

Mide'nin Gelişiminin 17 ile 32 Haftalar Arasındaki İnsan Fetuslerinde Histolojik Olarak Değerlendirilmesi

Histologic Evaluation of The Development of The Stomach Between 17 and 32 Weeks Old Human Fetuses

Murat TOSUN¹, Işık TUNCER², Serpil KALKAN³, Refik SOYLU³

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, Afyon

² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi AD, Konya

³ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, Konya

ÖZET: Amaç: İntrauterin dönemde tüm sistemler oldukça karmaşık ama bir o kadar da sistematik bir yapılanma ve gelişim gösterirler. Bu çalışmanın amacı insan midesinin fetal dönemde 17-32 haftalar arasında gelişiminin histolojik olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında bulunan ve spontan düşük sonucu elde edilmiş ve etik olarak piyes haline getirilmiş insan fetuslarından gebelik haftası 17 ila 32 arasında değişen 20 tanesi seçildi. Bu fetuslardan alınan mideye ait doku parçaları rutin histolojik doku takibi metotları ile takip edilip parafine gömüldü ve Hematoksilen-Eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular: 17-19 haftalar arasında midenin histolojik yapısının henüz oldukça primitif özellikler gösterdiği görüldü. Bununla birlikte 20. hafta sonrasında yavaşta olsa organizasyonun ilerlediği ancak bilhassa 24. hafta sonrasında bu organizasyonun oldukça hızlandığı ve 27. haftada midenin normal histolojik yapılarının büyük kısmının oluşmuş olduğunu ve 31. haftada temel tüm yapıların organize oldukları görüldü.

Sonuç: Midenin fetal dönemde gelişimi 22. hafta civarında hızlanmakta, 27. hafta civarında genel anlamda tüm histolojik yapıların oluşmakta ve 31. haftada bu yapılar organize hale gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide, Fetal gelişim, Gastrointestinal Sistem

ABSTRACT: Purpose: The intrauterine development of the stomach progresses very complexity and systematically. Our aim of the study is to histological evaluation of the stomach in 17-32 week old human fetuses.

Materials and methods: 20 human fetuses whose ages between 17 and 32 fetally and all of whom were collected by University of Selçuk Meram Faculty of Medicine Department of Anatomy via spontaneous abortus under ethic rules were used for study. The tissue samples of the stomach were excised, processed with routine histological methods, embedded in paraffin, stained with Hematoxylin-Eosin and evaluated light microscopically.

Result: The histological structure of the stomach of the 17-19 week old fetuses has primitive features. The organization of these structures slowly accelerates after 20th week, however but, especially after 24th week these construction accelerate clearly and at the end of 27th week almost all histological components were made in general. After 28th week all of these basic components finely constructs and organized and it almost finished at 31st week.

Conclusion: The fetal development of the stomach accelerates near 24th weeks and almost finished at 31st week.

Key Words: Stomach, Fetal Development, Gastrointestinal System

GİRİŞ

Mide embriyonik hayatta ön barsağın distal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülen ön barsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon göze çarpar. Bu bölge midenin gelişeceği bölgedir. Bu dilatasyon alanı giderek bü-

yüyüp genişlemeye başlar; ancak bu gelişim sırasında dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı geliştiği dikkati çekmektedir. 7.-8. haftalar civarında, mide ekseninde kraniokaudal eksen boyunca dönme hareketi görülür ve midenin ventral kısmı sağa doğru yer değiştirirken, dorsal kısmı sol tarafa doğru yer değiştirir (1-3). Bu rotasyonun dorsal mezogastriumun çekme hareketine bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Bununla birlikte, bu dönmenin heterojen yapıda olduğu ve birçok faktörün etkisi sonucunda ortaya çıktığı yönünde teorilerde mevcuttur (4). Bu rotasyon süresince önceleri median ekseninde yerleşik olan midenin kranial ve kaudal uçları da yer değiştirir ve kranial kısım sola ve hafifçe aşağı-

ğıya doğru hareket ederken kaudal kısmı sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Rotasyon sonrasında midenin ekseni vücudun uzun eksenine hemen hemen transvers olacak şekilde bir yerleşim gösterir. Bu rotasyon sonunda aynı zamanda sol nervus vagus midenin ön duvarını innerve ederken sağ nervus vagus midenin arka duvarını innerve etmeye başlar (1-3). Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. 10. hafta civarında pariyetal hücreler pilor ve kardia'da ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrensek faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına dek görüntülenemez (1). Midenin gelişim anomalileri diğer gastrointestinal sistem organlarına göre daha azdır. En sık olarak pilor bölgesinde bulunan dairesel ve daha az derecede olmak üzere uzunlamasına yerleşik kasların aşırı büyümesi sonucu ortaya çıkan konjenital hipertrofik pilor stenozu görülür (5). Bu anomalinin esas kökeninin herediter olduğu ileri sürülmektedir (6). Nöral krest hücrelerinin göçünü kontrol eden genlerdeki hasarlar ise Hirschprung hastalığına neden olmaktadır (7). Bu çalışmanın amacı midenin fetal dönemde gelişiminin histolojik olarak incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

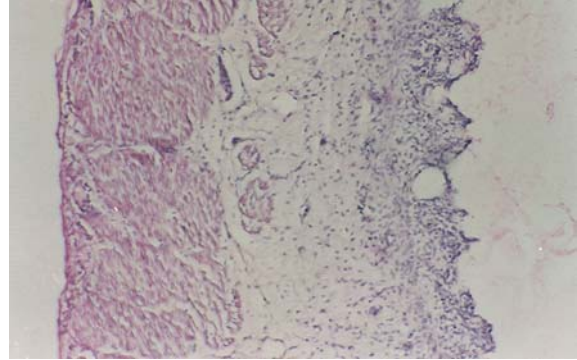
Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen kurallara uygun olmak koşuluyla Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında spontan abortus sonucu elde edilmiş fetüs piyesleri kullanıldı. Ayrıca çalışma ile ilgili olarak yine Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden Etik Kurul Onayı da alındı. CRL ölçümleri yapılarak gebelik haftası yaşları tespit edilen (8) bu piyeslerden gebelik yaşları 17 ila 32 hafta arasında olan 20 tanesi seçildi. Bu piyeslere laparotomi uygulanarak mide açığa çıkarıldı ve eksizyon yoluyla total mide materyali elde edildi. Tüm materyallerde bütünlüğünü devam ettirmesi nedeniyle çalışmada midenin korpus kesiminden alınan materyaller çalışmada kullanıldı. Rutin histolojik takip metotları ile işlenen materyaller parafine gömüldü. Parafin blokların her birinden mikrotom ile 6'şar adet 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilin-Eosin ve Mallory Anilin

Blue Collagen Staining metotları ile boyandı ve Olympus BH2 ışık mikroskobunda değerlendirildi.

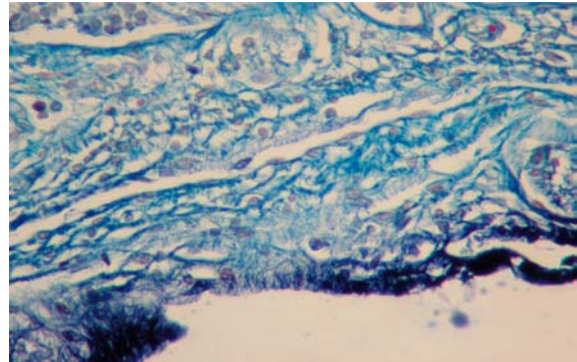
BULGULAR

17-19 hafta (Resim 1, 2):

Tunika mukoza: Genel anlamda primitif bir görüntü arz etmekte olan tunika mukoza'da gastrik girintilerin oldukça seyrek ve küçük yapıda olduğu, gastrik rugae'ların mevcut olmadığı tespit edildi. Yüzey epiteli düzgün bir hücresel düzenlilik göstermiyordu. Bu düzensiz yapılanmanın çalışmada kullanılan tüm materyallerde aynı düzensizliğini devam ettirdiği görülmüyordu. Hücreler saçılmış halde tunika mukozanın farklı noktalarında gruplar şeklinde görülmekteydi. Paryetal hücrelerin oldukça az sayıda olduğu ve girintilerin içinde ve tabanında rastgele tek tek dağılmış bir görünüm arz ettikleri tespit edildi. Gastrik bez yapılarına rastlanmadı. Muskularis mukoza tabakası mevcut değildi. Herhangi bir lenfatik nodül veya benzeri yapılanmaya rastlanmadı.



Resim 1. 19 Haftalık fetüs midenin ışık mikroskopik görünümü. Hematoksilin - Eozin.x10



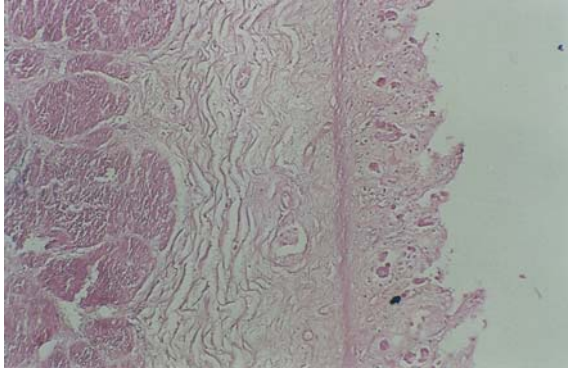
Resim 2. 19 Haftalık fetüs midenin ışık mikroskopik görünümü. Mallory Anilin Blue.x20

Tunika submukoza: Mukozada olduğu gibi fibroblastların oldukça dağınık ve düzensiz görünüm arz ettikleri tespit edildi. Stromada kollagen fibriller oldukça belirsiz bir yapı göstermekteydi. Birkaç adet venülün submukoza içinde birbirinden uzak şekilde konumlanmış olduğu tespit edildi.

Tunika muskularis: Muskularis eksterna tabakasında daha çok dairesel kas tabakalarının varlığı dikkati çekmekteydi. Tüm preparatlar içinde inceleme sırasında bir adet myenterik pleksusun var olduğu görüldü.

20-22 hafta (Resim 3, Resim 4):

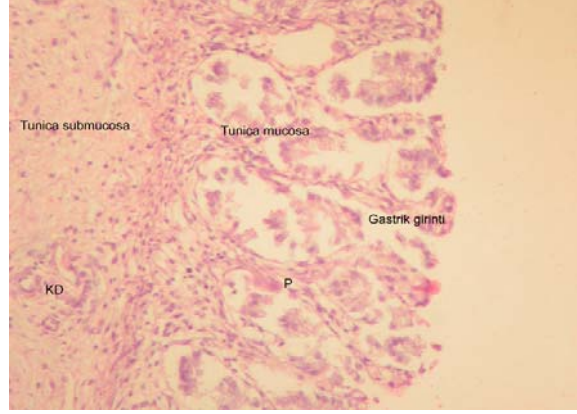
Tunika mukoza: 17-19 haftaya göre daha gelişmiş görünümde ancak hala primitif yapılar içermekte olduğu görüldü. Gastrik rugae'ların küçükte olsa oluşmuş durumda olduğu tespit edildi. Gastrik girintilerin hala belli belirsiz görünümde olduğu ancak ileride derinleşeceği alanlarda lamina propria tabakasında hücre sayısında belirgin artış olduğu dikkati çekiyordu. Bu hücreler daha çok fibroblastlar ve lenfositler ve ayrıca az sayıda pariyetal hücrelerdi. Gerçek anlamda muskularis mukoza mevcut olmamakla birlikte mukoza-submukoza birleşim bölgesinde silüet şeklinde renk kontrastı mevcut olduğu dikkati çekmekteydi. Lenfatik nodül veya benzeri bir yapılanmaya rastlanmadı.



Resim 3. 22 Haftalık fetüs midenin ışık mikroskopik görünümü. Hematoksilen - Eozin.x10

Tunika submukoza: Fibroblastların submukoza içinde kollajen fibril demetleri arasında rastgele şekilde dağıldığı ancak sayılarının daha artmış olduğu görüldü. Bu kollajen fibril demetleri daha belirgin ancak dağınık görünümdeydi. Vaskülarizasyon daha iyi görünümdeydi. Venüllerin yanında arteriol oluşumları dikkati çekmekteydi.

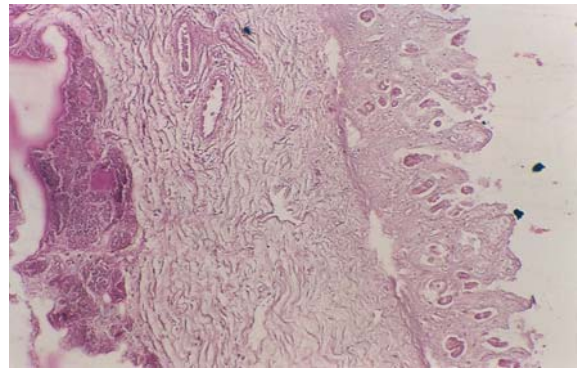
Tunika muskularis: Daha gelişmiş bir görünüm arz etmekteydi. Dairesel kas demetleri yanında oblik kas demetlerinin de ortaya çıktığı görüldü.



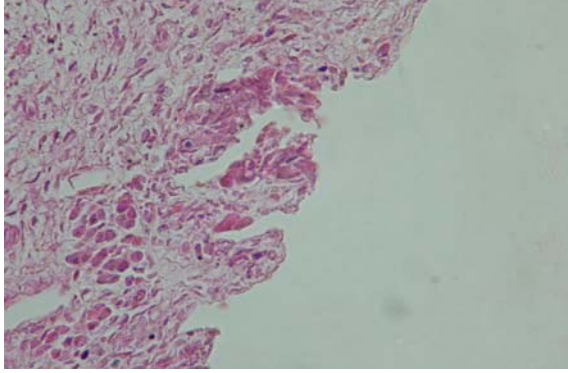
Resim 4. 22 Haftalık fetüs midesinde Parietal hücrelerin görünümü. P: Parietal hücre, KD: Kan damarı, Hematoksilen - Eozin.x10

23-27 hafta (Resim 5, 6, 7, 8, 9):

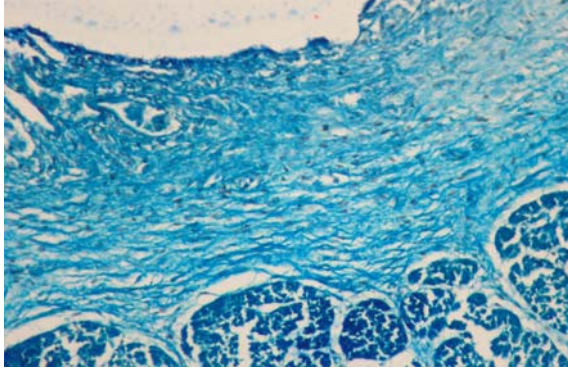
Tunika mukoza: Bu dönem süresince mukozanın yapılanması oldukça hızlandığı dikkati çekmekteydi. Gastrik rugae'ların daha belirginleşmesine karşın halen organize bir dizilim ve yapılanma tam olarak mevcut olmadığı belirlendi. Bu girintilerde lamina propria tabakasında çok sayıda fibroblast, lenfosit, makrofajlar ve pariyetal hücreler bulunmaktaydı. Gastrik bezlerin oluşmaya başladığı tespit edildi. Muskularis mukoza tabakasının belirginleştiği dikkati çekmekteydi. Herhangi bir lenfatik nodül veya benzeri yapılanmaya rastlanmadı.



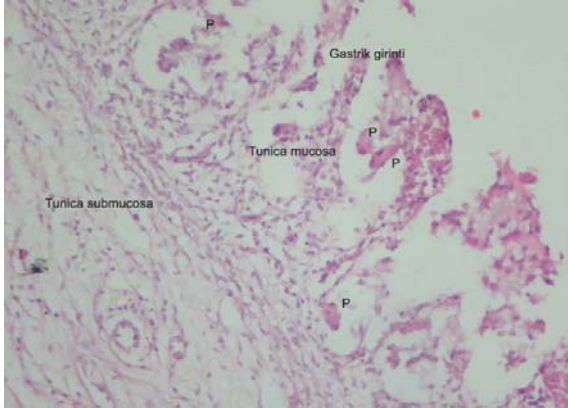
Resim 5. 27 Haftalık fetüs midenin ışık mikroskopik görünümü. Hematoksilen - Eozin.x10



Resim 6. 27 Haftalık fetüs midesinin ışık mikroskopik görünümü. Hematoksilen - Eozin.x20



Resim 7. 27 Haftalık fetüs midesinin ışık mikroskopik görünümü. Mallory Anilin Blue.x20

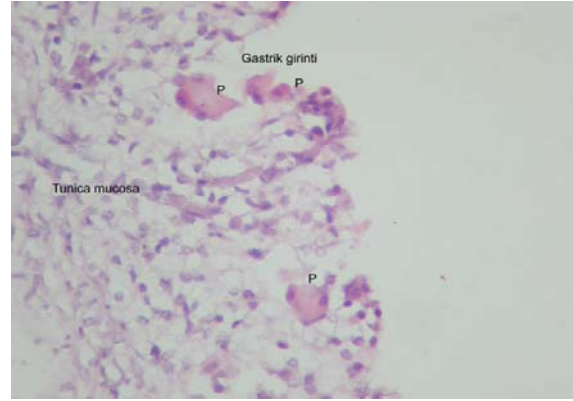


Resim 8. 27 Haftalık fetüs midesinde Parietal hücrelerin görünümü. P: Parietal hücre, Hematoksilen - Eozin.x10

Tunika submukoza: Fibroblast sayısının oldukça artmış olduğu ve önceki dönemlere göre daha düzenli yapıdaki kollajen fibriller arasında nispeten organize bir şekilde dağılım gösterdiği tespit edildi. Genel anlamda kollajen fibrillere paralel dizilim göstermekle birlikte bazı bölgelerde fibroblastların

bu yapılanmalarının daha tam organize olmadığı tespit edildi. Vaskülarizasyon oldukça iyi bir görünümdeydi. Çok sayıda değişik büyüklüklerde venül ve arteriollerin submukoza içinde bulunduğu tespit edildi.

Tunika muskularis: Kalınlığı belirgin derecede artmış olan bu tabakada obliq, dairesel ve uzunlamasına kas tabakalarının tamamının oluşmuş durumda olduğu görüldü. Dış kısımlarda serosa tabakasının yer yer mevcut olduğu ve bu bölgelerde yağ hücrelerinin ve küçük venüllerin varlığı tespit edildi.



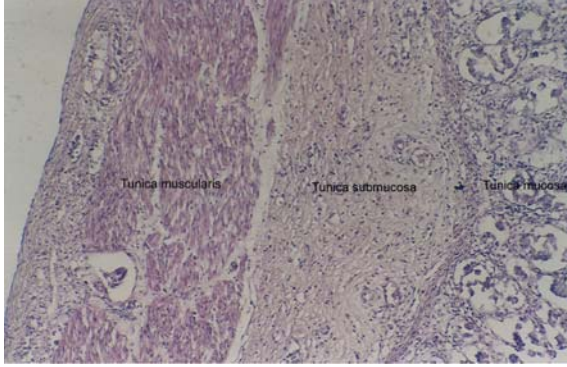
Resim 9. 27 Haftalık fetüs midesinde Parietal hücrelerin görünümü. P: Parietal hücre, Hematoksilen - Eozin.x20

28-32 hafta (Resim 10, 11, 12):

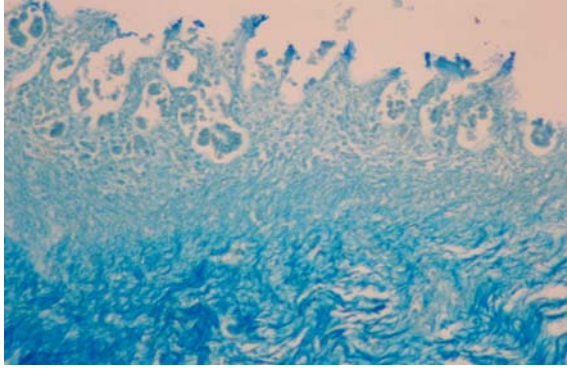
Tunika mukoza: Gastrik rugae'larının yüksekliğinin daha artmış olduğu, gastrik girintilerin daha belirgin ve daha organize olduğu ancak yer yer düzensiz yapılanmalar gösterdiği tespit edildi. Bazal lamina altında lamina propria'da çok sayıda fibroblastların, lenfositlerin ve yer yer makrofajların mevcut olduğu tespit edildi. Parietal hücrelerin gastrik girintilerin taban kesimlerinde daha çoklu gruplar şeklinde olduğu ve alt kesimlerinde çok sayıda olgunlaşmakta olan mide bezleri dikkati çekmekteydi. Muskularis mukoza 28. haftada tam olarak oluşmuş görünümdeydi. Herhangi bir lenfatik nodül veya benzeri yapılanmaya rastlanmadı.

Tunika submukoza: Kollajen fibrillerin daha yoğun ve oldukça organize bir görünüm arz etmekte olduğu görüldü. Aralarında fibrillere paralel dizilmiş şekilde çok sayıda fibroblastlar mevcuttu. Vaskülarizasyon oldukça iyiydi.

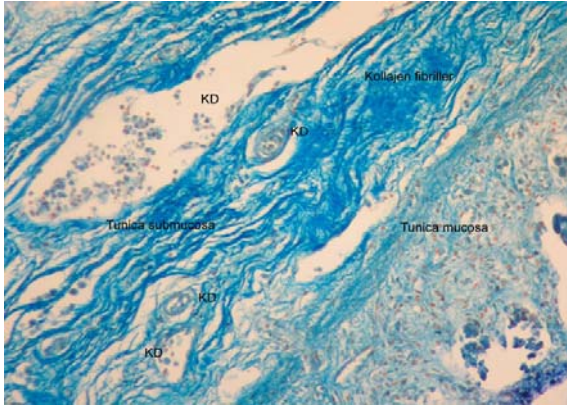
Tunika muskularis: Kalınlık oldukça artmış ve organize bir dizilim görülmekteydi. Bu arada tunika serosa tabakasının daha belirginleşmiş ve yapısında çok sayıda yağ hücreleri ve venüller içermekte olduğu tespit edildi.



Resim 10. 32 Haftalık fetüs midesinin ışık mikroskopik görünümü. Hematoksilen - Eozin.x10



Resim 11. 27 Haftalık fetüs midesinin ışık mikroskopik görünümü. Mallory Anilin Blue.x10



Resim 12. 30 Haftalık fetüs midesinde Kollajen fibrillerin görünümü. Kollajen fibriller mavi renkte görülen alanlarda bulunmaktadır. KD: Kan damarı. Mallory Anilin Blue.x10

TARTIŞMA

Embriyolojik gelişim süreci içinde diğer organlara göre daha farklı bir yapılanma ve farklılaşma gösteren midenin yapısında çok farklı sayıda ve farklı endokrin ve ekzokrin görevlere sahip hücreler

mide yapısında mevcut bulunmaktadır. Bu hücreler kendi aralarında da sıkı bir sinyal iletişim ağı içindedir. Örneğin pariyetal hücre serisinde mevcut olan hücreler boyun zimojenik hücre serilerini etkilemek suretiyle bu hücrelerin mide içinde yerleşimi düzenlenmektedir (9). Histolojik olarak midenin fetal dönemdeki gelişimi incelendiğinde mide mukozasının oldukça dinamik bir farklılaşma gösterdiği dikkati çekmektedir. Önceleri çok katlı karakterde olan epitel hücreleri arasında bulunan proliferatif karakterde hücreler zamanla gastrik girintilerin ortaya çıkmasıyla giderek bu girintilerin taban kısmına doğru yerleşmeye meyil gösterirler. 27. haftada ise bu hücrelerden glandula propria'da yerleşik olanları yukarı doğru hareket ederken 30. haftada pilorik bölgede yerleşik olanları girintilerin en alt kısmında yerleşik hal alır (10). Midede bulunan değişik tipte hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında değişik faktörlerin önem taşıdığı da bilinmektedir. Bu faktörlere örnek olarak epitel gelişimine etkin Tip 1 kollajen, hücrelerin farklılaşmasına etkin CTGF (=Connective Tissue Growth Factor) ve nöral krest hücre göçünü düzenleyen bazı genler verilebilir (7,11,12). Yine bazal membran oluşumunda etkin olan Tip 19 kollajenin gelişim süreci içinde midenin düz kasları içinde ortaya çıkması ilgi çekicidir (13). Bunların yanında HGF (=Hepatocyt Growth Factor) ve proHGF gastrointestinal sistemde mevcut olan değişik organların yanında midenin morfolojik gelişimini kontrol altında tutmaktadır (14). Midede mevcut olan bezler ise fetal hayatta ileri dönemlerde ortaya çıkar ve daha sonra giderek derinleşmeye başlayarak doğum sonrasında en derin noktaya yerleşir (15). Bu bezlerde bulunan hücreler isthmus bölgesinde yerleşik multipotent progenitor ana hücrelerinden köken almaktadır. Mide bezlerinin gelişiminde en az 3 farklı tipte progenitor hücrenin etkin olduğu tahmin edilmektedir (16). Bu ana hücrelerin çoğalması ve farklılaşması ile ilgili her ne kadar az bilgi mevcut olsa da hidrokortizon ve pentagastrin gibi değişik mediatörlerin bu hücreler üzerinde düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir (17). Yine ekstrasellüler matriks içinde mevcut olan değişik bileşenlerin mide bezlerinin oluşturulması ve şekillendirilmesinde önemli etkisi olduğu ortaya konmuştur (18).

Çalışmamızda görüldüğü üzere gelişimin 23-27 haftaları arası midenin histolojik gelişiminin oldukça hızlanıp büyük oranda tamamlandığı dönemdir. Bu dönemde tüm organ yapılanması esas olarak tamamlanmış ancak bazı bölgelerde olgunlaşma ve ince yapılanma halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty-Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-185.
2. Larsen WJ. Human Embryology. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churcill Livingstone Inc, 1993: 235-280.
3. Moore KL and Persaud TVN. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: The Digestive System. Sixth Edition, WB Saunders Company, 1998: 271-302.
4. Nebot-Cegarra J, Maraculla-Sanz E, Reina-De La Torre F. Factors involved in the 'rotation' of the human embryonic stomach around its longitudinal axis: computer-assisted morphometric analysis. J Anat, 1999; 194 (Pt 1):61-9.
5. Wyllie R. Nelson textbook of pediatrics. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach; intestinal atresia, stenosis, and malformations; intestinal duplications, Meckel diverticulum, and other remnants of the omphalomesenteric duct. Fifteenth ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
6. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Fifth ed.. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
7. Montgomery RK, Mulberg AE, Grand RJ. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. Gastroenterology, 1999; 116(3):702-31.
8. Polin RA, Fox WW. Fetal and Neonatal Physiology. In: Hensinger R.N. Standards and Measurements. Vol:2. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1688-1696.
9. Karam SM, Yao X, Forte JG. Functional heterogeneity of parietal cells along the pit-gland axis. Am J Physiol, 1997; 272(1 Pt 1):G161-71.
10. Sommer U, Kressin M. Proliferation in the gastric epithelium of bovine abomasum during foetal development as revealed by Ki-67 immunocytochemistry. Anat Histol Embryol, 2001; 30(3):169-73.
11. Tommeras K, Cabero JL, Mardh S. Expression of extracellular matrix proteins in the fetal rat gastric mucosa. Anat Embryol (Berl), 2000; 201(3):149-56.
12. Surveyor GA, Brigstock DR. Immunohistochemical localization of connective tissue growth factor (CTGF) in the mouse embryo between days 7.5 and 14.5 of gestation. Growth Factors, 1999;17(2):115-24.
13. Sumiyoshi H, Laub F, Yoshioka H, Ramirez F. Embryonic expression of type XIX collagen is transient and confined to muscle cells. Dev Dyn, 2001; 220(2):155-62.
14. Kermorgant S, Walker F, Hormi K, Dessirier V, Lewin MJ, Lehy T. Developmental expression and functionality of hepatocyte growth factor and c-Met in human fetal digestive tissues. Gastroenterology, 1997; 112(5):1635-47.
15. Sabatakou O, Xylouri-Frangiadaki E, Paraskevskou E, Papantonakis K. Scanning electron microscopy of stomach and small intestine of rabbit during foetal and post natal life. J Submicrosc Cytol Pathol, 1999; 31(1):107-14.
16. Nomura S, Esumi H, Job C, Tan SS. Lineage and clonal development of gastric glands. Dev Biol, 1998; 204(1):124-35.
17. Tommeras K, Chen Y, Rhedin M, Cabero JL, Mardh S. Proliferation and differentiation of cells from explants of fetal rat stomach. Acta Physiol Scand, 1997; 159(2):155-61.
18. Tremblay E, Menard D. Differential expression of extracellular matrix components during the morphogenesis of human gastric mucosa. Anat Rec, 1996; 245(4):668-76.