

FÖTÜS, YENİDOĞMUŞ VE ERİŞKİN FAREDE İNCE BAĞIRSAKLARIN HİSTOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL KIYASLI YAPISI

Comperative histologic and histochemical structure of small intestines in foetus, new-born and adult mice.

Birkan YAKAN¹, Güner BAYRAM²

Özet

Amaç: Çeşitli bölümlerinde sindirim işinin sürdürüldüğü sindirim kanalındaki yapılar beslenmeye bağlı değişimler gösterirler ve çeşitli çalışmalara konu olmuş ve olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada sindirim kanalının ince bağırsaklar bölümü fetal, neonatal ve erişkin farede kıyaslı incelendi.

Gereç ve Yöntem: Fareden alınan parçalar amaca uygun fiksatorlerle fikse edilip parafin bloklardan elde edilen kesitlere Hematoksilin – Eosin (Hem-eo), Periyodik asit Schiff (PAS) ve Toluidin mavisi boyama yöntemleri uygulandı.

Bulgular: Sindirim kanalının ince bağırsak duvarındaki histolojik katları fütusta ince olmasına ve görülmemesine karşın yeni doğmuşta giderek kalınlaştı ve erişkinde ise belirgin hale geldi. Bağırsak duvarını lümeneye karşı döşeyen absorbtif örtü epitelinin apikalindeki "çizgili kenar" fütusta görülmemesine karşın, yeni doğmuşta ve erişkinde izlendi. Bu epitel hücreleri arasındaki kalisiform hücreler fütus ve yeni doğmuşta PAS reaksiyonu vermezken erişkinde PAS pozitif oldular.

Sonuç: Asid mukopolisakaritleri boyayan toluidin mavisi yöntemiyle kriptaların kalisiform hücreleri daha fazlaydı. Kriptaların kalisiform hücreleri fütus, yenidoğmuş ve erişkinde hemen her zaman PAS pozitif idi.

Anahtar Kelimeler: Fare, Histositokimya, İncebağırsak

Ağızla antüs arasında yer alan sindirim kanalı duvarı değişik bölgelerde değişik yapılar göstermekle

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Histoloji ve Embriyoloji Doç.Dr.¹, Safiye Çıkrıkçıoğlu M.Y.O.
Yrd. Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 14 Temmuz 1999

Abstract

Purpose: The gastrointestinal tract which is responsible for digestive process may show some changes in relation with dietary customs. In this study, small intestinal part of gastrointestinal tract of foetus, new-born and adult was examined with comparison.

Material and method: Pieces taken from mice were fixed with suitable fixators and sections were dyed with Haematoxylin and eosin, Periodic acid schiff (PAS) and Toluidin blue methods.

Results : The histologic layers of small intestine in gastrointestinal tract were thin and hardly seen in foetus, but they became thicker in new-born and were easily seen in adults. Striated borders of absorptive columnar epithelia were hardly seen in foetus but they were easily seen in new-born and adults. The goblet cells irregularly scattered among the absorptive cells gave no PAS positive reaction in foetus and new-born, but they gave PAS positive reaction in adults.

Conclusion : Goblet cells in crypts of Lieberkühn always exhibited PAS positive reaction in foetus, new-born and adults. Goblet cells in crypts of Lieberkühn were more numerous than those of in absorptive columnar epithelia as were demonstrated with Toluidin blue methods.

Key Words : Histochemistry, Mice, Small intestine

birlikte; temelde üç tunikadan oluşur. Bunlar tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika adventisya'dır. Tunika mukoza ise dört laminalıdır. Bunlar lamina epitelyalis, lamina propriya, lamina muskularis mukoza ve ve lamina submukozadır (1-3).

Yaklaşık üç ile dört haftalık embriyoda gelişmeye başlayan primitif bağırsak kanalının duvarı, vitellus kesesinden boğumlanarak ayrılan endoderm ve

dışında mezodermden köken alan mezenşimle döşelidir. Fötal dönemde gelişimini sürdüren bu kanalın endoderminden definitif sindirim kanalının örtü ve bezleri, mezenşiminden ise damarları, bağ ve kas dokusu gelişir. Sınırları ise ektodermden köken alır. Giderek primitif bağırsak kanalının kranialindeki baş bağırsak bölümünden ösefagus, distalinden mide ile onu takiben, ince ve kalın bağırsaklar gelişir. Erişkinde izlenen katlar, intrauterin yaşamda henüz belirmemiştir hatta gelişim neonatal yaşamda da devam eder (4-10). Ayrıca neonatal gelişimini tamamlamış yapıların erişkindeki fonksiyonel yapıları doğumdan sonra beslenmeyle kazanılır (11-14). Sindirim kanalının değişik bölgelerinin embriyolojik gelişimi çeşitli araştırmacılar tarafından çeşitli hayvan türlerinde ve insanda incelenmektedir (9,14 -19). Doğumdan sonra ise süt emme döneminde veya normal beslenmeyle sindirim işinin görüldüğü çeşitli hücreler değişik hayvan türlerinde yine araştırmalara konu olmaktadır (4-7,11-13, 17,20,21).

Bu çalışmada sindirim kanalının ince bağırsaklar bölümü fötal dönemdeki prenatal, süt emme dönemindeki postnatal ve erişkindeki yapıları morfolojik ve histokimyasal yöntemlerle kıyaslı incelenmeye çalışıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmadan 15-18 günlük fare fötüs materyalleri bir haftalık yeni doğmuş fareler ve altı ile sekiz haftalık erişkin fareler olmak üzere üç grup deney hayvanı kullanıldı. Her grup ortalama altı ile sekiz hayvandan oluşuyordu. Döllenmeden başlıyarak intrauterin dönemi saptayabilmek amacıyla dişi ve erkek fareler önce farklı kafeslerde 21 gün beslendi. Erkek fareler işaretlenerek fekondasyon için dişilerle birlikte 48 saat aynı kafese alındılar. Daha sonra dişi ve erkek fareler ayrı kafeslerde beslendiler. 15-18 gün sonra dişilerin bir kısmı açılarak fötüsler ve annenin sindirim kanalı alındı. Diğer gebe farelerin doğumu izlendi. Doğumdan sonra bir haftalık yeni doğmuş yavrulardan parçalar alındı. Alınan örnekler

Carnoy,Bouin, %10'luk formalin ve nötral formalin fiksatörleriyle 24-48 saat tespit edildi (22).

Parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikron'luk kesitlere genel histolojik yapıyı gözleyebilmek amacıyla Hematoksilin- Eosin (Hem- eo), karbonhidrat içeriğini saptayabilmek amacıyla Periyodik Asit Schiff (PAS),asit mukopolisakkaritleri saptayabilmek amacıyla bazik –metakromatik boya toluidin mavisi histokimyasal boyama yöntemleri uygulandı.Preparasyonların Olympus Vanox BH-2 fotomikroskopuyla mikrofotografı çekildi.

BULGULAR

Kanalis intestinalisin karın boşluğundaki gelişen yapıları genelde tüp şeklinde ve kıvrıntılı yapıdaydı.Hematoksilin eosin ile şu bulgular elde edildi.

Fötüste, temelde bağırsakların villuslu veya villussuz bölümlerinde yüzeyi tek katlı prizmatik örtü epiteli döşüyordu. Örtü epiteli altında bol hücreli bir doku yer alıyordu. Bu dokunun hücreleri çoğu toparlak veya oval, az kromatinli, belirgin nükleoluslu nükleuslara sahipti. Bazı nükleusların daha sık kromatin içerdikleri ve daha ufak oldukları görüldü. Genelde bu dokunun bütün hücrelerinin sitoplazması açık renkte boyandı. Gelişmekte olan bu bağ dokusu ve üzerindeki epitelin oluşturduğu primitif bağırsakların bu mukoza katında epitelde ve villusların dip bölümünde daha bol olmak üzere mitoz figürlerine rastlandı (Resim 1).

Yeni doğmuş farede genelde bağırsakların villuslu veya villussuz bölümlerinde yüzeyi tek katlı prizmatik örtü epiteli döşüyordu. Büyük büyültmelerle epitel hücrelerinin lümeneye bakan apikal yüzünde ince bir çizgilenme saptanabiliyordu. Epitel hücreleri arasında bu boyama yöntemi ile apikal sitoplazmaları açık renkte izlenen kaliform hücreler belirgindi. Örtü epiteli altında fötüse göre daha seyrek hücreli bir bağ dokusu yer alıyordu. Lamina propriyanın bu bağ dokusu fötüstün farklı olarak bağırsak bezleri içeriyordu. Bu bezler yüzey

örtü epiteli ile döşeli villuslar arası boşluklara açılıyordu. Muskularis mukoza veya submukoza katını ayırmak olanaksızdı. Ancak tunika muskularis saptanabiliyordu ve iki kas telasından oluşuyordu. Kas telası dışında organı çevre dokulara bağlayan adventisya tabakası yer yer izleniyordu (Resim 2).

Erişkin farede ince bağırsak bölümlerini kesintisiz bir şekilde tek katlı prizmatik örtü epiteli döşüyordu. Epitel hücrelerinin lümeneye bakan apikal yüzünde çizgili kenar dikkati çekiyordu. Epitel hücreleri arasında bu boyama yöntemiyle apikal sitoplazmaları açık renkli izlenen kalisiform hücrelere rastlandı. Epitel altındaki lamina propria bölümü sık ve kıvrımlı tubuler bağırsak bezleriyle veya Lieberkühn kriptaları ile doluydu. Bu kriptalarda mitoz figürlerine sık rastlandı. Lamina muskularis mukoza düz kas demetlerinden oluşan ince bir kas telası halinde yer yer görülüyordu. Tunika muskularis içte sirküler, dışta ise longitudinal düzenlenmiş oldukça kalın düz kas demetlerinden oluşuyordu. Organın duvarını seroza katı örtüyordu (Resim 3).

Karbonhidrat içeriğini belirlemek amacıyla kullanılan Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama yöntemiyle fütüste ince bağırsak villuslarının üzerini döşeyen bir materyal en belirgin PAS pozitif yapıydı. İnce bağırsak villuslarını döşeyen örtü epiteli hücreleri arasındaki tek tük görülen kalisiform hücrelerde belirgin PAS pozitif reaksiyon saptanamadı (Resim 4).

Yeni doğmuş farede, bağırsaklarda fütüsdekine benzer şekilde hücrelerde pozitif reaksiyon saptandı. Yani villusları döşeyen epiteldeki kalisiform hücrelerde pozitif reaksiyon gözlenemezken, kriptaların müköz hücrelerinde pozitif reaksiyon izlendi (Resim 5).

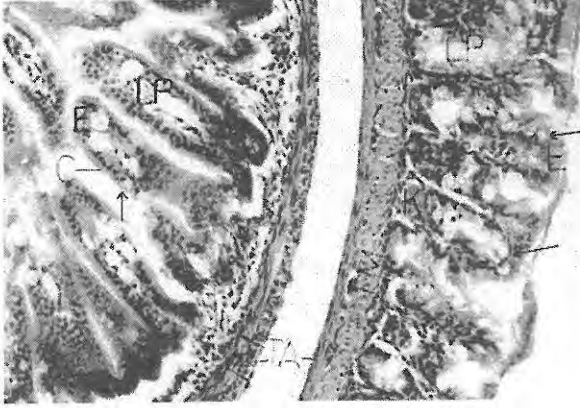
Erişkin ince bağırsaklarında fütüsdekinden daha belirgin olmak üzere villusları döşeyen epiteldeki kalisiform hücrelerin karbonhidrat içeriği

boyanmazken, kriptaların aynı hücreleri ince bağırsakta PAS pozitif reaksiyon verdiler (Resim 6). Asit mukopolisakkaritleri belirlemek amacıyla uygulanan toluidin mavisi yöntemiyle genelde yeni doğmuş ve erişkinde bağ dokusunun mastositleri viyole kırmızı sitoplazmaları ile belirdiler (Resim 7). Bu boyama yöntemi ile fütüste bağırsakların kalisiform hücrelerinin apikal sitoplazmasında metakromatik boyanan vakuoler bir yapı görüldü. Yeni doğmuşta da kriptaların kalisiform hücrelerinin apikal sitoplazması fütüsdekine benzer vakuoler metakromatik yapıdaydı (Resim 7). Erişkinde ise bağırsakların hem örtü epiteli hem de Lieberkühn kriptalarındaki kalisiform hücreleri, yeni doğmuş ve fütüsdeki gibi homojen olmayan vakuoler bir metakromazi gösterdi (Resim 8).

Fütüs ince bağırsak yarı ince kesitlerinde toluidin mavisi boyama yöntemiyle az belirgin mikrovilluslar görüldü. Işık mikroskobu görüntülerinde seyrek olarak izlenen kalisiform hücrelerine yarı ince kesitlerde rastlanamadı (Resim 9).

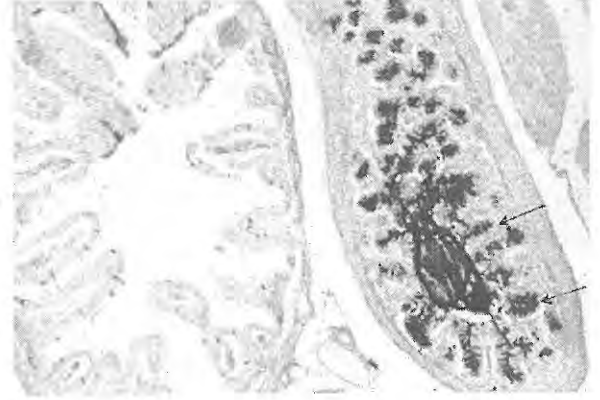


Resim 1. Fütüs incebağırsağı, E: Epitel, Epitel hücreleri arasında kalisiform hücreler (okla işaretli), LP: Lamina propriyanın bağ dokusu, Epitel ve bağ dokusundaki mitoz figürleri (çift okla işaretli), TM:İnce tunika muskularis katı, V:Bağırsak villusları, K:Kripta.Hem.-eo.x 250

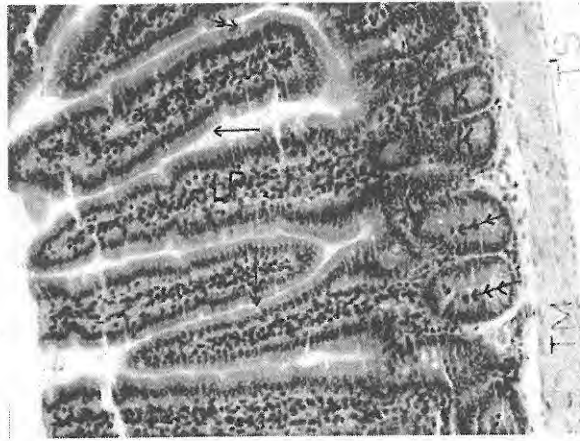


Resim 2. Yeni doğmuş farede ince (solda) ve kalın bağırsak (sağda) bölümleri.

E: Tek katlı prizmatik örtü epitel, Ç: Çizgili kenar, Epitel hücreleri arasında ve kriptalarda yer alan kalisiform hücreler (tek okla işaretli), LP: Lamina propriya, TM: Tunika muskularis, K: Kriptalar, TA: Tunika adventisya. Hem.-eoX250.

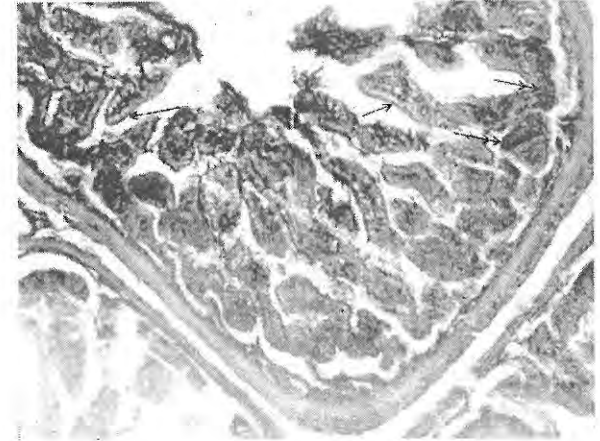


Resim 4. Fötüste ince bağırsak (solda) ve kalın bağırsak (sağda) görülüyor. Kalın bağırsaktaki Lieberkühn kriptalarının PAS pozitif kalisiform hücreleri okla işaretli, PAS reaksiyonu X125.

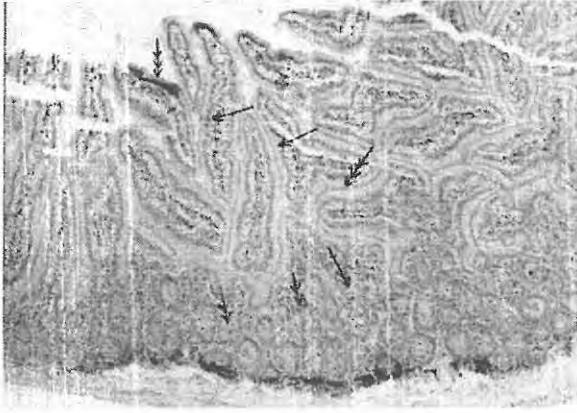


Resim 3. Erişkin fare incebağırsağı. E: Epitel, Çizgili kenar (tek okla işaretli),

Epitel hücreleri arasında kalisiform hücreler (iki okla işaretli), LP: Lamina propriya, K: Kriptalar, Kriptalardaki mitoz figürleri (üç okla işaretli), TM: Tunika muskularis, TS: Tunika seroza. Hem.-eo.X250.



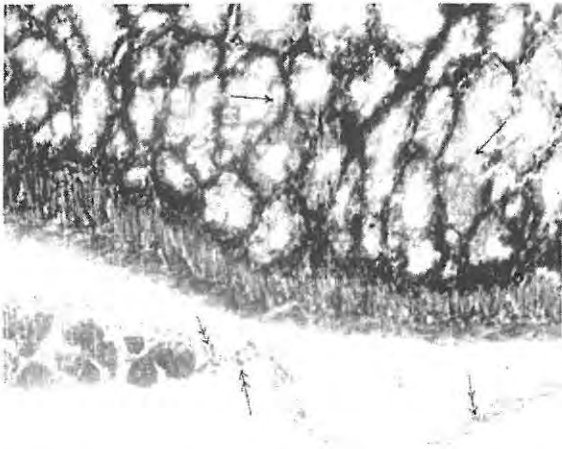
Resim 5. Yeni doğmuş ince bağırsağı. Epitel hücreleri arasındaki kalisiform hücrelerde reaksiyon görülmezken (tek oklar), kriptaların kalisiform hücrelerinde pozitif reaksiyon (çift oklar) izleniyor. PAS reaksiyonu X250



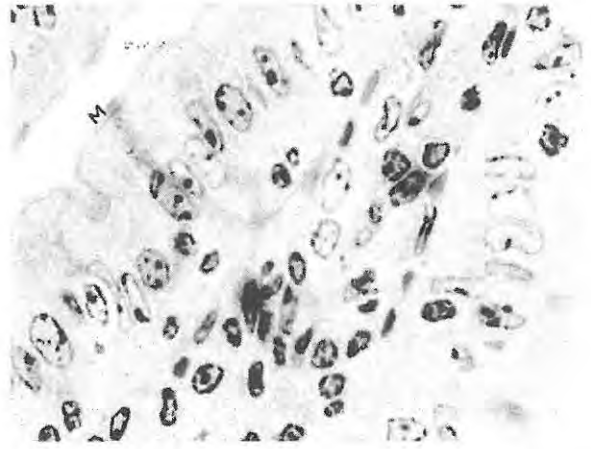
Resim 6. Erişkin fare incebağırsağı. Villusları döşeyen epitel hücreleri arasındaki kalisiform hücreler (tek okla), kriptalardaki PAS pozitif kalisiform hücreler (iki okla) ve villusların yüzeyini döşeyen PAS pozitif materyal (üç okla) işaretli. PAS reaksiyonu X125.



Resim 8. Erişkin kalın bağırsağı. Fötüs ve yeni doğmuş benzer şekilde hem örtü epitelindeki, hem de kriptalardaki kalisiform hücrelerde homojen olmayan metakromatik vakuoler yapılar gözleniyor. Toluidin mavisi X 250.



Resim 7. Yeni doğmuş kalın bağırsağı. Kalisiform hücrelerde metakromatik vakuoler yapılar (tek okla), bağ dokusunun mastositleri (çift okla) işaretli. Toluidin mavisi X250.



Resim 9. Fötüs ince barsağının yarı ince kesiti. Toluidin mavisi X 1250.

TARTIŞMA

Sindirim kanalının definitif yapılarının köken aldığı primitif bağırsak kanalı endoderm ve dışında mezenşim ile döşeli, membrana bukkofaringika ile membrana kloaka arasında uzanan bir borudur. Sindirim kanalının değişik bölümlerindeki örtü ve bez epiteli bu kanalın endoderminden, bağ dokusu ve kasları ise mezenşimden gelişir. Sindirim sisteminin özefagus, mide ve bağırsaklardan oluşan sindirim tüpü, böylece primitif bağırsak kanalının belirlenen yapılarından köken alarak fetal dönemde şekillenir. Doğuma kadar gelişimini definitif şeklini almak ve hacmini artırmakla sürdüren bu yapılarda bu süre içerisinde morfolojik değişimler gözlenir (8,10). Nitekim biz de fötüsle yeni doğmuş arasında bağırsaklarda hem hacim ve hem de şekil yönünden belirgin farklar izledik.

Preparasyonlarımızda mide ve bağırsak kanalında ancak erişkinde musclaris mukoza katını izleyebildik. Küçük hayvanda ince olması doğal olan bu kas telasını ışık mikroskopik düzeyde izleyemememiz veya gelişim sürecinde yapı farklılaşması belirgin olmadığı için saptayamadığımız düşünülebilir. Ancak kanımızca fötüs ve yeni doğmuşta lamina muskularis mukozanın görülememesine karşılık, erişkinde belirmesi beslenmeye bağlı fizyolojik koşullardan da kaynaklanıyor olabilir.

Bağırsaklarda örtü epitelinin apikal yüzündeki absorpsiyona dayalı yapı çizgili kenar veya mikrovilluslar fötüste yoktu. Ancak yeni doğmuşta ve erişkinde belirgindi. Doğumdan sonraki beslenmeye bağlı olarak bağırsaklarda absorpsiyon olaylarının gelişmesi ve böylece çizgili kenar veya mikrovillusların belirlenmesi beklenen bir görünüm olmalıdır. Nitekim Hayward sıçanlarda onsekiz ile yirmiiki günlük fetal dönemde bağırsak lümenini döşeyen epitel hücrelerinde absorpsiyona yönelik yapılardan mikrovillusları saptayamamıştır (14). Doğumdan sonra yine sıçanlarda absorbtif hücrelerde mikrovillusların ve glikokaliksin geliştiğini beşinci. günde (23), dokuzuncu veya 11.

günlerde (24) veya 19. günde (15) izleyen araştırmacılar vardır. Biz de preparasyonlarımızda doğumdan sonraki anne sütü ile beslenme dönemindeki ortalama bir haftalık yavruda izledik. Bağırsaklardaki absorpsiyon olaylarını belirleyen yapı mikroskopik olarak hücrelerin lümenine bakan yüzlerindeki mikrovilluslar veya 'çizgili kenar'dır. Ancak absorpsiyonla birlikte sindirimde önemli iş gören mikrovilluslar yüzeyindeki glikoprotein katı yani glikokaliks veya hücre içinde pinositoz vezikülleri, enzim içeriği gibi yapıların da belirmesi beklenir. Nitekim biz de bağırsak örtü epiteli apikalinde glikoprotein yapısına uyan PAS pozitif bir materyal izledik. Ancak bu materyal erişkinde olduğu kadar fötüste de izlendi. Kanımızca absorpsiyonun beslenmeye başlamasına karşın sekresyonun intrauterin yaşamda görülmesi absorbtif hücrelerin apikal yüzünde glikoprotein katının mikrovilluslardan önce var olmasını sağlıyor olabilir. Nitekim Sbarbati farelerde intrauterin 12-16. günler arasında Lieberkühn kriptalarının geliştiğini (9), ayrıca pek çok araştırmacı da absorbtif hücrelerin yüzeyini döşeyen bu glikoprotein katının çoğunlukla kriptalardaki salgı hücrelerinden geldiğini söylerler (25-28).

Gözlemlerimize göre de onbeş ile onsekiz günlük fötüste Lieberkühn kriptaları özellikle kalın bağırsaklarda gelişmişti. Lieberkühn kriptaları yeni doğmuş ve erişkin faredeseyse bağırsakların bütün bölümlerinde belirgin olarak izlendi. Sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda bazı araştırmacılar kripta derinliğinin ve bağırsak total hacminin doğumdan sonra 15. günden itibaren arttığını, villusların boyunun uzadığını ileri sürmektedirler (6,7,13,29). Araştırmacılar bu durumun süttten kesilmeye ve aktif beslenmeye ilgisi olduğunu bildirmektedirler. Ancak böyle bir gelişimi izleyemedik. Çünkü biz gözlemlerimizi 1 haftalık yeni doğmuş farelerden alınan parçalarda yaptık.

PAS yöntemiyle fötüste, yeni doğmuşta ve erişkinde kriptaların hücreleri belirgin olarak PAS pozitif boyandılar. Kalın bağırsaklarda kriptaların böyle PAS pozitif boyanan hücreleri bol olduğu için küçük

büyütmelerle bile kriptalar PAS pozitif görülüyordu. Ancak incebağırsaklarda erişkinde Lieberkühn kriptalarının PAS pozitif boyanan kalisiform hücre sayısı çok azdı. Ayrıca fötüs, yeni doğmuş ve erişkinde ince bağırsak villuslarını döşeyen örtü epiteli arasındaki kalisiform hücreler, Lieberkühn kriptalarındaki kalisiform hücreler gibi PAS pozitif boyanmadı. Gözlemlerimize göre örtü epiteli arasındaki kalisiform hücreler ile Lieberkühn kriptalarındaki kalisiform hücrelerin glikoprotein içeriği birbirinden farklı olmalı. Bu farkı belirlemek amacıyla uyguladığımız toluidin mavisi yöntemiyle asit mukopolisakkaritlere dayalı metakromatik boyanma, fötüs ve yeni doğmuşta kriptaların, erişkinde ise hem kriptaların hem de örtü epitelinin arasındaki kalisiform hücrelerde görüldü. Kanımızca gelişim süresince fötüs ve yeni doğmuşta kalisiform hücreler önce kriptalarda gelişmeli. Nitekim Cornell ve Padykula önce kriptalardaki hücrelerin fonksiyona yönelik yapılarını kazandığını (23), bazı araştırmacılar ise doğumdan hemen sonra kriptalardaki vakuollü hücrelerin kalisiform hücrelerin öncülü olduğunu ve bunların gelişerek kriptaların apikalinde ve villuslarda yerleştiğini (4,24), erişkindeyse yüzeyden deskuamasyon yoluyla kaybedilen hücre onarımının doğumdan sonraki gelişiminde olduğu gibi kriptaların derindeki indiferansiye hücrelerden giderek vakuollü hücrelerin ve kalisiform hücrelerin geliştiğini saptamışlardır (11,12,30-33).

Kalisiform hücrelerin embriyolojik gelişmelerinde veya erişkinde hücre yenilenmesi sırasında kriptalardaki hücrelerden köken alarak geliştiği ve böylece indiferansiye hücrelerden başlayan gelişim aşamasında farklı hücre türleri ve lokalizasyonu sergiledikleri çeşitli araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (4,5,11,12,30-33). Biz de preparatlarımızda yerleşim ve boyama yönünden farklı kalisiform hücreleri intra uterin yaşamdan erişkine kadar izledik. Böylece fötüste PAS yöntemiyle kriptaların kalisiform hücreleri boyanmadı. Yeni doğmuş ve erişkindeyse kalisiform hücreler PAS pozitif görüldü. Kanımızca fötüste villuslarda PAS pozitif kalisiform hücre saptanamaması, kriptalardan köken alan bu

hücrelerin henüz villuslara ulaşamamasından kaynaklanıyor olabilir. Kalisiform hücrelerin müköz salgıları karbonhidrat içeriğine bağlı olarak PAS pozitifdir. Ancak bu hücrelerin salgı içeriğinin kimyasal yapısı gelişimleri süresince farklıdır. Böylece musinin kimyasal yapısına göre bu hücrelerde belirgin olarak farklı iki tür saptanır. Bir tür kalisiform hücre asit mukopolisakkaritleri içerirken, diğeri nötral mukopolisakkaritleri içermektedir(34). Böyle farklı kimyasal içerikli kalisiform hücreleri saptamak için uyguladığımız metakromatik toluidin mavisi boyama yöntemi ile fötüste kriptaların hücreleri boyanırken, villusların kalisiform hücreleri boyanmadı. Lieberkühn kriptalarının aynı hücreleri ise metakromatik boyanan bir materyal içinde boyanmayan vakuoler yapılar sergilediler. Benzer görünümdeki vakuoler metakromatik boyanma yenidoğmuş ve erişkinin kripta hücrelerinde de izlendi. Villuslardaki kalisiform hücreler ise yenidoğmuş ve erişkinde bazen metakromazi gösterdi, bazen boyanmadı. Asit mukopolisakkaritler, alcian mavisi ile mavi renkte, toluidin mavisiyle ise metakromatik boyanırlar (22). Altmann'a göre ise kripta ve villusların kalisiform hücreleri PAS pozitifdir. Ancak alcian mavisiyle kriptaların dip tarafındaki bazı hücreler mavi-yeşil boyanırken, apikale doğru ve villuslardaki kalisiform hücreler mor renkte boyanır (35). Böylece homojen boyanan hücreler daha çok villuslarda, vakuollü hücreler ise kriptalarda izlenir (12,35). Biz de preparasyonlarımızda alcian mavisi ve toluidin mavisi yöntemleriyle kriptalarda kalisiform hücrelerde vakuollü bir boyanma saptarken, villuslardaki aynı hücrelerin salgı ürününü homojen boyanmış gördük.

KAYNAKLAR

1. Fawcett DW. Bloom and Fawcett. A textbook of histology. (12th ed). Chapman and Hall, New York 1994, pp 617-651.
2. Erbeni T Histoloji-2. Birinci baskı. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 1985. İstanbul. s49-120.
3. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic

- histology . (8 th ed).Prentice Hall International, Inc.Connecticut 1995,pp 289-300.
4. Bjercknes M,Cheng H. The stem-cell zone of the small intestinal epithelium .II.Evidence from Paneth cells in the newborn mouse. *The Am J Anat* 1981;160:65-75.
 5. Bjercknes M,Cheng H. Mucous cells and cell migration in the mouse duodenal epithelium. *The Anat Record* 1985; 212:69-73.
 6. Clarke RM. The effects of age on mucosal morphology and epithelial cell production in rat small intestine. *J Anat* 1977; 123: 805-811.
 7. Herbst JJ, Sunshine P. Postnatal development of the small intestine of the rat.*Pediatr Res* 1969; 3: 27-33
 8. Larsen WJ. *Essentials of Human Embriyology*.(1 st ed).Churchill Livingstone New York 1998, pp 151-171.
 9. Sbarbati R. Morphogenesis of the intestinal villi of the mouse embryo: Chance and spatial necessity.*J Anat* 1982:135: 477-499.
 10. Şeftalioğlu A.Genel insan embriyolojisi.1. Baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1991. s 99-103.
 11. Cairnie AB. Renewal of goblet and paneth cells in the small intestine. *Cell Tissue Kinet* 1970;3:35-45.
 12. Cheng H. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine II.Mucous cells. *Am J Anat*1974;141:481-502.
 13. Cheng H, Bjercknes M. Whole population cell kinetics and postnatal development of the mouse intestinal epithelium.*The Anat Record* 1985; 211:420-426.
 14. Hayward AF. Changes in fine structure of developing intestinal epithelium associated with pinocytosis. *J Anat* 1967; 1: 57-70.
 15. Mathan M, Moxey PC,Trier JS.Morphogenesis of fetal rat doudenal villi. *Am J Anat* 1976; 146:73-92.
 16. O' Connor TM. Cell dynamics in the intestine of the mouse from late fetal life to maturity. *Am J Anat* 1966; 118:525-536.
 17. Gordon JI. Intestinal epithelial diffe. antiation : new insights from chimeric and transgenic mice. *J Cell Biol* 1989; 108:1187.
 18. Collignon J, Varlet I, Robertson EJ. Relationship between asymmetric nodal expression and the direction of embriyonic turning. *Nature* 1996;381:155.
 19. Levin M, Johnson RL, Stern CD et al. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. *Cell* 1995;82:803.
 20. Reddy S, Elliot RB. Ontogenic development of peptide hormones in the mammalian fetal pancreas. *Experientia* 1988; 44:1.
 21. Le Douarin NM. On the origin of pancreatic exocrine cells.*Cell* 1988;53:169.
 22. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. *Theory and practice of histological techniques*.(3 th ed). Churchill-Livingstone, New York 1990,pp.21-42.
 23. Cornell R, Padykula HA. A cytological study of intestinal absorbtion in the suckling rat. *Am J Anat*1969;125:291-316.
 24. Gonella PA, Neutra MR. Glycoconjugate distrubution and mobility on apical membranes of absorbtive cells of suckling rat ileum in vivo.. *The Anat Record* 1985;213:520-528.
 25. Etzler ME, Branstrator ML. Differential localization of cell surface and secretory components in rat intestinal epithelium by use of lectins. *J Cell Biol* 1974;62:329-343.
 26. Etzler ME, Branstrator ML. Cell surface components of intestinal epithelial cells and their relationship to cellular differantiation. *Development of mammalian absorbtive process. Ciba Foundation Series* 1979;70:51-68.
 27. Morita A, Pellegrini CA, Kim YS. Glycoproteins in the brush border membranes of proximal and distal intestine and the effect of small bowel resection. *Gastroenterology* 1981;80:1235.
 28. Quaroni A,Kirsch K, Herscovics A, Isselbacher KJ. Surface membrane biogenesis of rat intestinal epithelial cells at different stages of maturation . *Biochem J* 1980; 192:133-144.

29. Maskens AP. Histogenesis of colon glands during postnatal growth. *Acta Anat* 1978;100:17-26.
30. Chang WWL, Leblond CP. Renewal of the epithelium in the descending colon of the mouse. *Am J Anat* 1971;131:73-100.
- 31-Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 1974;141:537-562.
- 32-Merzel J, Leblond CP. Origin and renewal of goblet cells in the epithelium of the mouse small intestine. *Am J Anat* 1969;124:281-306.
- 33-Troughton WD, Trier JS. Paneth and goblet cell renewal in mouse duodenal crypts. *J Cell Biol* 1969; 41:251-268.
- 34-Shamsuddin AKM, Trump BF. Colon epithelium. I. Light microscopic, histochemical and ultrastructural features of normal colon epithelium of male Fischer 344 rat. *JNCI* 1981;66:375-379.
- 35-Altman GG. Morphological observations on mucus secreting non goblet cells in the deep crypts of the rat ascending colon. *The Am J of Anat* 1983;167:95-117.