

ÖZOFAGUS'UN GELİŞİMİNİN 17 İLE 32 HAFTALAR ARASINDAKİ FETUSLERDE HİSTOMORFOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Histomorphologic Evaluation of The Development of The Esophagus Between 17 and 32 Weeks Old Human Fetuses

Işık Tuncer¹, Murat Tosun², Serpil Kalkan³, Refik Soylu³

Özet

Amaç: Gastrointestinal sistemin embriyonik dönemde gelişimi oldukça kompleks ve sistematik bir tarzda ilerler. Bu çalışmanın amacı insan özofagus'unun 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 fetüslerinden gebelik haftası 17 ila 32 arasında değişen 20 tanesi seçildi. Bu fetüslerden alınan özofagusa ait doku parçaları rutin histolojik doku takibi metodları ile takip edilip parafine gömüldü ve Hematoksilen-Eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular: 17-20 haftalar arasında özofagus histolojik yapısının henüz oldukça zayıf organizasyon gösterdiği, 21. haftada organizasyonun daha hızlandığı ve 27. haftada özofagus'un normal histolojik bileşenlerinin büyük kısmının genel anlamda yerleştiğini belirledik.

Sonuç: Özofagus'un fetal dönemde gelişimi 21. hafta civarında hızlanmakta ve 27. hafta civarında genel anlamda tüm histolojik yapılar organize olmaktadır

Anahtar Kelimeler: Özofagus; Embriyonik gelişim; Gastrointestinal Sistem.

Abstract

Purpose: The embryonic development of the esophagus progresses very complexly and systematically. The aim of this study was to the histological evaluation of the esophagus in 17-32 week old human fetuses.

Material and Methods: 20 human fetuses whose ages ranged between 17-32 week-old and all of which were collected by University of Selçuk Meram Faculty of Medicine Department of Anatomy via spontaneous abortus under ethic rules were included in this study. The tissue samples of the esophagus were excised and processed with routine histologic methods, embedded in paraffin, stained with Hematoxylin-Eosin and evaluated light microscopically.

Results: The histologic organization of the esophagus of the 17-20 week old fetuses was poor. However, the organization was accelerated after 21 weeks and almost finished after approximately 27 weeks.

Conclusion: Fetal development of the esophagus accelerates after approximately 21 weeks and ending coarsely after 27 weeks.

Key Words: Esophagus; Embryonic Development; Gastrointestinal System.

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

Geliş tarihi: 20 Ekim 2004

Giriş:

Özofagus primitif farenksin hemen tabanında yer alan ön barsak bölümünden gelişir. Dördüncü hafta sonunda mideden makroskopik olarak ayırt edilebilir büyüklüğe erişir (1). Başlangıçta, özofagus kısadır ama kalp ve akciğerlerin büyüme ve inişine paralel olarak hızla uzar. Yedinci hafta sonunda nispeten esas boyutuna ulaşır. Eğer bu paralel büyüme gerçekleşmez veya yetersiz kalırsa kısa özofagus adı verilen konjenital anomali ortaya çıkar. Bu anomali genelde hiatal herni ile birlikte görülür (2). Özofagus'ta bulunan epitel ve bezleri endoderm kökenlidir. Epitel çoğalır ve lümenin bir kısmını veya tamamını kapatır. Bununla birlikte, embriyonik periyodun sonunda tekrar lümen oluşur (2,3). Eğer bu rekanalizasyon süreci gerçekleşemez veya yetersiz olursa sırasıyla özofagus atrezisi ve darlığı adı verilen klinik tablolar meydana gelir (4). Bu gelişim arresti nedeninin endodermal hücrelerdeki bozuk gelişim olduğu ileri sürülmektedir (5). Özofagusun üst 1/3'ünde yer alan ve çizgili kaslardan meydana gelen muskularis externa tabakası kaudal farengeal arkta yer alan mezenşimden köken alır. Ancak farelerde yapılan araştırmalarda bu çizgili kasların geç fetal ve erken postnatal dönemde düz kas hücrelerinin çizgili kas hücrelerine dönüşümü ve farklılaşması sonunda geliştiği ortaya konmuştur (6). Özofagus'un alt 1/3'ünde yer alan düz kaslar ise çevrede bulunan splanknik mezenşimden köken alır (7). Her iki tip kas kaudal farengeal ark'ı innerve eden vagal sinir dalları tarafından innerve edilir. Bununla birlikte, enterik sinirlerin yardımcı innervasyonu özofagusun çizgili kaslarının perinatal dönemde fonksiyonunu kazanması ve gelişimini tamamlaması açısından oldukça önemlidir (8). Bu çalışma fetal dönemde 17-32 haftalar arasında özofagus gelişiminin histolojik olarak incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında daha önceden mevcut olan ve spontan abortus sonucu elde edilip, piyes haline getirilmiş insan fetüsleri kullanıldı. CRL (=Crown-Rump Length=Baş-Popo Mesafesi) ölçümleri (9) yapılarak gebelik haftası yaşları tespit edilen bu

piyeslerden gebelik yaşları 17 ila 32 hafta arasında olan 20 tanesi seçildi. Bu piyeslere torakotomi ve eksizyon yoluyla total özofagus materyali elde edildi. Çalışmada özofagus üst ve orta 1/3 bölümünden alınan materyallerle alt 1/3 bölümün özofagotrakeal bölge üstünde kalan kısmı kullanıldı. Alınan materyaller üzerlerinde bulunması muhtemel atık bileşiklerden arıtmak amacıyla önce temiz akar suda 36 saat yıkandı ve sonra tekrar temiz %10'luk formaldehit solüsyonu içine koyuldu ve 2 gün süreyle tespit sağlandı. Tespit sonrasında, elde edilen materyaller %70'den saf alkole doğru, konsantrasyon giderek artırılmak suretiyle, alkol serilerinden geçirildi ve xylene'de şeffaflandırma yapıldı. Bir gece sedir yağında bırakılmak suretiyle şeffaflandırmanın artması sağlandı. Sonrasında iki kez xylene'den geçirilip temizlenen materyaller xylene ve yumuşak parafin karışımında 1 saat bekletildikten sonra önce erimiş yumuşak parafin ve daha sonrada erimiş sert parafinlerde 2'şer saat bekletilerek son basamakta sert parafine gömüldü. Parafin blokların her birinden mikrotom ile 6'şar adet 5 kalınlığında kesitler alındı. Materyal bloklarından alınan kesitler etüvde parafinlerinin tamamen erimeleri sağlandıktan sonra Hematoksilin-Eosin boyası ile boyandı. Boyama sonrasında materyaller Entellan ile kapatıldı ve Olympus BH2 ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Bulgular:

17-18 hafta:

Mukoza: Özofagus lümeni açık olarak görülmekteydi. Beş-altı hücre tabakası kalınlığında çok katlı yassı epitel mevcuttu. Kollajen fibriller çok gevşek ve düzensiz bir yapı göstermekteydi. Fibriller arasında saçılmış görünümde fibroblastlar ve tek tük lenfositler mevcuttu. Bu hücrelerin bilhassa epitel altında daha yoğun olduğu dikkati çekiyordu. Herhangi bir bez yapısına rastlanmadı. Vaskülarizasyon oldukça azdı. Yer yer küçük ve oldukça az sayıda venüller mevcuttu. Muskularis mukoza tabakası mevcut değildi (Resim:1a-b).

Submukoza: Gevşek yapıda kollajen fibrilleri mevcuttu. Aralarında saçılmış şekilde yerleşik fibroblastlar mevcuttu. Herhangi bir bez yapısı içermemekteydi. Vaskülarizasyon oldukça azdı.

Muskuler tabaka: Oldukça ince bir yapıda olup lümene yakın iç kısımda sirküler, dış kısımda ise longitudinal karakterde kas tabakası içerdiği görüldü.

Adventisya: Birkaç alanda oldukça küçük yapılar şeklinde dikkati çekiyordu.

19-20 hafta:

Mukoza: Sekiz-on hücre tabakası kalınlığında çok katlı yassı epitel mevcuttu. Kollajen fibriller daha düzenli ve bütünleşik demetler halinde dikkati çekiyordu. Fibriller arasında fibroblastların ve lenfositlerin daha yoğun olduğu ve bu hücrelerin epitel altına doğru daha yoğunlaşma gösterdiği tespit edildi. Ancak herhangi bir lenfatik nodül veya taslağı oluşumu tespit edilemedi. Oldukça az sayıda bez yapılar mevcuttu. Muskularis mukoza tabakası mevcut değildi. Vaskülarizasyon nispeten daha iyi olup mukoza içinde yer yer küçük arteriollerin mevcut olduğu tespit edildi.

Submukoza: Nispeten daha kalın görünümde olan submukoza'nın dağınık ve gevşek yapıda kollajen fibrillerden ibaret olduğu ve saçılmış şekilde yerleşik fibroblastlar içerdiği gözlemlendi. Kollajen fibriller daha düzenli bir görünüm arz etmekteydi. Herhangi bir bez yapısı içermemekteydi. Vaskülarizasyon oldukça azdı. Bazı alanlarda küçük venüllerin mevcut olduğu görüldü.

Muskuler tabaka: 17-18 haftaya göre daha kalın bir yapıda olup lümene yakın iç kısımda sirküler, dış kısımda ise longitudinal karakterde kas tabakası içerdiği görüldü.

Adventisya: Belirgin şekilde tespit edilebilmekteydi. Yapısında çok sayıda geniş venüllerin mevcut olduğu tespit edildi.

21-23 hafta:

Mukoza: 10-12 hücre tabakası kalınlığında çok katlı yassı epitel mevcuttu. Kollajen fibriller daha yoğun ve düzenli bir görünüm içermekteydi (Resim:1c-d). Fibriller arasında bol fibroblast yanında lenfositler ve yer yer makrofajlar mevcuttu. Herhangi bir lenfatik nodül veya taslağı oluşumu tespit edilemedi. Bez yapıların sayıca daha fazlaştığı ancak küçük ebatta oldukları görüldü. Vaskülarizasyon iyiydi. Çok sayıda küçük venüller dikkati çekmekteydi. Müsküler tabaka mevcut değildi.

Submukoza: Kollajen fibril yapısının daha düzenli ve vaskülarizasyonun daha iyi olduğu çok sayıda irili ufaklı venüllerin bulunduğu tespit edildi.

Musküler tabaka: Nispeten daha kalınlaşmış olduğu ve yine iç kısımda sirküler dış kısımda longitudinal yerleşimini devam ettirdiği görüldü.

Adventisya: Oldukça iyi gelişmiş yapıda olduğu bol miktarda geniş venüller içerdiği tespit edildi.

24-26. haftalar:

Mukoza: Oldukça kalınlaşmış çok katlı yassı epitelin iyice organize olduğu görüldü. Kollajen fibrilleri çok yoğun ve oldukça düzenli dizilim göstermekteydiler. Kollajen fibrilleri arasında fibrillere paralel yerleşmiş durumda çok sayıda fibroblastın olduğu ve epitel altında bu fibroblastlarla birlikte bol miktarda lenfosit ve çok sayıda makrofajın bulunduğu görüldü.

Bununla birlikte, lenfatik bir oluşum mevcut değildi. Çok sayıda küçük bez yapıların mevcut olduğu ve mukoza içinde bez yapıları arasında çok sayıda venüllerin bulunduğu tespit edildi. Mukoza içinde ileride muskularis mukoza'yı oluşturacak küçük düz kas demetlerinin dağınık şekilde mevcut olduğu izlendi, ancak bu demetler herhangi organize bir dağılım veya yerleşim göstermemekteydi (Resim:2a-b).

Submukoza: Oldukça kalınlaşmış olduğu ve yapısında çok sayıda oldukça düzenli dağılım gösteren sıkı görünümlü kollajen fibrilleri bulunduğu görüldü. Fibriller arasında çok sayıda fibrillere paralel dizilim gösteren fibroblastlar ve çok sayıda irili ufaklı venüller görüldü.

Musküler tabaka: Oldukça kalınlaşmış ve organize sirküler ve longitudinal kas fibrilleri içerdiği tespit edildi.

Adventisya: Oldukça iyi gelişmiş organize bir görünüm arz etmekteydi.

27. hafta ve üzeri:

27. haftadan sonra özofagusun kaba gelişimini büyük oranda tamamladığı ve organı oluşturan yapıların tunika mukoza'da yer alan muskularis mukoza dışında tam organize olduğu, kollajen fibrillerinin düzenli bir dizilim gösterdiği, fibroblastların dağılımının genel anlamda homojen olduğu ve çok sayıda lenfosit ve makrofajın mukoza ve submukoza'da mevcut olduğu tespit edildi. Ayrıca mukoza ve submukozadaki bez yapıların sayısının ve yapısının gelişmiş karakterde olduğu, vaskülarizasyon'un oldukça iyi olduğu, müsküler ve adventisyal tabakaların organize yapıda olduğu görüldü (Resim:2c-d).

Tartışma

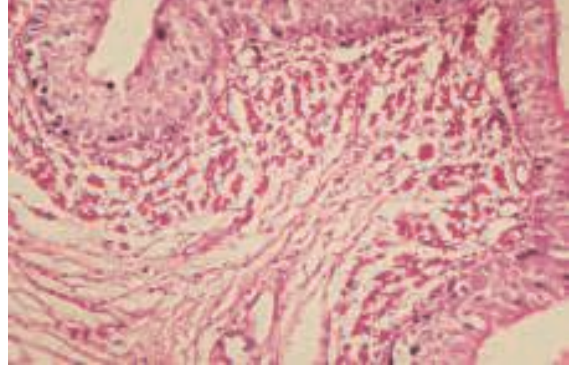
Embriyonal dönemde gastrointestinal sistemin gelişimi diğer organ sistemlerinin gelişimi gibi oldukça düzenli ve kompleks bir düzen içinde gelişir. Bu düzen içinde özofagus gelişimi ayrı bir önem taşımaktadır. Çünkü torakal bölgeden geçerek abdominal bölgeye dek uzanan bu yapının gelişim bozuklukları postnatal dönemde önemli klinik tabloların oluşmasına neden olabilir. Eğer doğum öncesi, doğum anında ve sonraki ilk 1-2 gün içinde iyi bir gözlem yapılırsa özofagus atrezisi, özofageal stenoz, trakeoözofageal fistül ve

hiatal herni gibi anomaliler sadece semptomatik olarak bile düşünülüp tanı araçları ile kesin tanı konabilir (10,11). Bunun önemi erken tanı konulan vakalarda tedavi şanslarının %85'lerin üzerlerine dek çıkabilmesidir (2). Aksi takdirde kısa dönem içinde yenidoğanın ölümü söz konusu olur. Yapılan deneysel çalışmalarda özofagus ligasyonu uygulanan vakalarda amnion sıvısının yutulmamasına bağlı birçok fetal organ sistemlerinde gelişim bozukluklarının olduğu ve bu bozuklukların daha çok amniotik sıvı dinamiğinde meydana gelen bozukluklar sonucu bazı büyüme faktörlerinin (IGF-1 gibi) salınımında yetersizlik oluşturmak suretiyle oluştuğu ortaya konmuştur (12-14). Özofagus ve daha birçok organda görülen hastalıkların tanınmasında bu organların normal yapılarının bilinmesi önem taşımaktadır (15). Dolayısıyla özofagusun normal fetal gelişiminin ve histolojik yapısının bilinmesi bilhassa postnatal dönemde bu organla ilgili hastalıkların tanısının konmasını kolaylaştırma açısından önemlidir.

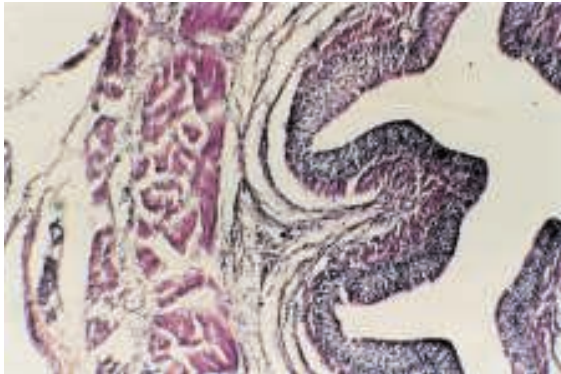
Çalışmamızda da görüldüğü üzere özofagusun gelişim süreci içinde 17-20 haftalar arasında oldukça zayıf bir organizasyon mevcuttur. Ancak 21. haftadan sonra başlayan yoğun bir tunika mukoza ve submukoza yapılanması ve organizasyonu sonucu 26. gebelik haftasına dek yapısal gelişim büyük oranda tamamlanmaktadır. 27. haftadan sonra, bu döneme dek oluşan tüm yapılar ve katmanlar, ince gelişimlerini ve organizasyonlarını tamamlamak üzere gelişimlerine devam etmektedirler. Bununla birlikte, histolojik olarak tunika mukozadaki, muskularis mukoza tabakasının 32. haftada bile halen tam olarak oluşmamış olduğu dikkati çekmekteydi. Bu bulgular ışığında özofagus gelişiminde 21. haftanın doku organizasyonunun hızlandığı, 27. haftanın ise organın yapılanmasının büyük oranda tamamlanması bakımından önem taşıyan dönemler oldukları kanaatine vardık.



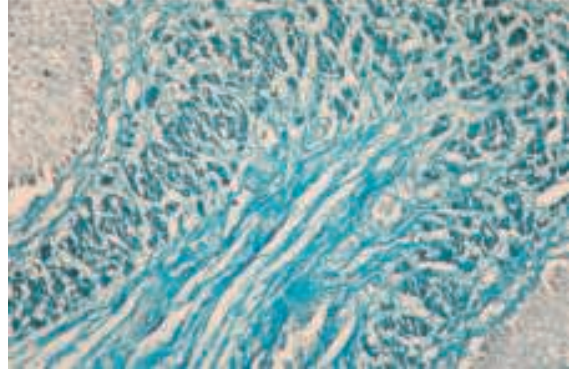
Resim 1a: 17 haftalık insan fetus özofagusunun histolojik görünümü. Hematoksilen-Eosin. x100.



Resim 1a: 17 haftalık insan fetus özofagusunun histolojik görünümü. Hematoksilen-Eosin. x200.



Resim 1c: 21 haftalık insan fetus özofagusunun histolojik görünümü. Hematoksilen-Eosin. x100.



Resim 1d: 21 haftalık insan fetus özofagusunun histolojik görünümü. Hematoksilen-Eosin. x200.

KAYNAKLAR

1. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. *Embryology and Development*. In: Collins P. (ed), *Gray's Anatomy*. Churchill Livingstone Inc, New York, 1995; pp181-185.
2. Moore KL and Persaud TVN *The Digestive System*. In: Moore KL (ed), *The Developing Human (Clinically Oriented Embryology)*, Sixth Edition, WB Saunders Company, 1998; 271-302.
3. Larsen WJ. *Development of the Gastrointestinal Tract In Human Embryology*, Churchill Livingstone Inc, 1993; 235-280.
4. Şeftalioğlu A. *Sindirim Sistemi Gelişmesi*. In: Şeftalioğlu A (ed), *Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı*. Feryal Matbaası; Ankara 1998;ss 291-327.
5. Herbst JJ. *The oesophagus*. In: Behrman RE et al (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders, 1996. pp803-808
6. Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA. *Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle*. *Science* 1995; 15; 270 (5243):1818-1821.
7. Gemonov VV, Kolesnikov LL *Development of oesophageal tissue structures in human embryogenesis*. *Anat Anz*. 1990; 171(1):13-15.
8. Worl J, Dutsch F, Neuhuber WL. *Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: focus on establishment and reduction of enteric co-innervation*. *Anat Embryol (Berl)* 2002;205:141-152.
9. Polin RA, Fox WW. *Standards and Measurements*. In: Hensinger R.N (ed), *Fetal and Neonatal Physiology*, WB Saunders Company, Philadelphia.1992;pp1688-1696.
10. Suri S, Eradi B, Chowdhary SK, Narasimhan KL, Rao KL. *Early postoperative feeding and outcome in neonates*. *Nutrition*. 2002;18:380-382.
11. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. *Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection*. *Obstet Gynecol*. 2002 ;100:134-139.
12. Kimble RM, Breier BH, Gluckman PD, Harding JE. *Enteral IGF-I enhances fetal growth and gastrointestinal development in oesophageal ligated fetal sheep*. *J Endocrinol* 1999;162:227-235.
13. Karnak I, Tanyel FC, Muftuoğlu S, et al. *Esophageal ligation: effects on the development of fetal organic systems* *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:328-333.
14. Jacobs DG, Wesson DE, Mago-Cao H, et al. *Effect of esophageal ligation on the growth of fetal rabbits*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:245-251.
15. DeNardi FG, Riddell RH. *The normal esophagus*. *Am J Surg Pathol* 1991;15:296-309.