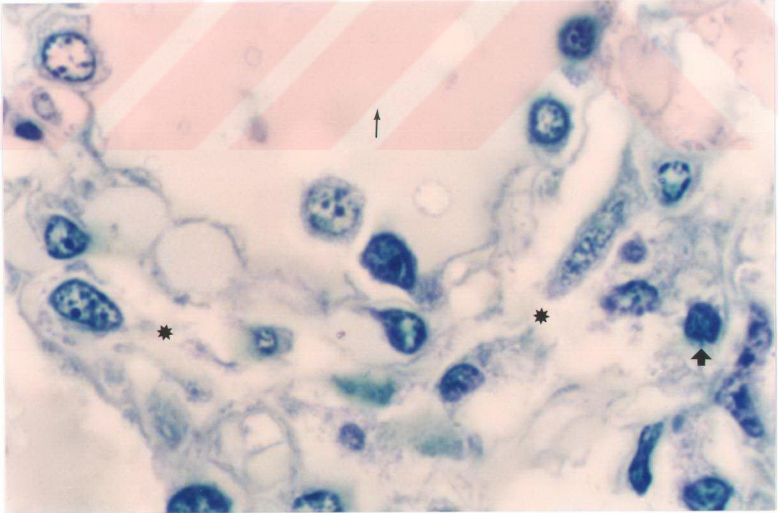
RESİM 1: Kontrol grubunda büyük bir grup alveolün henüz açılmadığı (↑), açılarda lümenin dar ve düzensiz olduğu (⬆), alveollerarası bölmenin kalın ve bol hücre kapsadığı (*) belgin olarak görülüyor. Hematoksilen-Eozin X: 400



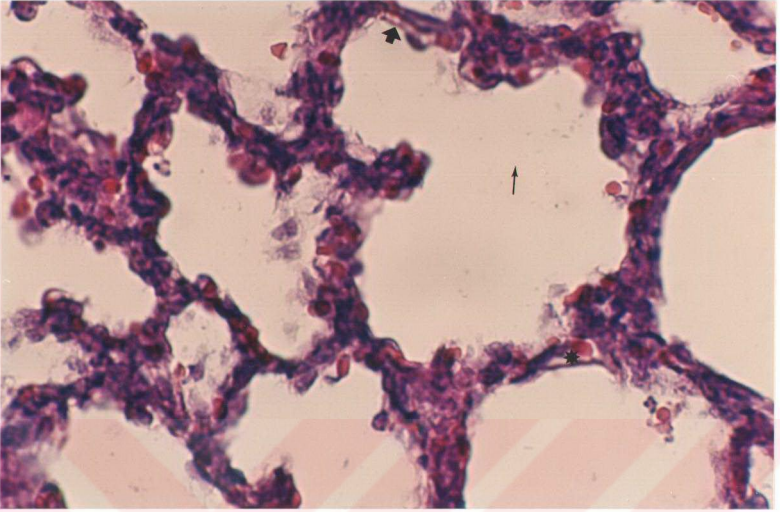
RESİM 2: Masson üçlüboya uygulanmış kontrol grubu ışık mikroskopik resminde alveoler lümenin düzensizliği (↑) belgin, alveollerarası septum kalın (*) ve bol hücre (⬆) kapsıyor. Masson üçlüboya X: 400



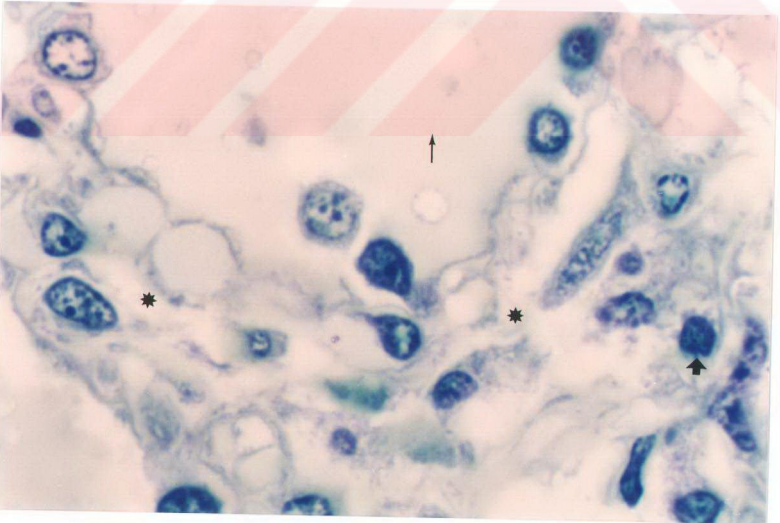
RESİM 3: Aynı grupta yarı ince kesitte akciğer alveolleri (↑) görülüyor. Alveoler lümen homojen bir madde ile dolu (û) olarak izleniyor. Alveollerarası septum son derece kalın ve bol hücreli (*) olarak görülüyor. Tip I hücreler genelde yuvarlak çekirdekleriyle ayırdeiliyor (↑). Toluidine mavisi X: 200



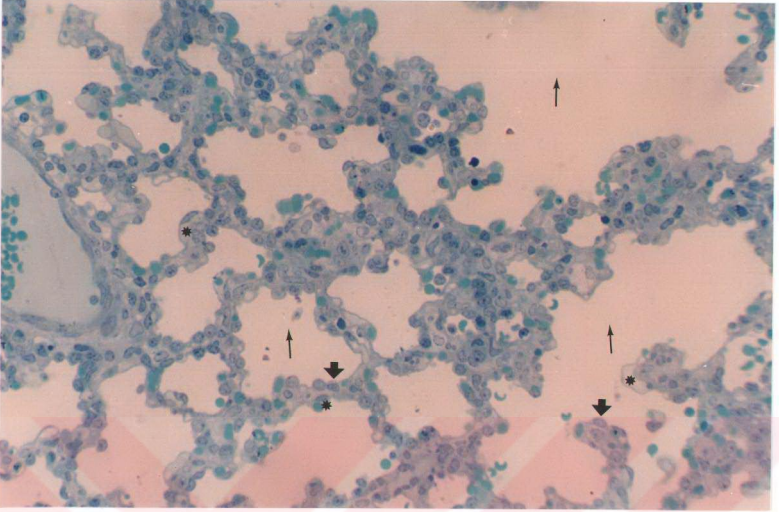
RESİM 4: Aynı gruptan büyük büyültmeli yarı ince kesit resminde içi homojen bir madde ile dolu alveol (↑) görülüyor. Hücre çekirdekleri heterokromatik ve yuvarlak biçimli (↑). Alveoler bölmelerin normal yapı düzeninde olmadığı, farklılaşmış hücreler kapsadığı ve kalın olduğu (*) ilgiyi çekiyor. Toluidine mavisi X: 1000



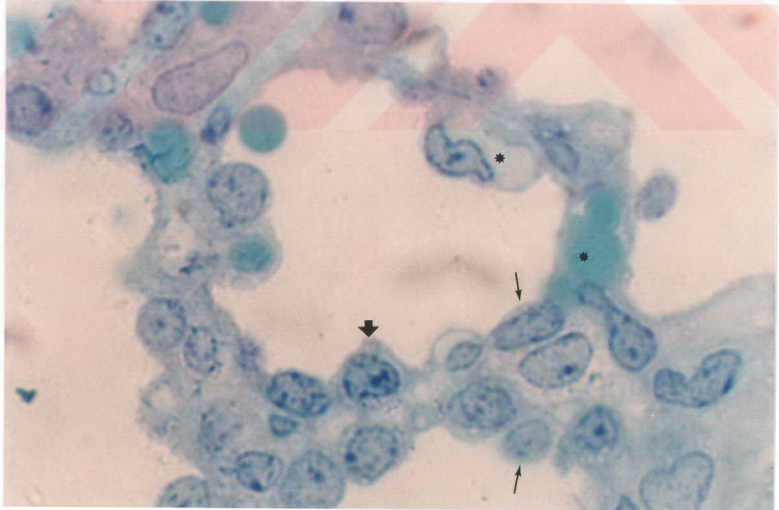
RESİM 5: Tiroksin uygulanmış deney grubunda alveollerin açılmış olduğu (↑), alveollerarası septumun incelendiği, normal hücre düzenini aldığı (⬆) ve arada kapillerler (*) belirgin olarak ayrediliyor. Hematoksilen-Eozin X: 400



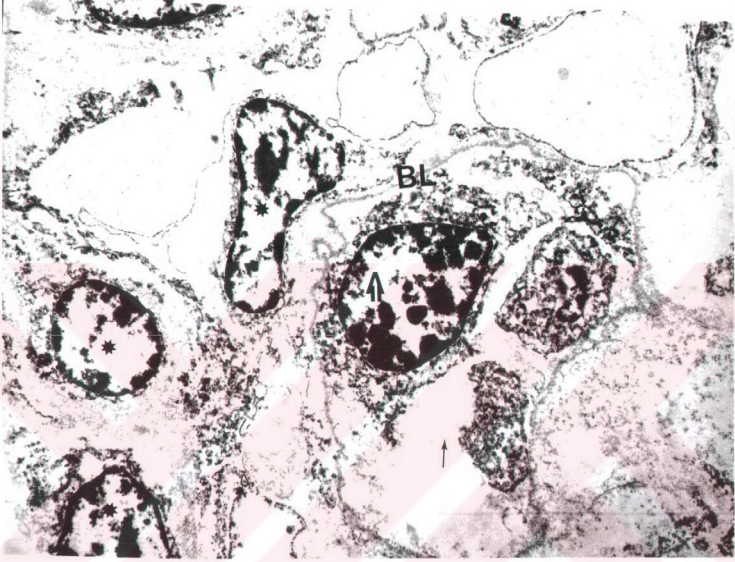
RESİM 6: Deney grubunda masson üçlü boyama uygulanmış kesitten bir görünüm. Alveollerin açıklığı (↑) ve alveollerarası septumun inceliği (⬆) belirgin. Masson üçlü boya X: 400



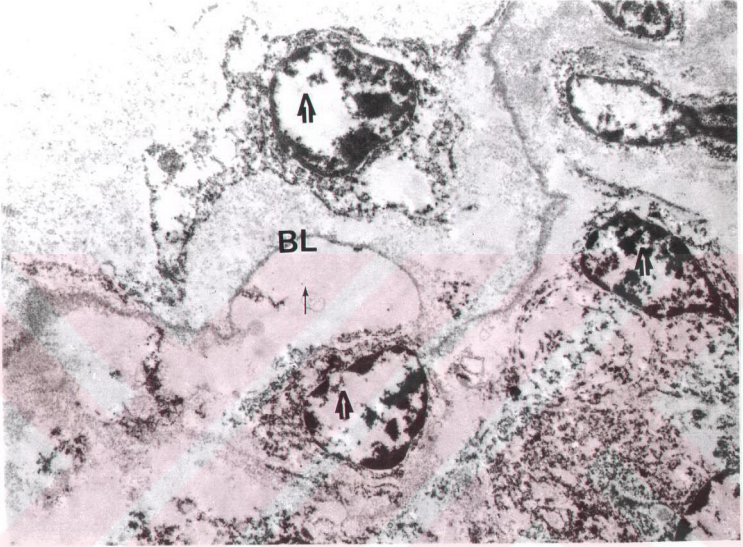
RESİM 7: Tiroksin uygulanmış deney grubunda küçük büyültmeli yarı ince kesitte alveollerin tümüyle açıldığı (↑) ve normal yapı düzenini aldığı görülüyor. Tip I hücrelerin yassılığı (↔) ve kapillerler (*) belirgin olarak ayırdılıyor. Toluidine mavisi X: 200



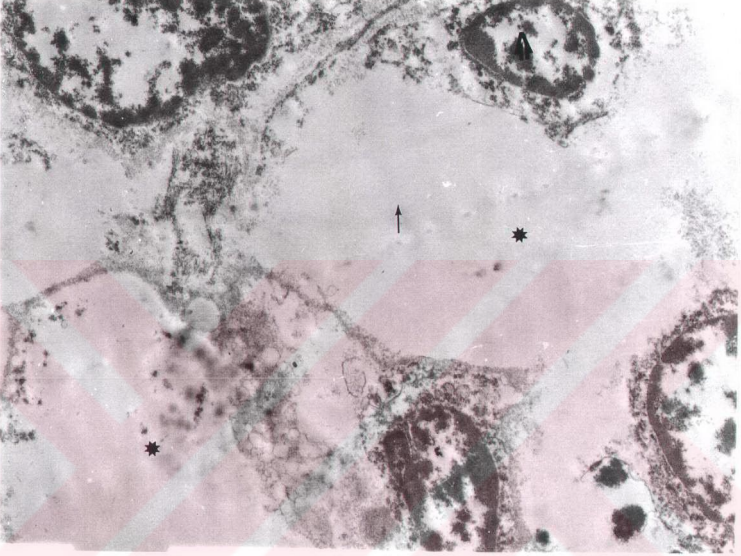
RESİM 8: Aynı gruptan büyük büyültmeli resimde Tip I (↑) ve Tip II (↔) hücreler ve kapillerler (*) belirgin olarak görülüyor. Toluidine mavisi X: 1000



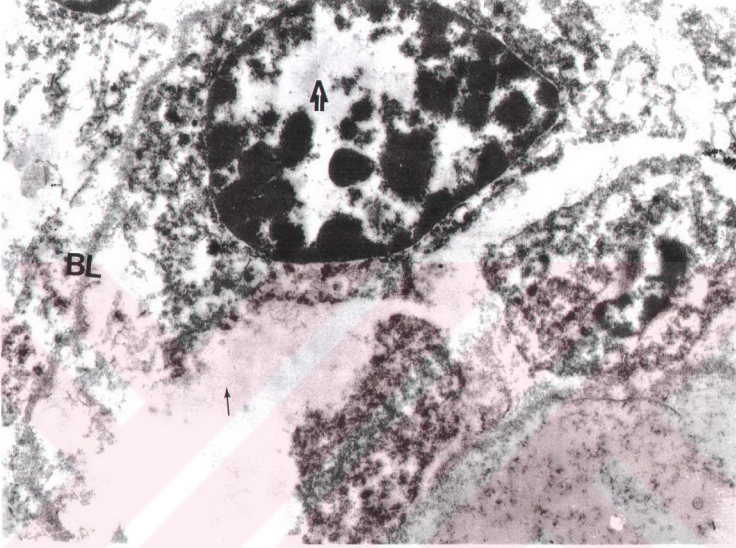
RESİM 9: Kontrol grubunun elektron mikroskopik resminde kapalı bir alveol (↑) ve lümeneye bakan yüzde farklılaşmamış bir hücre (̂) görülüyor. Lümen çevresinde bazal lamina (BL) belirgin. Alveollerarası septumda da farklılaşmamış hücreler ve çekirdekleri (*) ilgiyi çekiyor. Kurşun sitrat X: 3000



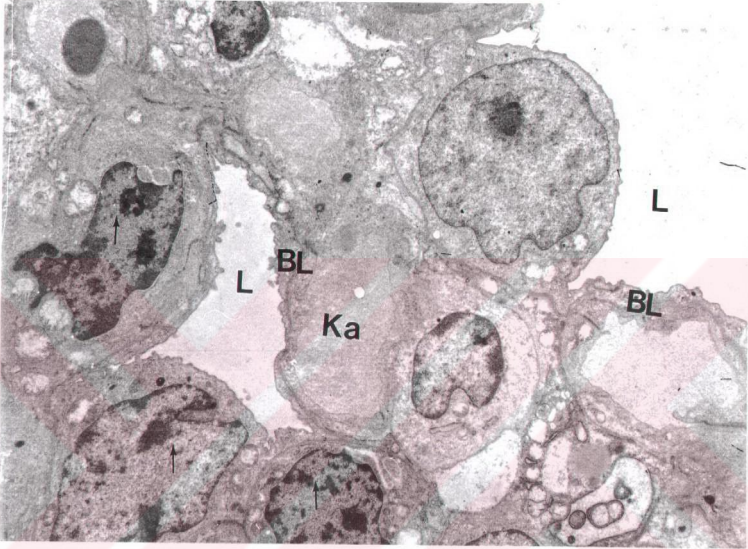
RESİM 10: Aynı gruptan bir diğer görüntüm. Açılmamış alveoller (↑), bunlara ait bazal laminalar (BL) ve farklanmamış hücreler (⊕) dikkati çekiyor. Kurşun sitrat X: 3000



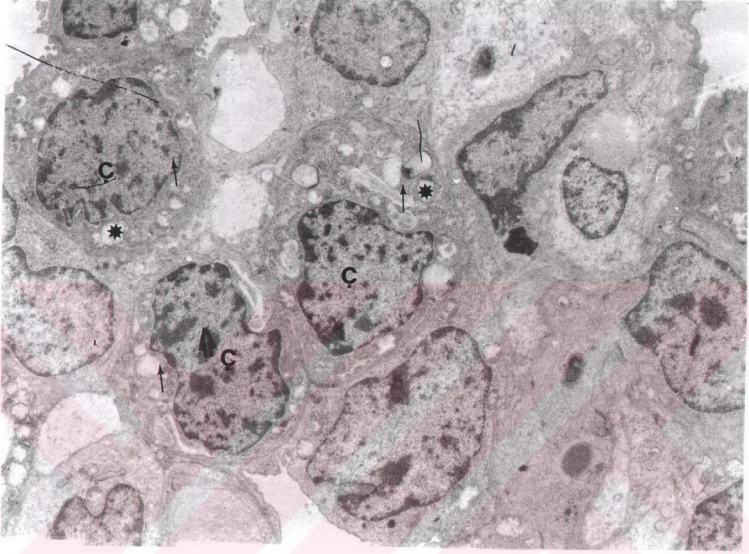
RESİM 11: Aynı grupta duvar yapısı tamamlanmamış, kısmen açılmış alveoller (↑), Tip 1 hücre olabilecek farklılaşmamış bir hücre (̂) ve lümende homojen materyal (*) ilgiyi çekiyor. Kurşun sitrat
X: 4400



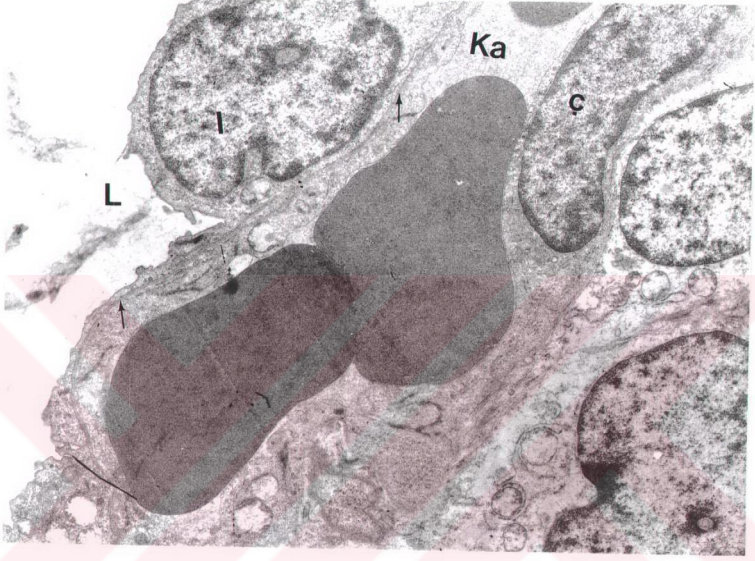
RESİM 12: Büyük büyültmeli elektron mikroskopik resimde, henüz açılmamış bir alveol (↑) ve lümeneye bakan tarafta farklılaşmamış bir hücre (↑) görülüyor. (BL; bazal lamina) Kurşun sitrat X: 7000



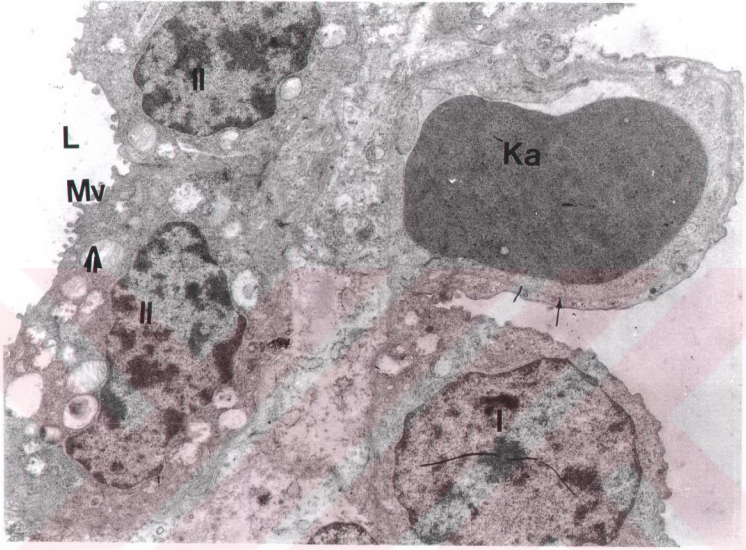
RESİM 13: Tiroksin uygulanmış deney grubunda alveol lümeni (L), kapillerler (Ka), kapiller endoteli görülüyor. Çok sayıda Tip II hücrenin (↑) varlığı dikkati çekiyor. Kapillerler ve alveol bazal laminası(BL) belirgin. Kurşun sitrat X: 3000



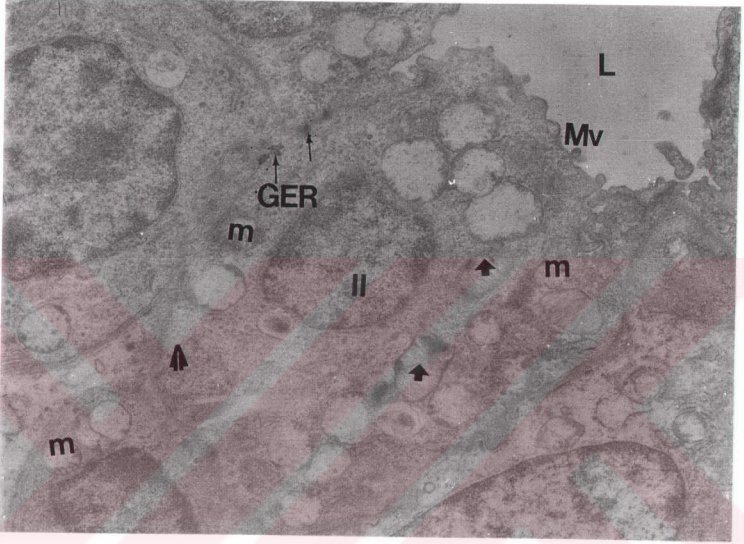
RESİM 14: Tiroksin uygulanan deney grubunda Tip II hücreler (↑) daha büyük büyültmede görülüyor. Çekirdek (ç) ufak çentikli, çoğunlukla yuvarlak biçimli izleniyor. Kromatin kaba kitleler halinde yer yer yoğunlaşmış (û) olarak görülüyor. Sitoplazma lameller granüllerle (*) dolu izliyor. Kurşun sitrat X: 3000



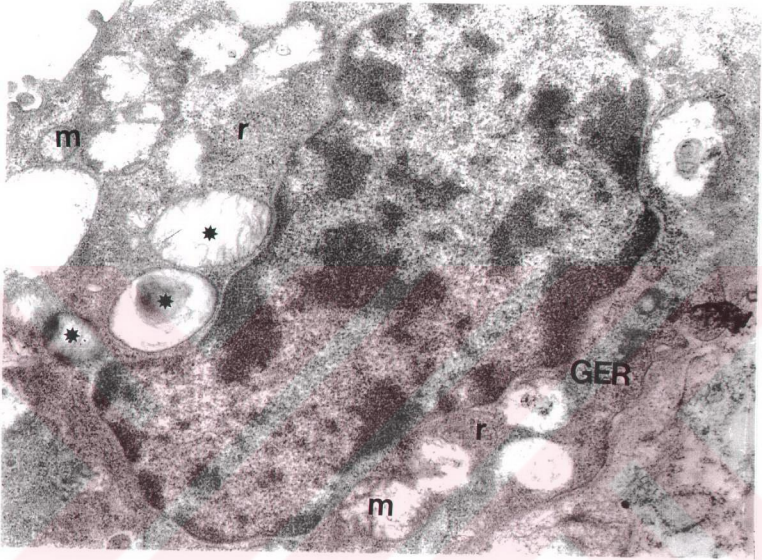
RESİM 15: Aynı gruptan büyük büyültmeli elektron mikroskopik resimde lümen (L), Tip I alveol hücresi (I), kapillerler (Ka) görülüyor. Kapiller endoteli yassı çekirdeği (ç) ile ayırdeiliyor. Birleşik bazal lamina belirgin (↑). Kurşun sitrat X: 4400



RESİM 16: Aynı gruptan bir diğer görünüm. Ka: kapillerler, I: Tip I hücre ve bunların birleşik bazal laminaları (↑) ilgiyi çekiyor. Diğer bir alveol lümenine bakan duvarda iki Tip II hücre (II) dikkati çekiyor. Hücrelerin lümenine (L) bakan yüzlerinde kısa, düzensiz mikrovilluslar (Mv) görülüyor. Hücre sitoplazmasında lamelli cisimler (û) belirgin. Kurşun sitrat X: 4400



RESİM 17: Aynı grupta iki Tip II hücre (II) büyük büyültmede görülüyor. Sitoplazmada lameller cisimler (↑), bol ribozomlar (r), mitokondiyonlar (m), kısa granüllü endoplazma retikulumu (GER) tubulusları ayırdeiliyor. Lümeneye (L) bakan yüzde kısa mikrovilluslar (Mv) belirgin. Hücre yan yüzlerinde bağlantı kompleksleri (↑) izleniyor. Kurşun sitrat X: 7000



RESİM 18: Aynı grupta büyük büyültmede bir Tip II hücresi görülüyor. Sitoplazması lamelli cisimler (*), bol ribozomlar (r), iri mitokondriyonlar (m) ve granüllü endoplazma retikulumu (GER) tubulusları izleniyor. Çekirdekte heterokromatin dikkati çekiyor. Kurşun sitrat X: 12000

Kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, akut hastalıklar, açlık ve karbonhidrattan yoksun beslenenlerde T_3 azalır, $r-T_3$ artar.

Fetusta amnion sıvısındaki T_3 ve T_4 düzeyleri anne serumundakinin aksine düşüktür. Buna karşın aynı sıvıdaki fetal $r-T_3$ düzeyleri 15-42 haftalar arasında anne serumundakine göre oldukça yüksektir. 30. haftadan sonra bu düzey azalmaktadır. Bu nedenle özellikle 30. haftadan önce amnion sıvısında $r-T_3$ ölçülmesi fetal hipotiroidi tanısında yardımcı olmaktadır (52).

Günümüzde tiroit hormonları izole edilmiş ve tedavideki vazgeçilmez yerlerini almışlardır. Tiroit hormonlarından tiroksin (Tetraiodotireonin) protein sentezini artıran, gelişmeyi ve farklılaşmayı hızlandıran bir hormondur. Yalnızca yüksek dozları metabolizmayı hızlandırır, oksijen gereksinimini artırır (52,54).

Bizde bu çalışmada; gebeliğin 25. gününde tavşanlara intra-amniotik tiroksin vererek, akciğer maturasyonuna etkisini inceledik.

Tiroksinin sitoplazma ve çekirdekte reseptörleri bulunur. Doğrudan genomdaki düzenleyici DNA bölgelerine bağlanarak diğer genlerin transkripsiyonunu sağlayabilir. Tiroit hormonlarının gelişmeyi hızlandırıcı etkilerinin pek çoğu Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Sinir Büyüme Faktörü (NGF) gibi diğer hormonların genlerini indüklemesinin sonuçlarıdır (22,49,54). Oksijen tüketimini artırıcı etkisi ise; öncelikle bazal oksijen tüketimini gerçekleştiren karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kasında sodyum pompasını (Na-K ATPaz) aktive etmeleri nedeniyle ortaya çıkar. Bu etkiyi Na-K ATPaz enziminin sentezini artırarak yaparlar (52).

Glen E. Hoffman ve arkadaşları (22) erken doğum planladıkları 29 kadına intra-amniotik tiroksin uygulamışlardır. Amnion sıvısında Lesitin/Sfingomyelin (L/S) ve EGF

miktarını ölçerek maturasyonu izlemişlerdir(3,6,7,18,32,36,64,68). Tiroksinin EGF'yi artırdığını saptamışlardır.

Ambrish J. Patel ve arkadaşları (45) sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada tiroksinin sinir büyüme faktörünü (NGF) artırdığını ve beyin gelişimini sağladığını göstermişlerdir.

Joseph Sach ve arkadaşları (62) 271 konjenital hipotiroitili bebekte, kan TSH ve T₄ düzeylerini ölçmüşler ve anneden fetusa geçen T₄ düzeyinin intrauterin hipotiroitizmi önlemediğini ve bu nedenle atiroitli bebeklerin uterusu tanısının yapılarak intrauterin tedavisinin yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Spencer ve arkadaşları (67) gebe sıçanlara tiroksin enjekte ederek fetal plazma tiroksin düzeyini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar fetal tiroksin düzeyinin değişmediğini, yani tiroksinin plasentadan geçmediği sonucuna varmışlardır. Koyunlar üzerinde yapılan çalışmalar da bu sonucu doğrulamıştır(31,51,61). Bu nedenle tiroksinin maturasyonu hızlandırması için ya doğrudan fetusa ya da amnion sıvısına verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sach; (61) ¹²⁵I ile işaretlenmiş tiroksini kuzuların amnion sıvısına enjekte ettikten sonra 24 saat sonunda tamamen absorbe edildiğini saptamıştır. Raddic ösefagial ligasyon uygulanmış fetusların hiç tiroksin absorbe etmediklerini saptamış ve bundan yola çıkarak tiroksin absorpsiyonunun fetal yutkunmayla gerçekleştiği sonucuna varmıştır.

Dudenhausen (12) insana 500 µg. tiroksinin intra-amniotik enjeksiyonunun doğumu en az 5 gün önceye çektiğini bildirmiştir.

İntraamniotik tiroksin uygulaması en geniş çapta Adamson ve arkadaşları (1) tarafından yapılmıştır. 1982-1988 yılları arasında erken doğum riski olan 26-31 haftalık

gebeliği olan 140 kadına haftada bir kez 500 µg. tiroksin intra-amniotik olarak enjekte edilmiştir. Sonuçlar tedavi edilen ve edilmeyen kadınlarda amnion sıvısında L/S oranı ölçülerek izlenmiştir. Tedavi edilen(sağaltılan) grupta L/S oranında belirgin haftalık artışlar saptanmıştır. L/S oranının birden fazla enjeksiyon yapılan kadınlarda çok daha hızlı arttığı görülmüştür.

1984-1987 yılları arasında Josefina Romaquera ve arkadaşları (55) acilen radyoterapi, kemoterapi ya da büyük cerrahi girişim gerektiren 8 kanserli gebe kadına birer hafta arayla 200-500 µg. intra-amniotik tiroksin uygulamışlardır. L/S oranı 2'ye ulaşınca doğumu gerçekleştirmişlerdir. 27-32. haftalarda tedaviye başlanmış 29,4-34. haftalarda doğum gerçekleştirilmiştir. Hiçbir yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişmemiştir.

Organ kültüründe fetal akciğere tiroksin verilmesinin fosfotidilkolin sentezini artırdığı gösterilmiştir (19,41).

İnsanlarda yapılan klinik ve biyokimyasal çalışmalar ve hayvan deneyleri intra-amniotik tiroksin uygulamasının akciğer maturasyonunu hızlandırdığını ortaya koymuştur. Tiroksin, akciğer maturasyonunu artırmasının yanı sıra tüm doku ve organlardaki maturasyonu da hızlandırmaktadır(54).

Bizim çalışmamızda; kontrol grubunda, hücre ve yapılar henüz olgunlaşmamış iken , tiroksin verilen grupta gelişkin yapısal düzeni almışlardır.

1985'te Jean-Francois Beaulie ve arkadaşları (4) fare fetus duodenumu ile yaptıkları organ kültürü çalışmasında; tiroksin verilmesiyle çizgili kenar olgunlaşmasının hızlandığını, enzim aktivitesinin arttığını, goblet hücre farklılaşmasının ve kripta hücre proliferasyonunun hızlandığını saptamışlardır.

G. Kwiecinski ve arkadaşları (33), yarasalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, steroid bağlayan protein düzeyinin tiroksin tarafından kontrol edildiği sonucuna varmışlardır.

S. Palermo ve arkadaşları (43), puberte öncesi sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada tiroit hormonlarının, Sertoli hücre işlevine etki ederek gametogenez gelişimini düzenlediklerini ortaya koymuşlardır. Aynı sonucu 1991'de S. Francavilla ve arkadaşları da (17) doğrulamıştır. Hipotiroitizmin Sertoli hücre farklılaşmasını geciktirdiğini göstermişlerdir.

O. A. Schjeide ve arkadaşları (65), döllenmiş civciv yumurtalarının vitellus kesesine tiroksin uygulayarak kalbi incelemişlerdir. Tiroksinli grupta kardiyomegali, farklılaşmada hızlanma olduğunu saptamışlardır. Miyofibrillerde, mitokondriyonlarda ve sarkoplazmik retikulumlarda artma belirlemişlerdir.

A. Rami ve arkadaşları (49) normal, hipotiroitili ve tiroksin verilen hipotiroitili sıçanların hipokampusunda granüler ve piramidal hücrelerdeki morfolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Normal grupta doğumdan sonra 6-10 gün arasında hipokampustaki piramidal hücrelerin apikal ve bazal dentritlerinde dallanmada artış olmuştur. Hipotiroitili grupta hem granüler hem de piramidal hücre uzantıları azalmıştır. Tiroksin verilen hipotiroitili grup normale yakın bulunmuştur.

Yine bir grup araştırmacı normal, hipotiroitili ve hipertiroitili sıçanların hipokampusunda kolekalsin (kalsiyum bağlayan protein) düzeyini immunohistokimyasal olarak çalışmışlardır. Kolekalsin, sinaps oluşumunu gösterir. Yani hücrelerin işlev görmelerinin göstergesidir. Burada hipokampus hücrelerinin aksonal ve dentritik gelişmelerini göstermek için kullanılmıştır. Normal grupta doğumdan sonra 3. günde

granüler, 5. günde piramidal hücrelerde görülmüştür. Bu hipotiroitili grupta geri kalırken, hipertiroitili grupta daha erken saptanmıştır(48).

K. W. Kan ve R. L. Cruess (26) sığır fetusları üzerinde yaptıkları bir çalışmada 2. ve 3. trimesterde kıkırdak dokusunda nükleer T₃ bağlama kapasitesi ve alkalin fosfataz aktivitesinin arttığını saptamışlardır. Araştırmacılar sığır fetuslarının epifiz kıkırdaklarının ve iskelet gelişimlerinin tiroit hormonları ile hızlandığı sonucuna varmışlardır.

Tiroksinin plasentadan geçmemesi nedeniyle intra-amniotik uygulama zorunluluğu, araştırmacıları fetal tiroksin düzeyini yükseltecek ve uygulaması kolay başka bir ajan arayışına itmiştir. Bu erekle TRH (Tirotropin Relasing Hormon) kullanıldığı belirlenmiştir. TRH'nin plasentadan geçtiği ve fetusta TSH, T₄ ve T₃ yükselmesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (39,40,41).

Bizim çalışmamızda da, gebeliğin 25. gününde tavşanların uteruslarının bir boynuzundaki amnion keselerine 1 µg levo-tiroksin enjekte edildi. Diğer boynuzdaki amnion keselerine %0.9 NaCl enjekte edilerek kontrol grubu olarak kullanıldı. 24 saat sonra sezeryan kesisi yapılarak fetusları alındı. Akciğerleri çıkarılarak histolojik olarak incelendi. Kontrol grubunda, alveollerin büyük çoğunluğunun kapalı ve açılanlarda ise lümenin dar ve düzensiz olduğu, alveollerarası bölmenin kalın ve bol hücreli olduğu saptandı. Elektron mikroskopik incelemede farklanmamış hücreler ve bazal laminaları izlendi. Bu grupta, gelişkin kapiller yapısına rastlanmadı. Tiroksin uygulanan grupta, alveollerin açıldığı, alveollerarası bölmenin incelendiği ve normal hücre düzenini aldığı görüldü. Yarı ince kesitlerin resimlerinde Tip I, Tip II hücreler ve kapillerler açıkça görüldü. Elektron mikroskopik incelemelerde Tip II hücre sitoplazmalarının lameller

cisimler, bol ribozomlar, iri mitokonriyonlar, granüllü endoplazma retikulumu tubulusları içerdikleri, lümene bakan yüzde kısa, düzensiz mikrovilluslar ve hücre yan yüzlerinde bağlantı kopleksleri olduğu saptandı. Tip I alveol hücrelerinde çekirdek tam olarak yassılmamış, oval ve az çentikliydi. Sitoplazma organelden fakirdi, ribozomlar ve bol pinositotik veziküller içeriyordu. Kapillerler ve alveol bazal laminaları belirgindi. Birleşik bazal lamina açık olarak izleniyordu. Sonuç olarak, intra-amniotik tiroksin uygulamasının akciğer maturasyonunu hızlandırdığı histolojik olarak saptandı.

Araştırmacılar anneye kasiçi enjekte edilen TRH'nin fetal TSH, T_4 ve T_3 düzeyini yükselttiğini ve doğum sonrası Solunum Sıkıntısı Sendromu sıklığını düşürdüğünü ve hiçbir yan etki görülmediğini bildirmektedirler(39,40,41).

Tiroksinin plasentadan geçmemesi uygulama zorluğu açısından bir dezavantaj getirir. Öte yandan uygulamanın anneye hiçbir etkisinin olmaması bir avantajdır. Çünkü TRH, örneğin diabeti olan bir annede glikoz düzeyini yükseltir. Bu nedenle kullanılamaz. Ancak diabetli bir annede intra-amniotik tiroksin rahatlıkla kullanılabilir. Kortikosteroidlerin de uygulanması kolaydır. Ancak hem diabetojeniktir, hem de immun sistemi baskılar. Oysa tiroksin tüm organlarda maturasyonu hızlandırırken immun sisteme de aynı etkiyi yapar(52,54,19).

Pankiewicz EB (44) intra-amniotik tiroksin uygulamasının akciğer olgunlaşmasına etkisini histolojik olarak da incelemiştir. Gebe tavşanlara gebeliğin 27. gününde intra-amniotik tiroksin uygulamıştır. 28. günde fetusları alarak akciğerlerini histolojik olarak incelemiştir. Tiroksin verilen grupta; ışık mikroskopik incelemede alveollerarası septumun incelendiğini, Tip II hücrelerinde artış olduğunu, dokunun olgun akciğere yakın görünümde olduğunu saptamıştır. Oysa, kontrol grubunda alveollerarası

septumun kalın, bol hücreli olduğunu, pekçok alveolün kapalı ve Tip II hücre sayısının az olduğunu göstermiştir. Elektron mikroskopik incelemede de, tiroksinli grupta Tip I hücrelerin incelmediğini, Tip II hücrelerinin olgunlaştığını, lameller cisimlerin oluştuğunu; kontrol grubunda ise Tip I hücrelerin yeterince incelmediğini, Tip II hücrelerde de yeterince lameller cisim gözlenmediğini resimlerle belirlemiştir.

Bizim çalışmamızın da tüm bulguları tiroksinin akciğer maturasyonunu hızlandırdığını göstermektedir.

Tiroksinin bu etkiyi EGF (Epidermal Growth Factor) sentezini artırarak gerçekleştirdiği düşünülebilir. Ayrıca, gen transkripsiyonunu artırarak diğer proteinlerin sentezi üzerinden de etkili olabilir.

VI. ÖZET:

Bu çalışmada intra-amniotik tiroksin uygulamasının fetal akciğer maturasyonuna etkisinin histolojik olarak incelenmesi amaçlandı.

Bu erekle beş gebe Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Uterusun bir boynuzundaki fetuslar deney grubu, diğer boynuzdakiler kontrol grubu olarak belirlendi. Gebeliğin 25. gününde ketamin+rompun anestezisi altında tavşanlara laparotomi yapıldı. Bir boynuzdaki fetusların amnion keselerine 1 µg levo-tiroksin, diğer boynuzdakilere de aynı hacimde %0.9 NaCl enjekte edildi. Sonra kesi yeri anatomik katmanlar dikilerek kapatıldı.

Gebeliğin 26. gününde (uygulamadan 24 saat sonra) yine ketamin+rompun anestezisi altında eski kesi yeri açıldı. Sezeryan kesisi yapılarak fetuslar alındı. Fetusların akciğerleri çıkarılarak ışık ve elektron mikroskobu ile incelenmek için takibe alındı.

Işık mikroskopik inceleme için kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson'un üçlü boyası ile boyandı. Işık mikroskopik incelemelerde tiroksin uygulanan deney grubunda akciğerde alveollerarası bölmelerin incelendiği, alveollerin açıldığı, Tip II hücrelerin geliştiği ve sayıca arttığı belirlendi. Kontrol grubunda alveollerarası septumun kalın olduğu ve çok hücre kapsadığı, alveollerin çoğunun kapalı olduğu ayırdedildi.

Elektron mikroskopik inceleme için doku parçaları alışılagelmiş yöntemlerle takip edilip boyandılar. Elektron mikroskop incelemelerinde deney grubunda Tip I alveol hücrelerinin sitoplazmalarının incelendiği, Tip II hücrelerinin sayıca arttığı ve içlerinde lameller cisimlerin varlığı ilgiyi çekiyordu. Kontrol grubunda ise alveollerarası septum farklanmamış hücre yığını halindeydi. Hücre tipleri ayırdedilemiyordu.

Sonuç olarak; tiroksinin akciğer maturasyonunu belirgin olarak hızlandırdığı yargısına varıldı.



VII. SUMMARY:

The purpose of the present study was to histologically investigate the effect of intra-amniotic thyroxine administration on the maturation of fetal lung.

Five pregnant New Zealand rabbits were used. Fetuses in one horn of the uterus were used as experimental group, and those in the other horn were used as control group. Under ketamine+rampun anesthesia laparotomy was carried out on the rabbits at their 25th day of gestation. 1 µg levo-thyroxine was injected into the amnion cases of the fetuses in one horn, and an equal volume of 0.9% NaCl was injected to those in the other horn. Then, the cut-line of all involved anatomic layers were closed.

At the 26th day of gestation (24 hours after operation), again under ketamine+rampun anesthesia, previous cut-line was opened. Fetuses were taken out through cesarean sexio. Lungs of the fetuses were taken out for light and electron microscope investigations.

For light microscopic investigations sections were dyed with Hematoxylene-Eosine and Massons's tricrom. In light microscopic investigations of the experimental group it was observed that the sections between alveols became thinner, alveols were opened, Type II cells were matured and increased in number. In the control group;

alveolar septa was thickened and contained many cells, most of the alveoli were discerned to be closed.

For electron microscopic investigations, tissue fragments were followed and dyed by means of traditional methods. Electron microscopic investigations of the experimental group revealed that cytoplasm of the Type I alveolar cells became thinner, Type II cells were increased in number, and the presence of the lamellar bodies inside was apparent. In the control group, alveolar septa was in the form of indifferent cell pile. Cell types were indistinguishable.

In conclusion; it was decided that thyroxine administration clearly increased rate of lung maturation.

VIII. KAYNAKLAR:

- 1- Adamsons K, Romaguera J, Wallach RC: Acceleration of fetal maturation by intra-amniotic administration of thyroxine. J Perinat Med 12:21-23, 1984.
- 2- Akkaynak S: Solunum Hastalıkları. 4. Baskı, Güneş Kitabevi Ltd Şti., Ankara, 1988, S: 3-28.
- 3- Ashwood ER, Palmer SE, Taylor JS, Pingree SS: Lamellar body counts for rapid fetal lung maturity testing. Obstetrics and Gynecology 81:619-624, 1993.
- 4- Beaulieu JF, Calvert R: Role of thyroxine and insulin on the development of the fetal mouse duodenum in organ culture. Can J Physiol Pharmacol 64:1137-1142, 1986.
- 5- Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology. 11. Baskı, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, S: 731-754.
- 6- Bowie LJ, Shammo J, Dohnal JC, Farrel E: Lamellar body number density and prediction of respiratory distress. Clinical Chemistry 95:781-787, 1991.
- 7- Chida S, Fujiwara T: Stable microbubble test predicting the risk of respiratory distress syndrome: I. comparisons with other predictors of fetal lung maturity in amniotic fluid. Eur J Pediatr 152:148-151, 1993.

8- Cormach DH: Ham's Histology. L. B. Lippincott Company, 1987, S: 541-567.

9- Çimen A: Anatomi. 1. Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1987, S: 278-313.

10-Dan U, Bahrai G, Reichman B: İnduction of fetal maturation with intra-amniotic thyroxinee in multiple pregnancy. Prenat Diagn 11:317-322, 1991.

11-Disbrey DB, Rach JH: Histological Laboratory Methods. 1. Baskı, E&S Livingstone, Edinburgh, 1970, S: 99, 116.

12-Dudenhause JW: Concentration of thyroid gland hormones in maternal and fetal serum and in amniotic fluid after intraminal application of thyroxinee. J Perinat Med 12:24-25, 1984.

13-Dussault JH, Ruel J: Thyroid hormones and brain development. Ann Rev Physiol 49:321-334, 1987.

14-Erbengi T: Histoloji 2. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1990, S: 31-47.

15-Erdoğan D, Hatiboğlu MT, Görgün M, Ilgaz C: Özel Histoloji. 1. Baskı, SBAD Yayınları, Ankara, 1996, S: 47-67.

16-Erkoçak A: Özel Histoloji. 4. Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara, 1982, S: 259-274.

17-Francavilla S, Cordeschi G, Properzi G, Di Cicco L, Jannini EA, Palmero S, Fugassa E, Loras B, Armiento MD: Effect of thyroid hormone on the pre- and post-natal development of the rat testis. Journal of Endocrinology 129:25-42, 1991.

18-Garite TJ, Freeman RK: Fetal maturity cascade: a rapid and cost-effective method for fetal lung maturity testing. Obstet Gynecol 67:619-622, 1986.

19-Gross I, Wilson CM, Ingelson LD: Fetal lung in organ culture III. Comparison of dexamethasone, thyroxine and methyxanthines. *J Appl Physiol* 48:872-877, 1980.

20-Hatiboğlu MT, Turgut HB: *Anatomi ve Histoloji Terimleri Söyleyiş ve Yazım Kılavuzu*. 1. Baskı, SBAD Yayınları, Ankara, 1996.

21-Herbert WNP, Chapman JF: Role of the TD x FLM assay in fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 168:808-812, 1993.

22-Hoffmann GE, Romaguera J, Williams RF, Adamsons K, Norfolk VA: Amniotic fluid epidermal growth factor concentrations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72:252-257, 1993.

23-International Anatomical Nomenclature Committee: *Nomina Anatomica*. 6. Baskı, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989.

24-John BD, Alan S: *Histological Techniques*. 2. Baskı, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, S: 482-548.

25-Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*. 7. Baskı, Prentice-Hall International Inc., London, 1992, S: 336-357.

26-Kan KW, Cruess RL: Gestational changes of thyroid hormone action in the developing fetal bovine epiphysis. *Calcified Tissue International* 41:332-336, 1987.

27-Kassanos D, Botsis D, Gregoriou O, Bezantakos CH, Kontegeorgi Z, Zourlas PA: The tap test: a simple and inexpensive method for the diagnosis of fetal pulmonary maturity. *Int J Gynecol Obstet* 41:135-138, 1993.

28-Kayalı H: *İnsan Embryolojisi*. 3. Baskı, Rank Ofset Matbaacılık, Ankara, 1987, S: 193-196.

29-Kikhawa WB, Orzalesi MM: The effects of thyroxine on the maturation of the fetal rabbit lung. *Biol Neonate* 22:161:168, 1973.

30-Klein AH, Folery B, Folery P: Thyroid function studies in cord blood from premature infants with and without RDS. *J Pediatr* 98:818-820, 1981.

31-Korda AR, Fleming SF, Senior G: The effect of intra-amniotic injection of triiodothyronine on pulmonary maturity in lambs at 130 days gestation. *Pediatr Res* 18:932-935, 1984.

32-Kresch M, Gross I: The biochemistry of fetal lung development. *Clin Perinatol* 14:481-507, 1987.

33-Kwiecinski GG, Damassa DA, Gustafson AW: Control of sex steroid-binding protein in the male little brown-bat: relationship of plasma thyroxine levels to the induction of plasma SBP in immature males. *Journal of Endocrinology* 110:271-278, 1986.

34-Larsen WJ: *Human Embryology*. Churchill Livingstone, New York, 1993, S: 128-131.

35-Leeson TS, Leeson CR: *Text/Atlas of Histology*. 1. Baskin, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1988, S: 503-535.

36-Moawad AH, Ismail MA, Philip L, River BA: Use of the drop volume of amniotic fluid in predicting fetal lung maturity. *The Journal of Reproductive Medicine* 36:425-428, 1991.

37-Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human; Clinically Oriented Embryology*. 5. Baskin, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, S: 226-234.

38-Moore LK: Clinically Oriented Anatomy. 3. Baskı, Williams and Wilkoms, Baltimore, 1992, S: 60-64.

39-Morales WJ, O'Brien WF, Angel JL: Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 73:111-116, 1989.

40-Moya F, Mena P, Heusser F: Response of the maternal, fetal, and neonatal pituitary-thyroid axis to thyrotropin-releasing hormone. *Pediatr Res* 20:982-986, 1986.

41-O'Brien WF: Use of TRH in the fetus to advance lung maturity. *Advances in Perinatal Thyroidology* 243-250, 1991.

42-Odar İV: Anatomi Ders Kitabı. 2. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 1986, S: 160-214.

43-Palmero S, Marchis M, Galio G, Fugassa E: Thyroid hormone affects the development of sertoli cell function in the rat. *Journal of Endocrinology* 123:105-111, 1989.

44-Pankiewicz EB: Wpływ tyroksyny na dojrzewanie płuc płodów kroliczych. *Annales Academiae Medicae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej W Szczecinie Tom 38: 173-189, 1992.*

45-Patel AJ, Hayaski M, Hunt A: Role of thyroid hormone and nerve growth factor in the development of choline acetyltransferase and other cell-specific marker enzymes in the basal forbrain of the rat. *Journal of Neurochemistry* 50:803-811, 1988.

46-Patel AJ, Smith RM, Kingsbury AE, Hunt A, Balazs R: Effects of thyroid state on brain development; muscarinic acetylcholine and GABA receptors. *Brain Res* 198:389-402, 1980.

47-Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH: Laboratory Methods in Histotechnology. Armed Forces Institute of Pathology, 1992, S: 56, 132.

48-Rami A, Brehier A, Thomasset M, Rabie A: Cholecalcin (28-kDa calcium-binding protein) in the rat hippocampus: development in normal animals and in altered thyroid states. *Developmental Biology* 124:228-238, 1987.

49-Rami A, Patel AJ, Rabie A: Thyroid hormone and development of rat hippocampus: morphological alterations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 19:1217-1226, 1986.

50-Rhodin JAG: Histology: a text and atlas. Oxford University Press, New York, 1974, S: 604-647.

51-Riddick DH, Maslar IA, Luciano AA: Thyroxine uptake and metabolism by fetal sheep after intraamniotic thyroxine injection. *Am J Obstet Gynecol* 133:618-623, 1979.

52-Robert B: The Merck/Manual, Teşhis/Tedavi El Kitabı. 3. Baskı, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1987, S: 759, 776, 790.

53-Romaguera J, Calderon F, Zorrilla C: Acceleration of fetal maturation with thyroxine as alternative to fetal transfusion in the presence of hemolytic disorder of the fetus. 38 th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Antonio, California, 1991 (abstr).

54-Romaguera J, Ramirez M, Adamsons K: Intraamniotic thyroxine to accelerate fetal maturation. *Seminars in Perinatology* 17:260-266, 1993.

55-Romaguera J, Rayes G: Acceleration of fetal maturation with intra-amniotic thyroxine in the presence of maternal malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:229-234, 1990.

56-Romaguera J, Reyes G, Ramirez M: Acceleration of fetal maturation with intraamniotic thyroxine in multiple pregnancies. 39 th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Antonio, California, 1992 (abstr).

57-Romaguera J, Zorrilla C, de la Vega A: Responsiveness of L-S ratio of the amniotic fluid to the intra-amniotic administration of thyroxine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:119-122, 1990.

58-Romanes GJ: *Cunningham's Manual of Practical Anatomy-Volume 2: Thorax and Abdomen*. 15. Baskı, Oxford University Press, Hong Kong, 1992, S: 9-11.

59-Roti E, Gnudi A, Braverman L: Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobin, and iodothyronines after maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 53:813-817, 1981.

60-Sağlam M: *Genel Histoloji*. 4. Baskı, Yorum Matbaacılık San., Ankara, 1993, S: 110-119.

61-Sach J, Fisher DA, Law RW: Thyroid hormone metabolism in the amniotic and allantoic fluids of the sheep. *Pediatr Res* 9:837-841, 1975.

62-Sach J, Kaiserman I, Siebner R: Maternal-fetal T4 transfer does not suffice to prevent the effects of in utero hypothyroidism. *Horm Res* 39:1-7, 1993.

63-Sadler TW: *Langman's Medikal Embryoloji (Türkçe çeviri)*. 6. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 1993, S: 216-224.

64-Sbara AJ, Chaudhury A: A rapid visual test for predicting fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 165:1351-1353, 1991.

65-Schjeide OA, Prahlad KV, Melson D, Smith S, Hanzely L: Morphological and metabolic responses of embryonic hearts to administration of exogeneous L-Thyroxinee. *Cytobias* 60:71-95, 1989.

66-Snell SR: *Clinical Anatomy for Medical Students*. 3. Baskı, Little Brown, Boston, 1986, S: 83-100.

67-Spencer GSG, Robinson GM: Stimulation of plasental, fetal and neonatal growth by thyroxinee administration to pregnant rats. *Journal of Endocrinology* 139:275-279, 1993.

68-Strong TH, Hayes Jr. AS, Sawyer AT, Folhestad B, Mills S, Sugdeu P: Amniotic fluid turbidity: a useful adjunct for assessing fetal pulmonary maturity status. *Int J Gynecol Obstet* 38:97-100, 1992.

69-Thompson JS: *Core Textbook of Anatomy*. 1. Baskı, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1977, S: 384-388.

70-Williams LP, Warwick R, Dyson M, Bannister HL: *Gray's Anatomy*. 37. Baskı, Churchill Livingstone, Norwich, 1993, S: 1261-1286.