

44453

T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
SİVAS


SIÇAN KOLONUNUN
PRENATAL ve POSTNATAL
GELİŞİMİNİN
IŞIK ve ELEKTRON MİKROSKOP
DÜZEYLERİNDE İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serpil ÜNVER SARAYDIN

Ağustos - 1995
SİVAS

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSYON MERKEZİ



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05. 01. 1984 tarihli toplantısında kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

TEŐEKKÜR

Bu alıŐma konusunun seçimi, yürütülmesi, sonuçlandırılması ve değerlendirilmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen danıŐman hocam Doç. Dr. Emel KOPTAGEL'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÇalıŐmalarım sırasında bilimsel deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY'a, Prof. Dr. Tülin BAYKAL'a Doç. Dr. Bilge ONARLIOğLU'na yardımlarından dolayı teŐekkürü bir borç bilirim.

Tez çalıŐmalarım boyunca deneyimlerinden yararlandığım, bu süreç boyunca bana sürekli moral destek sağlayan ve tezin biçimsel olarak en iyi bir Şekilde oluŐması için büyük bir çaba gösteren eŐim Y. Doç. Dr. Dursun SARAYDIN'a teŐekkür ederim.

Deneysel çalıŐmalarım boyunca desteklerini gördüğüm Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalının emeklerini esirgemeyen değerli elemanlarına ayrı ayrı teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolonun Morfolojik Yapısı	3
2.2. Kolonun Gelişimi	4
2.3. Kolonun Histolojik Yapısı	6
2.4. Kolonun Fonksiyonları	9
2.4.1. Kolon Hareketleri	9
2.4.2. Kolonda Emilim	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3. 1. Kontrol Grubu	14
3. 2. Deney Grubu	14
3. 3. Işık Mikroskopi	14
3. 4. Elektron Mikroskopi	15
3. 5. Kolon Duvar Kalınlığının Ölçülmesi	15
4. BULGULAR	16
4.1. Deney Grubu	16
4.1.1. İntra-uterinal 13. gün	16
4.1.2. İntra-uterinal 17. gün	18
4.1.3. İntra-uterinal 19. gün	23
4.1.4. Neonatal 3. gün	29
4.1.5. Neonatal 10. gün	35
4. 2. Kontrol Grubu	41
4. 3. Kolon Duvar Kalınlığı	46
5. TARTIŞMA	47
ÖZET	56
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalın barsak; çekum, kolon, rektum ve anal kanaldan oluşur (1). Bunlardan kolon, kimusdaki su ve elektrolitlerin emilimini ve dışarı atılınca kadar fekal maddenin depolanmasını sağlayan önemli bir organdır (2-4).

Canlının önemli organlarından biri olan kolonun başlıca işlevleri su, tuz ve bazı maddelerin absorpsiyonunu gerçekleştirmek (3), dışkı kitlesinin oluşumu ve mukus salgılanmasını sağlamaktır. Mukus sulu, jel kıvamındadır ve intestinal yüzeyi kayganlaştırmakla birlikte bakterilerin ve partiküllü maddelerin yüzeyini sarar (1). Kolonun proksimal yarısı absorpsiyon, distal yarısı ise depolama görevi yapar (5).

Türler arasında gebelik süresinin uzun ya da kısa olmasıyla sindirim sisteminin gelişmesinde bazı farklılıklar vardır. Fare ve sıçan gibi gebelik süresi kısa olan hayvanlarda barsak gelişimi doğumdan sonra yavrular süt emmeye başladıktan sonra tamamlanır. Kobay ve insan gibi gebelik süresi uzun canlılarda (68-266 gün) ise barsak gelişiminin büyük bir kısmı fetal dönemde tamamlanır (6).

Kolon embriyonal ve fetal dönemde erişkin kolonundan yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdır. Kolonun proksimal ve distal kısımları arasında da gelişim sırasında farklılıklar vardır. Kolonun proksimal kısmı primer barsak halkasının kaudal parçasından, distal kısmı son barsaktan gelişir. Fetal dönemde kolonun proksimal kısmı villuslar içerirken, distal kısımda villus oluşumu görülmez (2, 4, 6, 7-9, 10).

Erişkinde kolonda villus yapıları hiç görülmezken, embriyonal gelişimi sırasında kuşlarda 11. günde primordial villus tepeleri gözlenmiştir (11). Kobay ve insan kolon mukoza gelişiminde de villusun varlığı açıkça belirtilmiştir (9, 12).

Vücudumuzun önemli organlarından olan kolon üzerine embriyonal, fetal, postnatal ve ergin dönemlere ait çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bunlar, embriyolojik gelişim üzerine araştırmalar (2, 4, 6, 7, 13-15), kolonun yapısı üzerine ışık ve

elektron mikroskopik (16-19), biyokimyasal (2, 4, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 23) ve immünohistokimyasal (13, 14, 23) kaynaklı araştırmalardır.

Kolon dokusu gelişirken villusların, kriptaların, goblet hücrelerinin ve tabakalarının gelişimin hangi evresinde olduğunun bilinmesi, kolonun fonksiyonel konumu açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı; prenatal ve neonatal dönemde sıçan kolonunu ışık ve elektron mikroskop düzeyde inceleyerek, gelişimi fonksiyonel ve morfolojik açıdan saptamak ve bu konuda yapılan araştırmalara katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLONUN MORFOLOJİK YAPISI

Kalın barsaklar sindirim sistemimizin en önemli kısımlarından biridir ve çekum, kolon, rektum ve anal kanaldan oluşur (24, 25).

Kolonun asıl işlevi su ve elektrolitlerin absorpsiyonunu gerçekleştirmektir. Kolon; proksimal kolon (*colon ascendens*), transvers kolon, distal kolon (*colon descendens*) ve sigmoid kolon olmak üzere 4 bölüme ayrılır.

Proksimal kolon (*colon ascendens*): Yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Çekumun üst kenarından başlar, yukarıda karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde regio lateralis (lumbalis) dekstrada sola ve öne doğru kıvrılarak transvers kolon olarak devam eder. Flexura coli dextra denilen bu kıvrım yeri, karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde görülen impressio colica'ya oturur. Arka yüzü hariç diğer tarafları peritonla örtülüdür. Komşu olduğu yapılara gevşek bağ dokusu ile yapışmıştır. Proksimal kolon ön tarafta ileum kıvrımları, omentum majus'un sağ kenarı ve karın ön duvarı ile komşudur. Proksimal kolon karaciğerin altında sağa ve öne doğru dönerek transvers kolon olarak uzanır. Bu kıvrılma yerine flexura colica dextra denir. Flexura coli dextra, arka tarafta sağ böbreğin ön yüzünün alt dış kısmı ile, yukarıda karaciğerin sağ lobu ile, ön ve iç tarafta da duodenumun pars descendens bölümü ve safra kesesi boynu ile komşudur. Arka yüzü peritonsuzdur ve arkasındaki fascia renalisle yapışmıştır (Şema 1).

Transvers kolon: Kolonun en uzun ve en hareketli bölümüdür. Yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Regio lateralis (lumbalis) dekstrada bulunan flexura coli dextradan başlar. Regio umbilicalisten geçerek regio lateralis (lumbalis) sinistraya, buradan da yukarı doğru uzanarak, regio hypocondriaca sinistrada sonlanır. Transvers kolonun üst yüzü karaciğer, safra kesesi, midenin kurvatura ventrikülü majorü ve dalağın dış kenarı ile; alt yüzü ince barsak kıvrımları ile; ön yüzü

omentum majusun arka yüzü ve karın ön duvarı ile; arka yüzü pars descendens duodeni, caput pancreatis, mesocolon transversumun buna yakın olan bölümü ve bazı ince barsak kıvrımları ile komşuluk yapar (25) (Şema 1).

Distal kolon (*colon descendens*): Yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. Fleksura coli sinistradan başlar, regio colica sinistrada aşağı doğru uzanır. Sol böbreğin ön yüzünün dış kenarının alt yarısında aşağı doğru uzanır. Böbreğin alt tarafında ise m. psoas major ve m. quadratus lumborum arasındaki olukta ilerleyerek crista iliaca gelir. Buradan içe ve aşağı doğru kıvrılarak m. iliacusun önüne geçer ve küçük pelvis'in girişinde colon sigmoideum ile birleşir. Distal kolon, proksimal kolondan daha ince çaplıdır ve daha derin yerleşmiştir. Ön tarafta jejunumun kıvrımları ile komşudur (25) (Şema 1).

Sigmoid kolon: Yaklaşık 40 cm uzunluğundadır. S harfi şeklinde kıvrım gösteren sigmoid kolon, genellikle pelviste bulunur. Sigmoid kolonun her tarafı peritonla örtülüdür ve mesocolon sigmoideum aracılığı ile pelvis duvarına asılmıştır. Dış tarafta a. ve v. iliaca externa, n. obturatorius, dişilerde ovaryum, erkeklerde ductus deferens ve pelvisin lateral duvarı ile komşudur. Arkada, sol tarafın a. v. iliaca interna, ureter, m. piriformis ve plexus sacralis ile komşudur. Aşağıda erkekte mesanenin, kadınlarda uterus ve mesancenin üzerine oturmuş durumdadır. Yukarıda ve sağ tarafta ileumun son kıvrımları ile komşuluk yapar (25) (Şema 1).

2.2 KOLONUN GELİŞİMİ

İnsanda gövde barsağın orta ve alt bölümleri, vücudun orta hattı üzerinde üç parça halinde embriyolojik gelişimin 4. haftasından itibaren görülür (26). Mideden sonraki sindirim kanalı, gelişimin erken döneminde, düz durumda bulunan basit bir borudan oluşmuştur. Bu borunun kranial kısmında duodenum taslağı vardır. Primer barsak kanalının duodenumdan sonraki kısmı, 5mm'lik insan embriyo-

larında hemen hemen düz olarak yol alır. Primer barsak kanalı Ductus omphalo-entericus ile kranial ve kaudal olmak üzere ikiye ayrılır (Şema 2. A). Bu halkanın kranial kısmından, duodenumun distali, jejunum ve ileumun proksimali gelişir. Kaudal parçasından ise, distal ileum, çekum, appendiks, proksimal kolon ile transvers kolonun proksimal parçasının 2/3'ü oluşur.

Son barsaktan; transvers kolonun distal kısmının 1/3'ü, distal kolon, sigmoid, rektum ile anal kanalın üst kısımları gelişir (Şema 2. E) (8, 26, 27).

İlkel barsak kanalının kranial ve kaudal uçları abdominal duvara dorsal mezenterle bağlanır (Şema 2. D). İlkel barsak kanalının orta bölümü diğerlerine göre daha fazla büyüyerek uzamaya başlar. Gelişmekte olan barsak kıvrımları karın boşluğuna sığamaz ve insanda gelişimin 6. haftasında dış sölom içine girer. Bu olaya fizyolojik herni denir (Şema 2. C).

Orta barsak süperior mezenterik arter çevresinde 90° saat yönünün tersine döner. Böylece orta barsağın kranial parçası sağ tarafa kaudal parçası sol tarafa yerleşir (Şema 2. B). 10. haftada barsaklar hızla abdome döner. Bu olaya fizyolojik heminin repozisyonu denir. İkinci 90°'lik dönüş hareketi bu anda gerçekleşir. Kranial parça önce aşağı, sonra sola, kaudal parça önce yukarı, sonra sağa doğru döner. Kolonla ileumun birleştiği yerden çekum gelişmeye başlar ve çekumun üst kısmından appendiks gelişir. Üçüncü dönüş hareketi ile appendiks sağ fossa iliacaaya yerleşir ve böylece dönüş hareketi tamamlanmış olur (Şema 2. C ve D) (8, 26-29).

2.3 KOLONUN HİSTOLOJİK YAPISI

Kolonun histolojik yapısı 4 ana tabakadan oluşur.:

1. Tunika mukoza,
 - a. Lamina epitelyalis
 - b. Lamina propria
 - c. Muskularis mukoza
2. Tunika submukoza
3. Tunika muskularis
4. Tunika seroza

1. Tunika mukoza: Barsak duvarının iç yüzeyini kaplayan tunika mukoza, lamina epitelyalis, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere 3 kısımdan oluşmakta ve villus içermemektedir. Çok sayıda mukozal katlantılar vardır. Mukus salgılamak üzere özelleşmiş tüp şeklindeki bu yapılar kripta olarak adlandırılır (Şema 3) (3, 4, 24).

a. Lamina epitelyalis: Prizmatik, cellula caliciformis (goblet, müköz), enteroendokrin (argirofil ve argentaffin), kaveolalı ve vakuollü hücre olmak üzere 5 tip hücre içerir (4, 17, 20, 22, 30, 31).

i. Prizmatik hücreler: Çekirdekleri genellikle oval ve hücre tabanında yerleşmiştir ve vakuollü hücelere göre daha küçük çekirdekleri vardır. Apikal yüzeyi kısa düzensiz mikrovilluslarla kaplı ve çizgili kenarlıdır. Prizmatik hücreler nötral polisakkarit üretir ve salgılar. Kolonda tuz ve su absorpsiyonunu gerçekleştirir (32-34).

ii. Cellula caliciformisler: Kripta boyunca ve kolon yüzeyinde bulunurlar. Cellula caliciformislerin yapısal düzenlenmesi hücrelerin kriptada yerleşim yerine bağlı olarak değişir. Kriptanın tabanında ve ortasında yerleşen hücreler

piramid şeklindedir. Cellula caliciformisler kripta yukarisına doğru göç ettikçe hacimleri belirgin olarak azalır. Hücrelerin hacmindeki azalma içerdikleri Golgi apparatusu, mitokondri ve lizozomla orantılıdır. Hücrelerin sitoplazmasında yapılan ve depolanan musin granülleri hücrelerin apikal kısmından apokrin tipte salgılanır. Golgi apparatusu tarafından yeniden yeni granüller oluşturulur (17, 33). Mukoid salgısı hem lubrikasyonu sağlar, hem de epiteli koruyucu tabaka oluşturur (24, 35, 36).

iii. Enteroendokrin hücreler: Kolonda daha çok kripta tabanında bulunan bu hücrelerin çoğu uzun çubuk şeklindedir. Apikal sitoplazmik uzantıları lümenle ilişki kurar. Çubuk şeklindeki endokrin hücrelerin bazıları da bazal uzantı gösterir (14). Bu hücreler az miktarda endoplazmik retikulum içerir, fakat serbest ribozomlar çok sayıdadır. Golgi apparatusu küçüktür, yuvarlak ya da ovoid mitokondrileri vardır (4). Enteroendokrin hücreler, kripta tabanında az sayıda endokrin granüller içerir. Dar apeksleri lümen yüzeyine uzanır. Terminal barları ile komşu hücrelere bağlanırlar. Mukozal yüzeyde bu hücreler oval biçimdedir (22). Serotonin salgılayarak barsak düz kas tabakasını aktive eder ve barsak motilitesini artırır (24). Bu hücreler chromogranin, somatostatin ve glukagon içerir (33). Glukagon, insülinin tersine kanda glikoz seviyesini artırırken; chromogranin, aktif transport mekanizmasında rol alır; somatostatin gastrointestinal mukoza ve pankreasın büyümesine etki eder (14) ve diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder (37).

iv. Vakuollü hücreler: Sitoplazmalarında boyanmamış vakuollerin varlığı ile ayırt edilir. Kriptaların tabanında vakuollerinin sayısı azdır, üst kısımlarda ise vakuoller apikal sitoplazmayı doldurur (22, 31). Mitokondri az sayıdadır ve serbest ribozomlar ise çok sayıdadır. Hücrelerin apikal yüzeyi düzdür ya da bir kaç mikrovillus içerir. Farenin rektumunda ve distal kolonunda bulunan mukus dolu hücreler ile sialomusin içeren vakuollü hücrelerin aynı olduğu ileri sürülmüş ve prizmatik hücrelerin öncülleri olarak kabul edilmiştir (31).

v. Kaveolalı hücreler: Kriptaların tabanında üçgen şeklindedir. Hücrelerin apikal yüzeyinde bu hücelere özgü uzun mikrovilluslar vardır. Daha üst kısımlarda hücreler büyüktür, mikrovilluslar kripta tabanındakinden daha uzundur ve sitoplazmik uzantıları bazal membran boyunca uzanır. Kriptanın üst kısımlarında hücrelerin bazal bölgesi incelikler. Mukozal yüzeyde hücreler ince bir görünüme sahiptir (22).

b. Lamina propria: Hücreden zengin retiküler bağ dokusu yapısındadır. Glikozaminoglikan yapıda matriks içine gömülmüş kollogen ve retiküler fibriller ve fibroblastlardan oluşmuştur. Lamina propria, lenfosit ve bunların arasına dağılmış olarak bulunan cozinofilleri de içerir. Kolonda oldukça yüksek bakteriyel popülasyon olduğundan lamina propria lenfoid hücreler ve nodüllerden zengindir (1, 3, 24, 33).

c. Muskularis mukoza: Lamina propria ile submukoza tabakalarını bir birinden ayıran içte sirküler, dışta longitudinal seyirli ince düz kas tabakasıdır. Bu tabakadan ayrılan küçük kas fibril grupları kriptalara doğru uzanır. Kas hücreleri arasında elastik fibriller de bulunur.

2. Tunika submukoza: Tunika mukoza ve tunika muskularis tabakaları arasında yer alır. Bol kan damarı, lenfatikler, yer yer yağ hücreleri ve lenfatik nodüller içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır.

3. Tunika muskularis: İç kısımda sirküler kas lifleri, dışta longitudinal kas lifleri bulunur. Sirküler kas tabakası incedir. Dış longitudinal kas tabakası 3 yerde lokal kalınlaşma ile bant şeklindeki tenia kolileri (tenia libera, tenia mesocolica, tenia omentalis) oluşturur (1, 3, 24) (Şema 3). Tenialar arasında kalan kolon duvarları keseler oluşturur. Bunlara haustra adı verilir (33–37).

4. Tunika seroza: Gevşek bağ dokusu yapısındadır, burada Appendices epiploica adı verilen yağ hücrelerince zengin küçük çıkıntılar şeklinde periton kesecikleri bulunur (Şema 3). Periton kolonu tamamen kuşatmaz, peritonun bulunmadığı alanlardaki en dış tabaka adventisyadır (1, 3).

2.4. Kolonun Fonksiyonları

2.4.1. Kolon hareketleri

Kolon, ince barsakta olduğu gibi segmentasyon kasılmaları ve peristaltik dalgaları içerir. Segmentasyon kasılmaları kolon içeriğini karıştırır ve içeriğin mukozaya ile temasını artırarak emilimi kolaylaştırır. Peristaltik dalgalar içeriği rektuma doğru iterler. Yalnızca kolonda görülen üçüncü bir kasılma tipi de kitle kontraksiyonudur. Bu tip kasılma, geniş bir alandaki düz kas grubunun aynı andaki kasılmasını belirtir. Bu kasılmalar aynı zamanda kolon içeriğinin kolonun bir bölgesinden diğerine geçmesini sağlar. Ayrıca içeriği rektuma doğru gönderir ve oluşan rektal distansiyon defekasyon refleksini başlatır (35, 38).

Kolon hareketleri kolonun yavaş dalgaları ile düzenlenir. Bu dalgaların frekansı ince barsaktaki dalgaların tersine kolon boyunca artar. Bu dalgalanma ileoçekal valvde yaklaşık 2 dakika sürerken sigmoidde 6 dakika sürer (35, 38).

2. 4. 2. Kolonda emilim

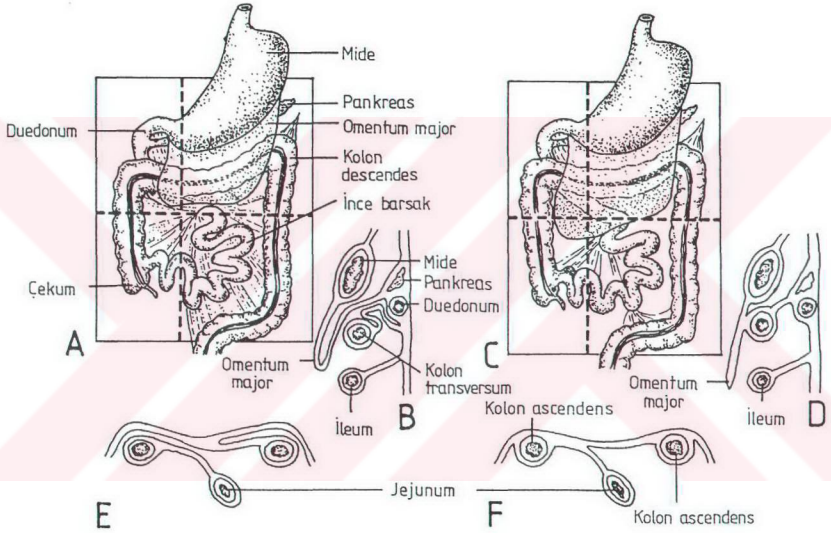
Kalın barsak mukozasının geniş bir emilim kapasitesi vardır. Kolonun asıl işlevi su ve elektrolitlerin absorpsiyonunu gerçekleştirmektir. Kolona bir günde yaklaşık 2 litre sıvı girer ve bunun %90'ı absorbe edilir. Kolonun absorpsiyon kapasitesi kolona gelen su miktarı ile artar.

Na^+ iyonu kolon dışına aktif aktarımla taşınırken oluşan ozmotik gradiyent dolayısıyla suda Na^+ iyonunun % 95'i, Cl^- iyonunun % 98'i absorbe edilir. Kolonun içine K^+ iyonu ve HCO_3^- iyonu sekresyonu vardır. HCO_3^- iyonu, Cl^- iyonu değişimi için aktif olarak salgılanır (35, 38).

Kolonunda bulunan goblet hücrelerinden büyük oranda musin salgılanır. Salgı işlemleri ince barsaktaki işlemlere çok benzemektedir. Kolonun salgısı musince zengin, koyu kıvamlıdır ve bazik tepkime verir. Bu salgının görevi barsak içindeki

maddelerin ilerlemesini, kaymasını sağlamak ve mukozayı korumaktır. Ayrıca feçes paręalarının bir araya gelip yapışmalarını kolaylaştırır. Feçesin çevresini tabaka şeklinde sarar. Böylece bakterilerin aktivasyonu ile ortaya çıkan asitlerin barsak duvarını etkilemesini önler (24, 38, 39).

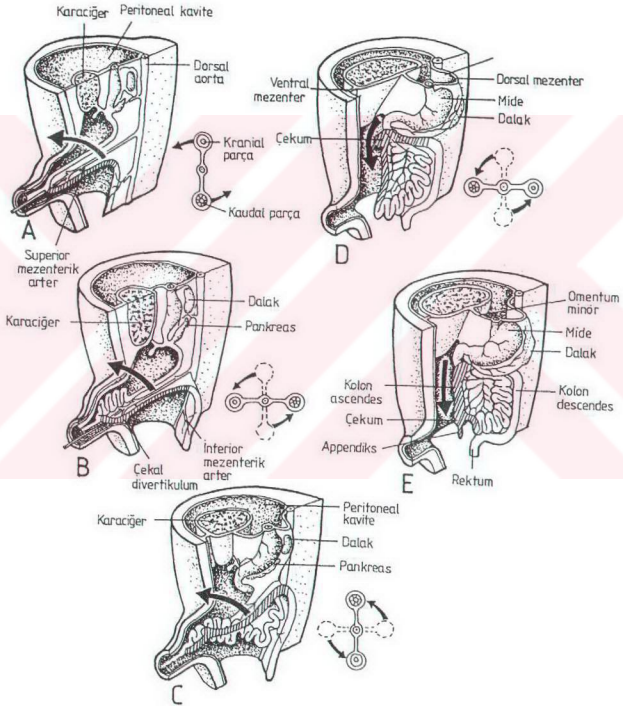




Şema 1.

- A: Sindirim sistemi ve barsakların fiksasyonunu gösteren şematik çizim.
 B: Şekil A'da gösterilen planda sagittal bir kesit.
 C: Fiksasyondan sonraki barsakların şekli.
 D: Şekil A'da gösterilen planda sagittal bir kesit.
 E: Şekil A'da gösterilen seviyede transvers bir kesit.
 F: Şekil C'da gösterilen seviyede transvers bir kesit.

Moore, K. L., Human Embryology, s: 105'den alınmıştır ²⁸.



Şema 2. Embriyolojik gelişim sırasında barsak rotasyonunu gösteren şematik çizim.

A: Rotasyon öncesinde primitif barsağın görünümü.

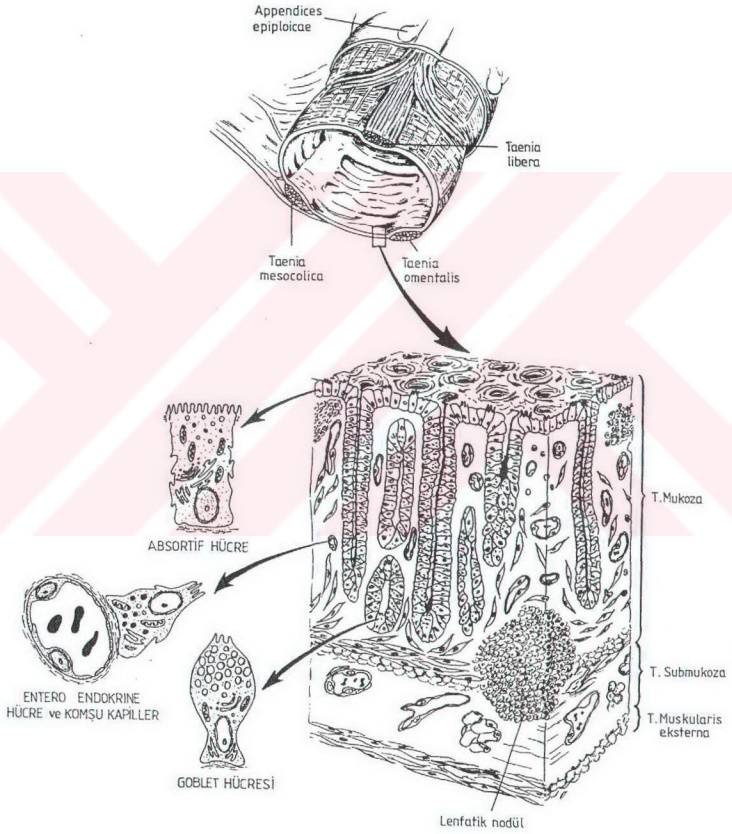
B: Orta barsağın superior mezenterik arter çevresinde 90° dönüşü.

C: Barsak halkalarının umbilikal herniasyonu.

D: 180°'lik dönüşünü tamamlamış primer barsak halkası.

E: Barsakların son pozisyonu. Çekum ve appendiks karın sağ alt köşesine yerleşmiştir.

Moore, K. L., Human Embryology, s:104'den alınmıştır 28



Şema 3. Kolon duvarının histolojisi ve epitel hücrelerinin ince yapısı

Williams, P. L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L. H., Gray's Anatomy, s: 1372'den alınmıştır³⁴.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında araştırma amacı ile üretilen ve normal laboratuvar koşulları altında beslenen dişi Wistear albino sıçanlar kullanıldı.

3. 1. Kontrol Grubu

Bu grup için 5 adet 1 yaşında dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlara eter anestezisi uygulandı. Anestezi altındaki sıçanlardan laparotomi ile alınan proksimal ve distal kolon örneklerine ışık ve elektron mikroskopunda incelemek amacıyla ayrı ayrı tespit ve inklüzyon işlemleri uygulandı.

3. 2. Deney Grubu

Bu grup için 15 adet dişi 4 aylık erişkin sıçan kullanıldı. Deney grubu sıçanlar bir gece erkek sıçanlarla aynı kafeste tutulduktan sonra dişi sıçanlar ayrı kafeslere konuldu ve gebe kalıp kalmadıkları takip altına alındı.

Gebe kalan hayvanların; gebeliğin 13, 17, 19. ncu günlerinde eter anestezisi altında sezaryan ile fetusları çıkarıldı. Gebe kalan bir grup hayvanın doğumundan 3 ve 10 gün sonra yavru sıçanlardan laparotomi ile proksimal ve distal kolon örnekleri alındı.

3. 3. Işık Mikroskobi

Sezaryan ile elde edilen fetuslar bütün olarak, neonatal yavrulara ait kolon doku örnekleri serum fizyolojik içerisinde zedelenmeden küçük parçalara ayrılarak Bouine fiksatifinde 7 saat, tamponlanmış %10' luk nötral formalinde 48 saat süre ile tespit edildi. Dehidratasyon ve şeffaflandırma işlemlerini takiben örnekler, parafine gömülerek bloklandı.

Parafin bloklardan Reichert mikrotomu ile 5-7 mikronluk kesitler alınıp, Hematoksilen-Eozin, Mallory-Azan, PAS ve Grimellius boyama tekniği ile boyandı. Boyanan kesitlerden araştırmada kullanılacak olanlar seçilerek uygun alanlardan fotoğraflar çekilerek değerlendirildi.

3. 4. Elektron Mikroskopi

Kontrol ve deney grubuna ait doku örnekleri Milloning fosfat tamponu (pH=7,4) (40) içinde zedelenmeden 1 mm³'lük küçük parçalara ayrıldı. Küçük parçalara ayrılan bu doku örnekleri, pH=7,4 olan Milloning fosfat tamponu ile hazırlanan % 5'lik gluteralehit çözeltisi ile 4°C'de 1 saat süre ile tespit edildi. Daha sonra dokulara yine Milloning fosfat tamponu ile hazırlanan %1'lik osmium tetraoksit (OsO₄) çözeltisi ile 4 °C'de 1-1.5 saat süre ile ikinci bir tespit işlemi uygulandı. Tespit edilen doku örnekleri etanol serilerinden geçirilerek, dehidratasyonu sağlandı. Bu işlemlerden sonra doku parçaları Araldit CY 212 içerisine gömülerek bloklandı.

Hazırlanan bloklardan LKB-V ultratomu ile 1 mikronluk yarı ince ve 300-700 Å'lük ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile, ince kesitler ise %70'lik etanolde doyurulmuş uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat çözeltisi ile (41) boyandı.

İnce kesitler kontrast boyamayı takiben JEOL 100C transmisyon elektron mikroskobunda incelenerek uygun alanlardan kademeli büyütmelemlerde çekilen fotoğraflar değerlendirilmeye alındı.

3.5. Kolon Duvar Kalınlığının Ölçülmesi

Bu çalışmada, embriyonal 13, fetal 17, 19, neonatal 3, 10 günlük ve kontrol grubuna ilişkin erişkin sıçanın kolon duvar kalınlıkları LEICA marka ışık mikroskobunda mikrometrik cetvel ile ölçüldü. Fetal 19, neonatal 3, 10 günlük ve kontrol grubuna ait sıçanların kolon duvar kalınlıkları proksimal ve distal olarak ayrı ayrı ölçüldü.

4. BULGULAR

Prenatal dönemde hızlı bir farklanma dönemi geçiren sıçan kolonu, erişkin kolona ait morfolojik özellikleri ancak doğum sonrası periyotta kazanmaktadır.

Bu çalışmada, kolonun farklanma dönemlerinde ortaya çıkan morfolojik değişiklikler 13, 17, 19 günlük fetal sıçanlarda ışık mikroskopik; 3, 10 günlük neonatal ve erişkin sıçanlarda ise ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde araştırılmıştır. Işık ve elektron mikroskopik çalışmalar sonucu elde edilen bulgular, gelişimin her evresi için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

4.1. DeneY Grubu

DeneY grubunda, gebe bırakılan sıçanların 13, 17, 19 günlük fetuslarının ve doğum sonrası 3 ve 10 günlük yavruların kolon gelişimleri ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde değerlendirilmiştir.

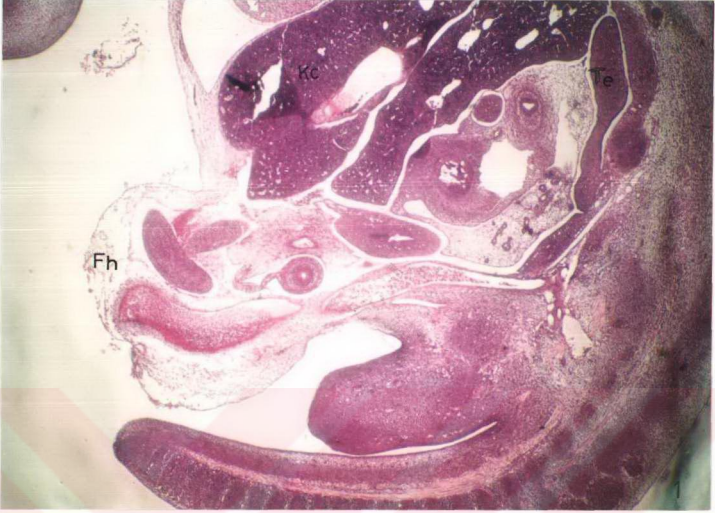
Bulgular gelişimin başlangıcından itibaren sırasıyla verilmiştir.

4.1.1. İntra-uterinal 13. gün

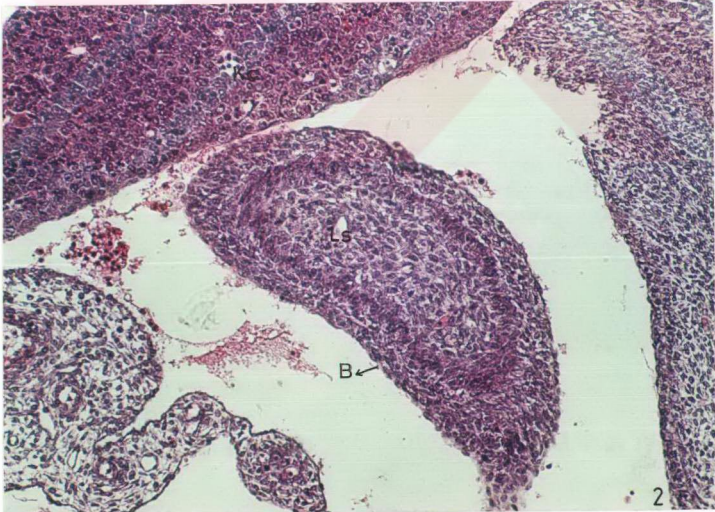
13 günlük sıçan embriyosunda barsak boyundaki fazla uzama ve aynı zamanda karaciğerin de büyük bir hacime ulaşması ile geçici bir dönem için karın boşluğuna sığmayarak umbilikal kord içine herniye olmuş barsak segmentleri görülmüştür. Bu barsak segmentleri üzerinde karaciğer ve sağ üst kısımda testis izlenmiştir (Şekil 1).

Gebeliğin 13. gününde sıçan embriyosuna ilişkin barsak küçük bir lümenle basit bir tüp şeklindedir. Lümen, farklılaşmamış 5-6 tabakalı gibi görünen tek tip epitel hücreleri ile sınırlanmıştır. Bu dönemde primer lümenin hemen hemen tamamen epitel hücreleri ile dolu olduğu, ayrıca hücreler arasında sekonder lümenlerin varlığı da dikkati çekmektedir. Bunlar esas lümeneye katılacak olan hücreler arası boşluklar şeklindedir (Şekil 2).

Erişkin kolonu tunika mukoza, tunika muskularis, submukoza ve seroza tabakalarını içerirken, 13 günlük sıçan embriyosuna ait barsakta bu tabakaların ayrımı yapılamamaktadır (Şekil 2).



Şekil 1. 13 günlük sıçan embriyosunda umbilikal kord içine hemiye olmuş barsak segmentleri. Fizyolojik herni (Fh), karaciğer (Kc), testis (Te).
Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 32X



Şekil 2. 13 günlük sıçan embriyosundan bir kalın barsak segmenti. Barsak (B), sekonder lümen (Ls), karaciğer (Kc)
Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20 X

4.1.2. Intra-uterinal 17. gün

Kolon gelişiminin 17. gününde fetusta kolon segmentlerinin karaciğer ve pankreasın sol alt tarafında yerleştiği, sağ üst tarafında ise vesica ürinerianın yer aldığı görülmüştür. Kolon segmentlerinin abdomendeki bu yerleşim düzenleri ile erişkindeki pozisyonlarına yaklaşmıştır (Şekil 3).

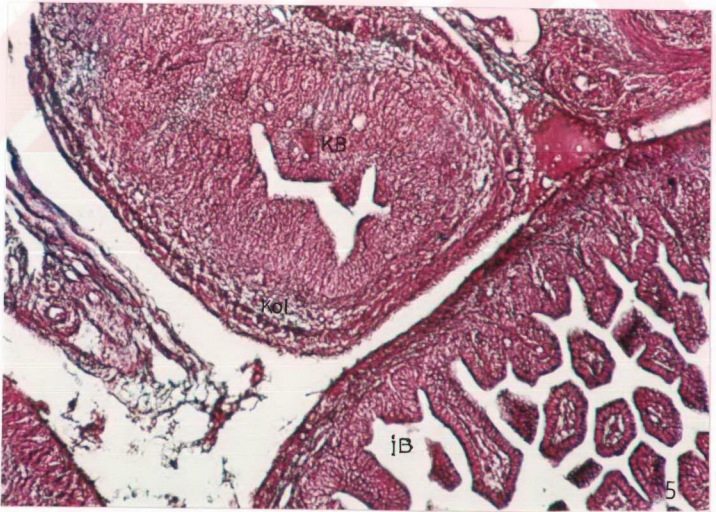
17 günlük fetal sıçan kolonunda primer lümenin artık belirginleştiği bunun yanı sıra primer lümeneye katılacak olan sekonder lümenlerin de var olduğu görülmektedir (Şekil 4). Bu dönemde primer lümeni kuşatan epitel çok katlı prizmatiktir, bununla birlikte sekonder lümeni çevreleyen epitelde ise çok katlılığın biraz daha artmış olduğu, ilk mukozal katlantıların bu dönemde oluşmasından dolayı primer lümen yüzeyinin düzensiz yıldız biçiminde olduğu gözlenmektedir (Şekil 5-7). Kolon mukozasında enteroendokrin hücrelerin gösterilmesi amacıyla yapılan Grimelius boyasında, bu boyaya afinite gösteren argirofil hücrelere rastlanmamıştır (Şekil 8). Fetal gelişimin bu evresinde submukoza tabakasının ayırt edilebildiği görülmüştür. Tunika submukozada bol hücresel komponentler yanı sıra az miktarda kollajen liflerin de bulunduğu dikkati çekmektedir (Şekil 5).

Gelişimin bu evresinde kolon duvarında ayırt edilebilen diğer bir tabaka ise tunika muskularistir. Tunika muskularis'in içte ince bir sirküler kas tabakası dışta ise longitudinal kas tabakasını içerdiği görülmüştür (Şekil 6). Tunika serozanın tam olarak takip edilemediği bu periyotta bazı alanların çevre bağ ve yağ dokuları ile devam ederek adventisya tabakasını şekillendirdiği izlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 4. 17 günlük fetal sıçana ait kalın barsak segmentleri (KB), primer lümen (Lp), sekonder lümen (Ls), vesica ürineria (Vü).
Boyası : Hematoksilen-Eosin

Mikrofotograf: 32 X



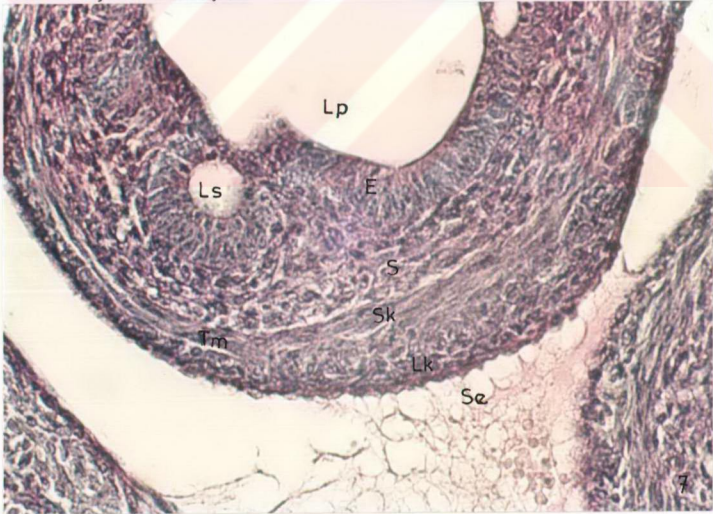
Şekil 5. 17 günlük fetal sıçana ait kalın barsak (KB) ve ince barsak (İB) segmentleri, kollajen lifler (Kol).
Boyası : Mallory -Azan

Mikrofotograf: 32 X



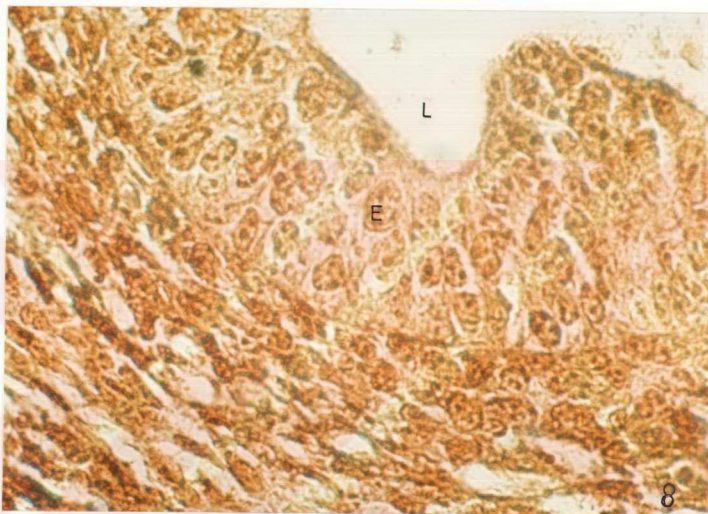
Şekil 6. 17 günlük fetal sıçana ait kalın barsak segmenti.
Primer lümen (Lp), sekonder lümen (Ls).
Boyası : PAS reaksiyonu

Mikrofotoğraf: 10 X



Şekil 7. 17 günlük fetal sıçana ait kalın barsak segmenti.
Primer lümen (Lp), sekonder lümen (Ls), epitel (E), submukoza (S), tunika muskularis (Tm),
sirküler kas tabakası (Sk), longitudinal kas tabakası (Lk), Adventisya (seroza) (Se).
Boyası : PAS reaksiyonu

Mikrofotoğraf: 40 X



Şekil 8. 17 günlük fetal sıçana ait kalın barsak segmenti.
Lümen (L), epitel (E)

Boyası : Grimelius

Mikrofotograf: 100X

4.1.3. İntra-uterinal 19. gün

19 günlük fetal sıçanda kolon segmentleri yakınında ince barsak segmentleri, barsak segmentlerinin sağ tarafında karaciğer, üst tarafında pankreas ve nöral boru görülmektedir. Primer lümenin daha belirginleştiği, sekonder lümenlerin varlığının devam ettiği, tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis tabakalarının da daha belirgin bir hale geldiği izlenmektedir (Şekil 9).

Bu dönemde Liberkuhn kriptalarının ilk taslaklarını oluşturan dar yarıkların fetal 17 günlük kolondakilere göre daha derinleştikleri ve bu yarıklardan dolayı lümenin yıldız biçiminde düzenlenmiş olduğu dikkat çekmektedir. Primer ve sekonder lümenlerin büyüklüğünde belirgin bir şekilde artış olduğu, sekonder lümenlerin özellikle primer lümene yakın olanların birbirleri ile birleşerek primer lümene dahil oldukları görülmektedir (Şekil 10–11).

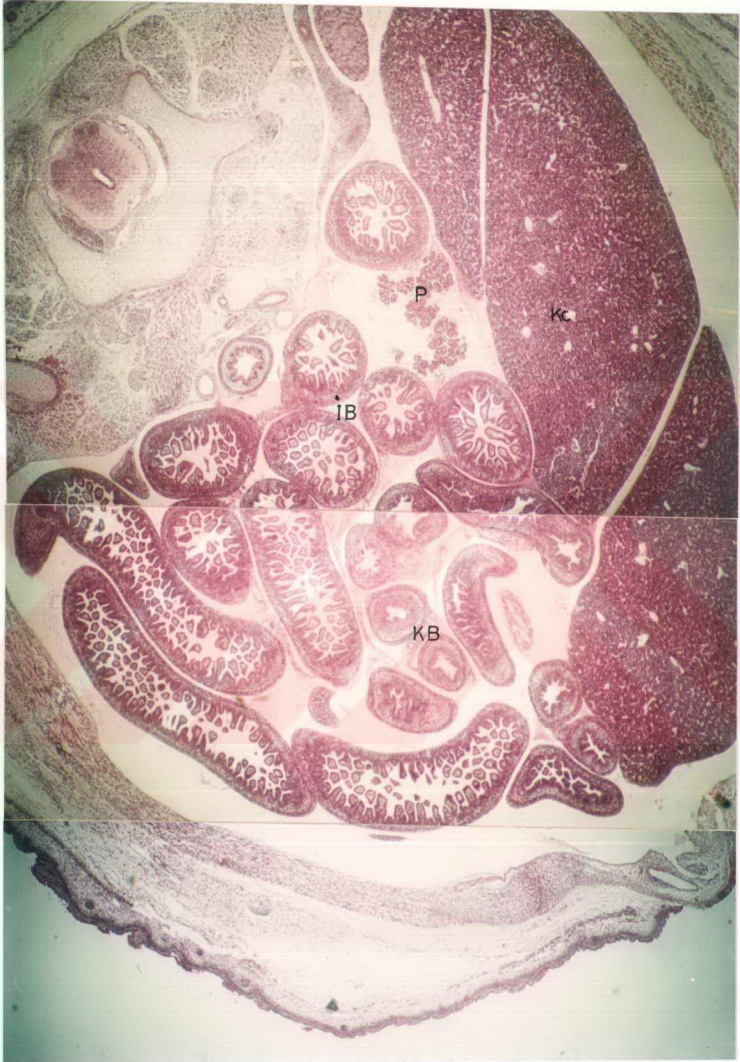
Fetal 19. günde proksimal kolon boyunca mukozal katlantıların ve villus benzeri yapıların oluştuğu ve bu katlantıların bir kısmının kollajen fibriller demeti içerdiği gözlenmiştir (Şekil 12). Distal kolonda ise mukozal katlantıların bulunmadığı, bu nedenle lümen yüzeyinin çok düzgün olduğu görülmüştür. (Şekil 13)

Kolonun müköz membranı uzun prizmatik hücrelerden oluşup, yalancı çok katlı gibi düzenlenmiştir. Fetal 17 günlük sıçan kolonunda tek tip epitel hücresi gözlenirken, fetal 19 günlük kolonda goblet ve enteroendokrin hücrelerin ilk olarak bu dönemde ortaya çıkması ile prizmatik hücre ile birlikte 3 tip epitel hücresi gözlenmiştir (Şekil 13–14).

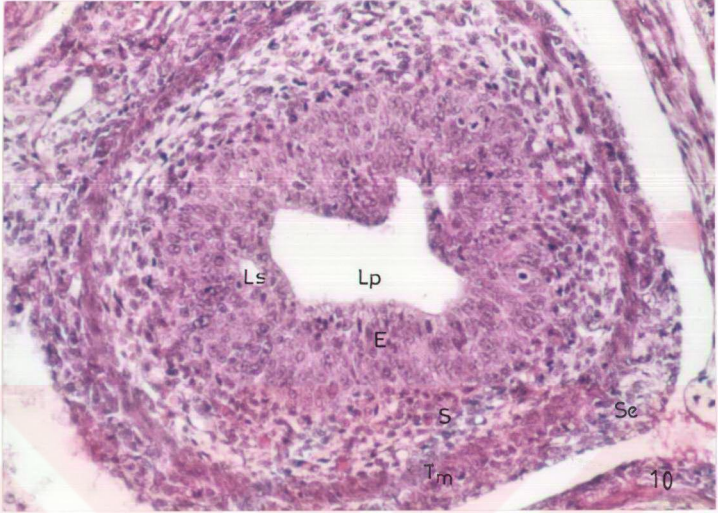
Bu dönemde kolonun tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis, tabakası fetal 17 günlük sıçan kolonu ile benzerlik göstermekle birlikte, özellikle tunika muskularisin sirküler kas tabakası ve submukoza tabakası oldukça iyi gelişmiştir. Tunika submukoza tabakasının hücreden zengin gevşek bağ dokusu özelliği kazandığı, vaskülarizasyonun arttığı ve bol miktarda kollajen liflerin yapıya katıldığı dikkati çekmektedir (Şekil 12).

Fetal 19 günlük sıçan kolonunda epitel hücrelerinde mitoz bölünme geçiren çok sayıda hücrelere rastlanmıştır (Şekil 12). Bu dönemdeki goblet hücrelerinin apikal sitoplazması erişkindeki kadar salgı granülleri ile dolu değildir (Şekil 13).

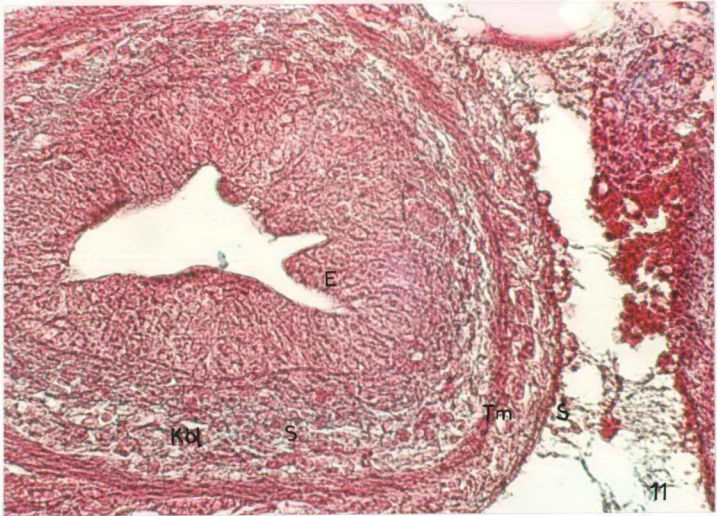
Enteroendokrin hücrelere ilk olarak intrauterin hayatın 19. gününde rastlanmıştır. Argirofil hücreler renksiz sitoplazmaları ve koyu boyanan bazal yerleşimli granül gruplarının varlığı ile karakterize olup, kriptaların uzunluğu boyunca görülmemektedir, fakat yerleştikleri yere göre biraz farklılık göstermektedirler. Basal membran üzerine oturmuş argirofil hücreler geniş bir tabanla yaklaşık üçgen şeklinde görünmektedir, lümene yakın hücrelerin apeksi ise daralarak sonlanmaktadır (Şekil 14).



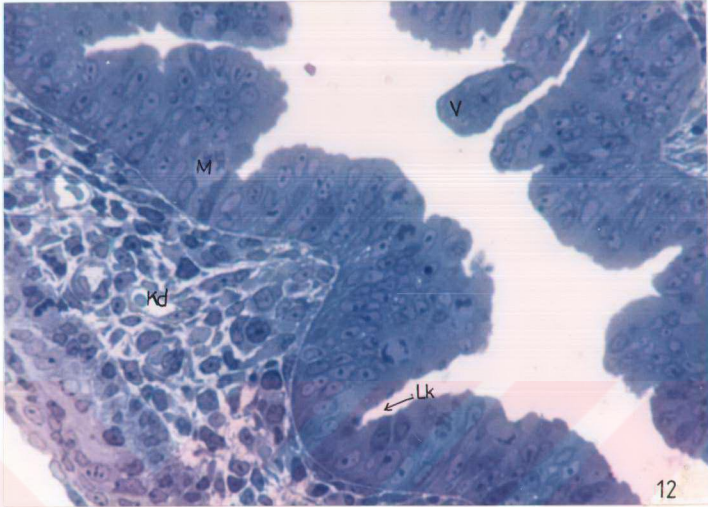
Şekil 9. 19 günlük fetal sıçandan genel görünüm. İnce barsak segmentleri. (İB), kalın barsak segmentleri (KB), Karaciğer (Kc), pankreas (P), nöral boru (Nb).
Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 32X



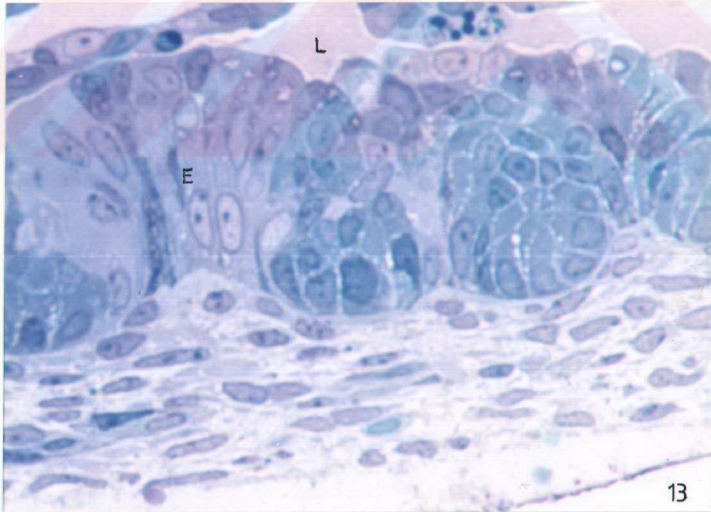
Şekil 10. 19 günlük fetal siçana ait kalın barsak segmenti. Primer lümen (L_p), sekonder lümen (L_s), epitel (E), submukoza (S), tunika muskularis (T_m), seroza (Se)
Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 10 X



Şekil 11. 19 günlük fetal siçana ait kalın barsak segmenti.
Epitel (E), submukoza (S), tunika muskularis (T_m), seroza (Se), kollajen fibriller (Kol)
Boyası : Mallory -Azan Mikrofotograf: 40X



Şekil 12. 19 günlük fetal sıçana ait proksimal kolonu.
Villus benzeri yapılar (V), Lieberkühn kriptaları (Lk), mitoz bölünme (M), kan damarı (Kd).
Boyası : Toluidin Blue Mikrofotograf: 20X



Şekil 13. 19 günlük fetal sıçana ait distal kolonu.
Lümen (L), epitel (E).
Boyası : Toluidin Blue Mikrofotograf: 40 X



Şekil 14. 19 günlük fetal sıçana ait kalın barsak segmentleri .
Enteroendokrin (Argirofil) hücreler (En)
Boyası : Grimelius

Mikrofotograf: 40 X

4.1.4. Neonatal 3. gün

Doğum sonrası (neonatal) 3 günlük sıçan proksimal ve distal kolonu erişkinine benzer özellikler göstermekle birlikte, yine fetal döneme ait bazı özelliklerini de devam ettirmektedir. Bu dönemde hem villus benzeri yapıların hem de kriptaların bulunduğu ve Liberkün kriptalarının fetal 19 günlük sıçan kolonuna göre daha iyi geliştiği görülmektedir. Erişkin kolonunda görülen tunika mukoza, muskularis mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza tabakaları belirgin olarak izlenmektedir. İçerdiği çok sayıda bağ dokusu hücrelerinin yanı sıra, lifler ve kan damarları da içeren submukoza tabakası oldukça kalınlaşmıştır. Tunika muskularis tabakasının ise sirküler ve longitudinal kas tabakaları aynı şekilde kalınlaşmış ve çok iyi gelişmiştir (Şekil 15-16).

Bu periyotta proksimal ve distal kolonda emilim yüzeyinin artırılması ve aralarındaki dar aralıklardan absorpsiyon sırasında maddelerin geçtiği bir çeşit elektrik görevi yapan mikrovillusların yoğunluğu ve bu yoğunluktan dolayı villus benzeri yapılar üzerinde oluşan çizgili kenarlar epitel üzerinde takip edilebilmektedir. Epitel örtü içinde prizmatik hücreler arasına tek tek dağılmış olarak bulunan ve asit mukopolisakkarit yapıda mukus içeren goblet hücreleri görülmektedir ve salgılarının fetal 19 günlük sıçan kolonuna göre biraz daha artmış olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 17-18).

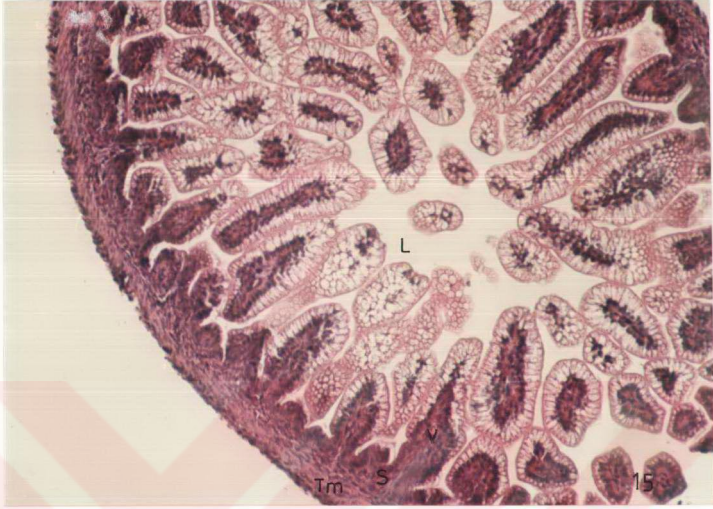
Proksimal kolonda ince barsaktakine benzer, villus benzeri yapılar görüldüğünden lümen yüzeyinin distal kolona göre daha düzensiz girintili çıkıntılı olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 17-18).

Bu dönemde oblik mukozal katlantılar ve bu katlantılar dışındaki alanlarda mekanik etkiye dirençte ve doku desteğinde rol alan bol miktarda kollajen liflerin kalın bantlar şeklinde bulunduğu ve fetal 19 günlük sıçan kolonundakine göre daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 19-20).

Elektron mikroskopik incelemelerde, proksimal kolonda mikrovillusların düzenli, sık ve eşit yükseklikte erişkin kolona benzer bir şekilde düzenlenmiş olduğu görülmektedir. Hücrelerin çekirdekleri uzun oval biçimdedir, apikal sitoplazmalarda bol pinositotik vezikül ile çok sayıda vakuol olduğu dikkati çekmektedir. Hücrelerin sitoplazmasında supranükleer yerleşimli büyük lizozomlar görülmüştür (Şekil 21 a). Hücrelerin lateral kısmında membran katlanmalarıyla dolu genişlemiş intersellüler aralıklar görülmektedir. Lamina propria hücreden zengin, bol damarlı olarak izlenmiştir (Şekil 21 b).

Distal kolonda, hücrelerin apikal kısmında mikrovilluslar daha seyrek ve kısadır, pinositotik veziküller daha azdır. Hücrelerin yan yüzeylerinde intersellüler aralıklar bulunmaktadır (Şekil 22 a). Epitel hücreleri arasında mitoz bölünme gösteren hücelere sıklıkla rastlanmıştır (Şekil 22 a).

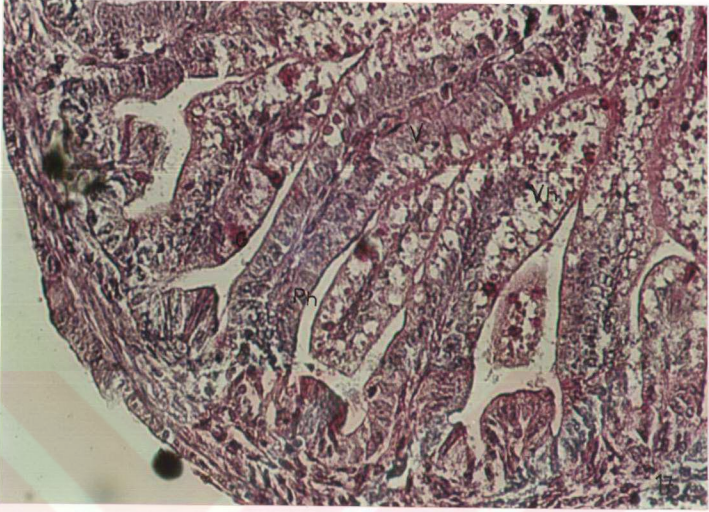
Lamina propria hücreden zengin, gevşek bağ dokusu yapısındadır (Şekil 22 b).



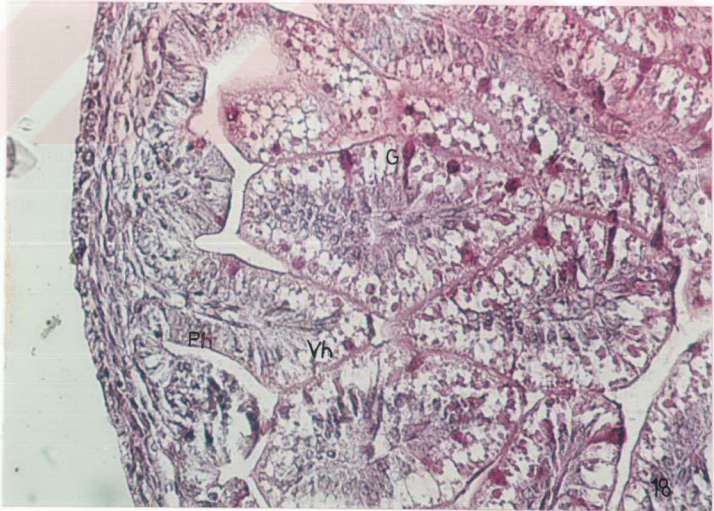
Şekil 15. Neonatal 3 günlük sıçana ait proksimal kolonunda villus benzeri yapıların görünümü. Lümen (L), villus benzeri yapılar (V), submukoza (S), tunika muskularis (Tm), seroza (Se). Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20 X



Şekil 16. Neonatal 3 günlük sıçana ait distal kolonun genel görünümü. Liberkühn kriptaları (Lk), vakuollü hücreler (Vh) Boyası : Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20 X



Şekil 17. Neonatal 3 günlük siçana ait proksimal kolonda villus benzeri yapıların görünümü.
Villus benzeri yapılar (V), prizmatik hücreler (Ph) goblet hücreleri (G), vakuollü hücreler (Vh)
Boyası : PAS Mikrofotograf: 40 X



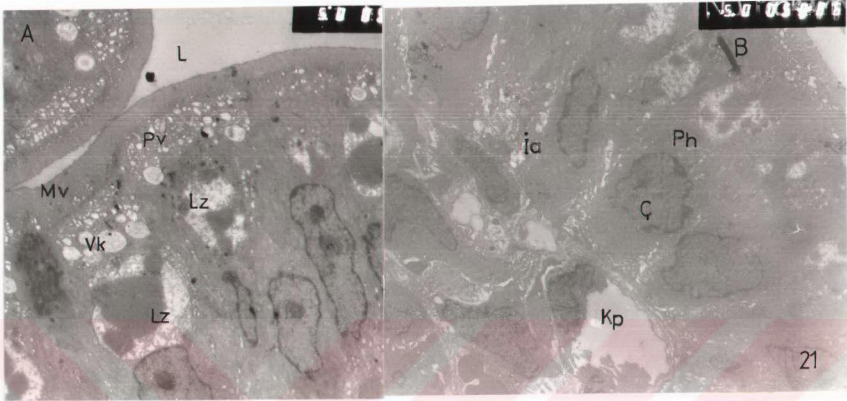
Şekil 18. Neonatal 3 günlük siçana ait distal kolonu.
Prizmatik hücreler (Ph) goblet hücreleri (G), vakuollü hücreler (Vh).
Boyası : PAS Mikrofotograf: 40 X



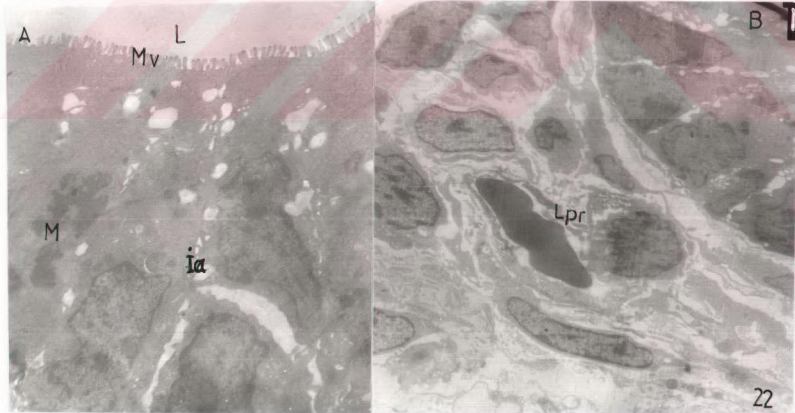
Şekil 19. Neonatal 3 günlük siçana ait proksimal kolon. Villus benzeri yapılar (V), prizmatik hücreler (Ph) vakuollü hücreler (Vh), Liberkühn kriptaları (Lk).
Boyası : Mallory-Azan
Mikrofotograf: 20 X



Şekil 20. Neonatal 3 günlük siçana ait distal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), vakuollü hücreler (Vh), Liberkühn kriptaları (Lk), kollajen fibriller (Kol)
Boyası : Mallory-Azan
Mikrofotograf: 20 X



Şekil 21. Neonatal 3 günlük sıçana ait proksimal kolon.
 a. Lümen (L), mikrovilluslar (Mv), pinositotik veziküller (Pv), vakuoller (Vk), lizozomlar (Lz)
 b. intersellüler aralıklar (ia), prizmatik hücreler (Ph), çekirdek (Ç), kapiller (Kp)
 Elektronmikrograf: 7500 x



Şekil 22. Neonatal 3 günlük sıçana ait distal kolon.
 a. Lümen (L), mikrovilluslar (Mv), mitoz bölünme (M), intersellüler aralıklar (ia),
 Elektronmikrograf: 1500 x

b. Lamina propria (Lpr)
 Elektronmikrograf: 7500 x

4.1.5. Neonatal 10. gün

Doğum sonrası (neonatal) 10 günlük sıçana ait proksimal ve distal kolonunun ilk olarak bu dönemde tam anlamıyla erişkin sıçan kolonuna benzer özellikler gösterdiği dikkat çekmektedir. Proksimal kolonda villus benzeri yapıların kısalıp kalınlaştığı, Liberkuhn kriptalarının derinliğinin ve sayısının arttığı, goblet hücrelerinin sayısında bir artış olduğu, neonatal 3 günlük sıçan kolonu ile karşılaştırıldığında çok çarpıcı bir şekilde görülmektedir (Şekil 23–24).

Erişkin kolonundaki kadar çok sayıda goblet hücresi bulunduğu ve içerdikleri salgı granüllerinin sayısının ve büyüklüğünün artması ile fetal 19 günlük ve neonatal 3 günlük sıçan kolonundakilere göre daha büyük oldukları, boyanma özelliklerinin arttığı dikkat çekmektedir. Submukoza tabakasında mekanik etkiye dirençte ve doku desteğinde rol alan kollajen fibrillerin miktarındaki artış da izlenmektedir. Tunika muskularis tabakasının sirküler ve longitudinal kas tabakaları, seroza tabakası tam olarak erişkine benzer özellikler göstermektedir (Şekil 25–26).

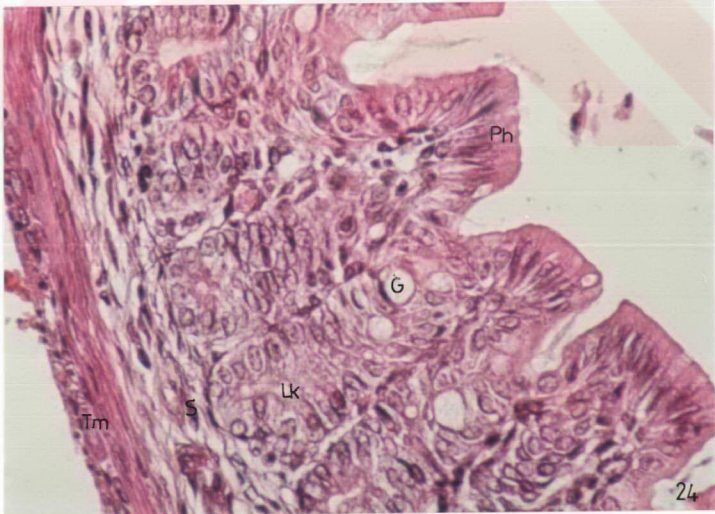
Distal kolon mukozasında villus benzeri yapıların bulunmadığı basit bir bez yapısında olan Liberkuhn kriptalarının varlığı ile karakterize olan erişkin sıçan kolonuna tamamen benzer bir yapıda olduğu, bu nedenle barsak lümeninin düzgün olduğu, proksimal kolonun ise tam tersine içerdiği villus benzeri yapılardan dolayı düzgün bir lümenine sahip olmadığı görülmektedir (Şekil 23–28).

Elektron mikroskopik incelemelerde, proksimal kolonda mikrovillusların uzun ve daha düzenli yapıda olduğu, cellula calciformislerin irili ufaklı musin tanecikleri ile dolu olduğu görülmektedir (Şekil 29 a). Prizmatik absorptif hücreler ve cellula calciformisler arasında dar bir apeks ile lümenine uzanan ve daha çok bazalde yerleşim gösteren granülleri ile enteroendokrin hücreler görülmüştür. Hücreden zengin, gevşek bağ dokusu özelliğinde olan lamina propria bol miktarda eozinofil granülositler ve makrofajlara rastlanmıştır (Şekil 29 b).

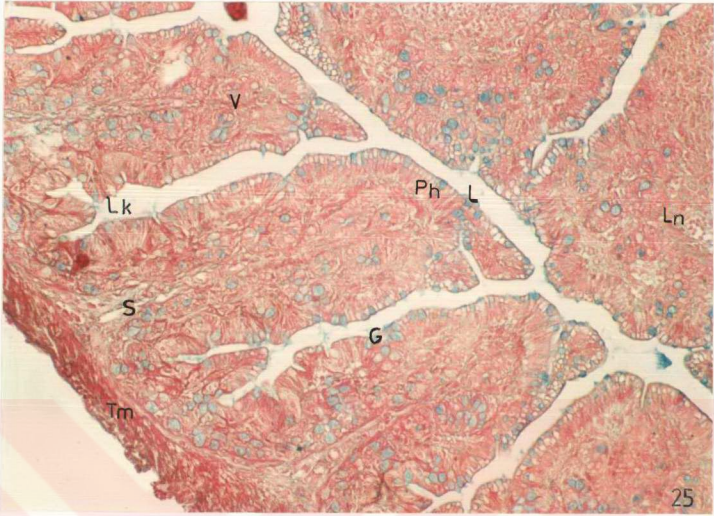
Distal kolonda mikrovillusların kısa, küt ve seyrek olduğu görülmüştür (Şekil 30 a, b). Epitelyal örtüyü döşeyen hücrelerin sitoplazmalarında düzenli krista yapıları ile bol miktarda mitokondri izlenmiştir (Şekil 30 a). Cellula caliciformislerin nükleuslarının bazal yerleşimli olduğu, hücrelerin supranüklear kısmının çeşitli büyüklükte ve bol miktarda salgı granülleri ile dolu olduğu, bazolateral yüzde komşu hücreler arasında intersellüler aralıkların geniş olduğu gözlenmiştir (Şekil 30 b).



Şekil 23.. Neonatal 10 günlük sıçana ait proksimal kolon. Villus benzeri yapılar (V), Liberkühn kriptaları (Lk), lenf nodülü (Ln), prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), lamina propria (Lpr), submukoza (S), tunika muskularis (Tm), seroza (Se)
Boyası: Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20 X



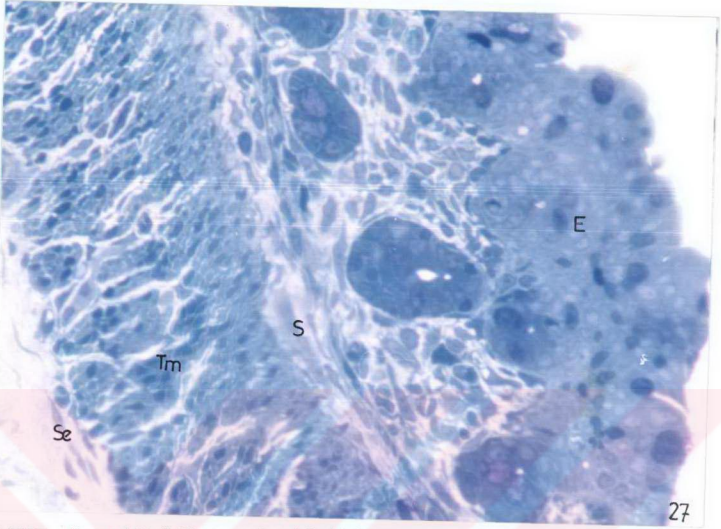
Şekil 24. Neonatal 10 günlük sıçana ait distal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), Liberkühn kriptaları (Lk), submukoza (S), tunika muskularis (Tm),
Boyası: Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20 X



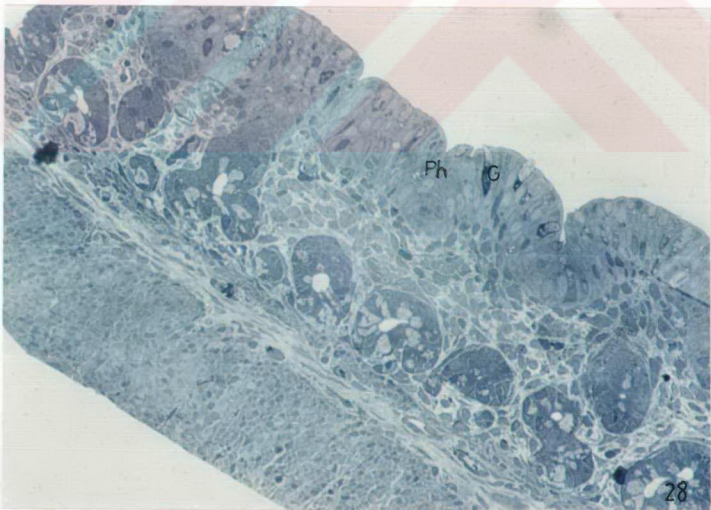
Şekil 25. Neonatal 10 günlük sıçana ait proksimal kolon. Lümen (L), villus benzeri yapılar (V), Liberkuhn kriptaları (Lk), lenf nodülü (Ln), prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), lamina propria (Lpr), submukoza (S), tunika muskularis (Tm), seroza (Se)
Boyası: Mallory -Azan Mikrofotograf: 20 X



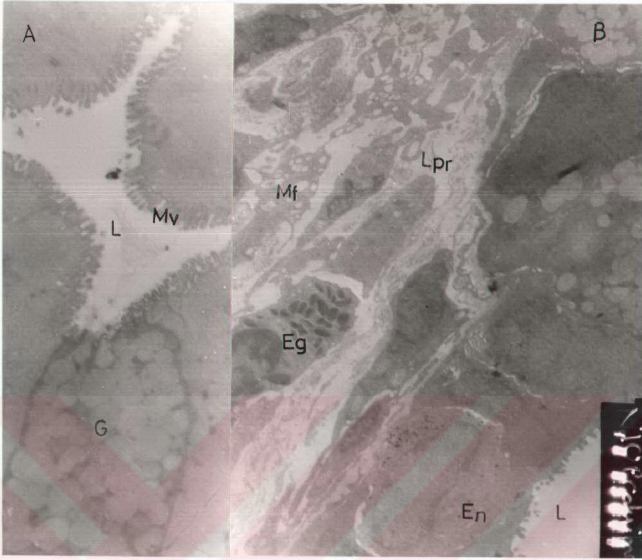
Şekil 26. Neonatal 10 günlük sıçana ait distal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), Liberkuhn kriptaları (Lk), kollajen fibriller (Kol).
Boyası: Mallory -Azan Mikrofotograf: 40 X



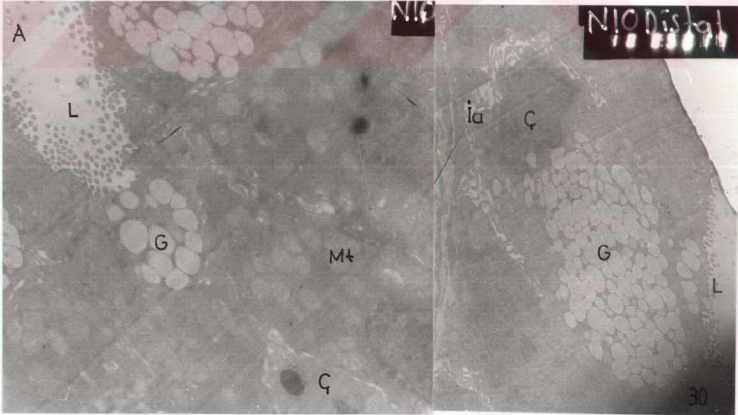
Şekil 27. Neonatal 10 günlük sıçana ait proksimal kolon.
Epitel (E) submukoza (S), tunika muskularis (Tm), seroza (Se)
Boyası: Toluidin Blue Mikrofotograf: 20 X



Şekil 28. Neonatal 10 günlük sıçana ait distal kolon.
Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G)
Boyası: Toluidin Blue Mikrofotograf: 20 X



Şekil 29. Neonatal 10 günlük sıçana ait proksimal kolon.
 a. Lümen (L), mikrovilluslar (Mv), goblet hücresi (G).
 b. Lümen (L), mikrovilluslar (Mv), enteroendokrin hücre (En), Lamina propria (Lpr), makrofajlar (Mf), eozinofil granüller (Eg).
 Elektronmikrograf: 1500 x
 Elektronmikrograf: 1500 x



Şekil 30. Neonatal 10 günlük sıçana ait distal kolon.
 a. Lümen (L), goblet hücresi (G), çekirdek (Ç), mitokondri (Mt)
 b. Lümen (L), goblet hücresi (G), intersellüler aralık (Ia), çekirdek (Ç).
 Elektronmikrograf: 4500 x
 Elektronmikrograf: 1500 x

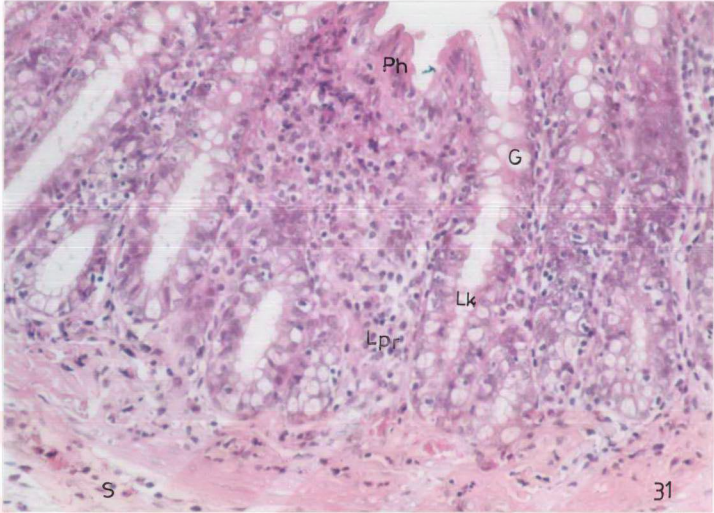
4.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna ait erişkin dişi sıçan proksimal ve distal kolonunda tunika mukoza, muskularis mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza tabakaları görülmektedir. Tunika mukoza tabakasında tek katlı çizgili kenarlı prizmatik epitel ve goblet hücreleri ile döşenmiş, basit tubuler bez yapısında olan Liberkuhn kriptaları, submukozada çeşitli bağ dokusu hücreleri ve lifleri, tunika muskularis tabakasında içte sirküler dışta longitudinal kas tabakaları ve kolonun en dış tabakasında ise yağ hücrelerinden zengin seroza tabakası görülmektedir. Lümen yüzeyinin düzgün olduğu ve fetal 19 ve neonatal 3 günlük sıçan kolonunda görülen geçici villus benzeri yapıların artık erişkin kolonunda bulunmadığı dikkat çekmektedir (Şekil 31–33).

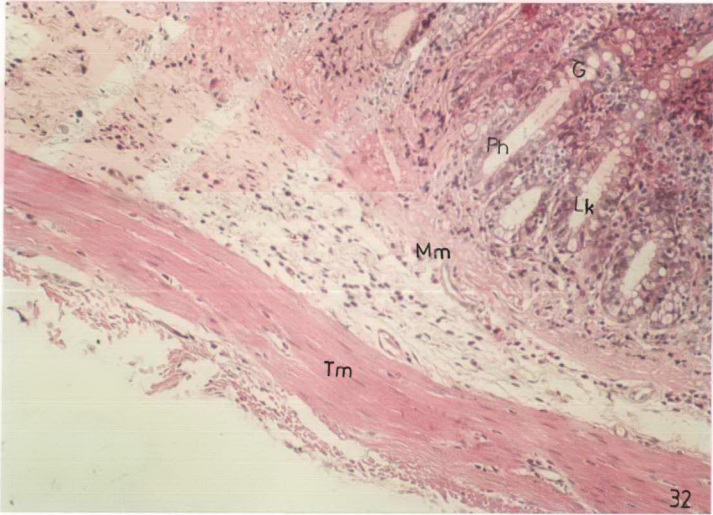
Erişkin sıçan kolonunda fetal ve neonatal sıçan kolonuna göre daha fazla sayıda goblet hücresi bulunmaktadır. Goblet hücrelerinin fetal ve neonatal sıçan kolonunda epitel arasında düz bir şekilde düzenlenme gösterirken erişkin sıçan kolonunda kriptanın her seviyesinde düzenlenmiş olduğu görülmektedir. Goblet hücrelerinin büyüklüğünde de diğer gruplara göre artış olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 34–35).

Submukoza tabakasında mekanik etkiye dirençte ve doku desteğinde rol alan kollajen fibrillerin deney grubundaki sıçanlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Erişkin sıçana ait proksimal ve distal kolon arasında önemli bir farklılık olmadığı sadece distal kolonun tunika muskularisinin sirküler kas tabakasının, proksimal kolonunkinden daha fazla geliştiği saptanmıştır (Şekil 34–35).

Elektron mikroskopik incelemelerde, tek katlı prizmatik hücreler arasında çok sayıda cellula caliciformisler görülmektedir. Fetal 19, neonatal 3 ve 10 günlük sıçan kolonuna göre cellula caliciformislerin sayısı artmış ve bol miktarda musin granülleri içerdiklerinden, daha büyük bir hacime ulaşmışlardır. Hücrelerin apikal yüzeyinde diğer gruplara oranla daha fazla mikrovillus izlenmiştir (Şekil 36).



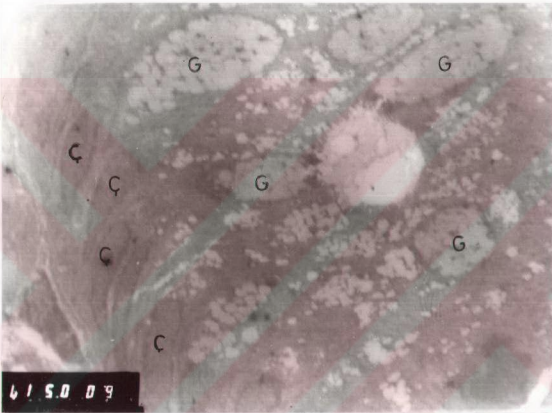
Şekil 31. Kontrol grubu. Erişkin sıçana ait proksimal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), Lieberkühn kriptaları (Lk), lamina propria (Lpr), submukoza (S).
Boyası: Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 10X



Şekil 32. Kontrol grubu. Erişkin sıçana ait proksimal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücresi (G), Lieberkühn kriptaları (Lk), submukoza (S), muskularis mukoza (Mm), tunika muskularis (Tm), seroza (Se)
Boyası: Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 10X



Şekil 33. Kontrol grubu. Erişkin sıçana ait distal kolon. Prizmatik hücreler (Ph), goblet hücreleri (G), Liberkühn kriptaları (Lk), submukoza (S), muskularis mukoza (Mm), tunika muskularis (Tm), seroza (Se)
Boyası: Hematoksilen-Eosin Mikrofotograf: 20X

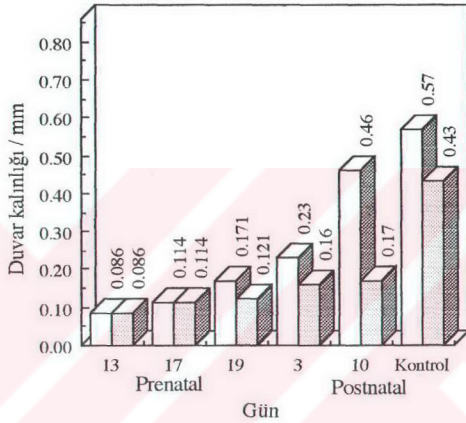


Şekil 36. Kontrol grubu. Erişkin sıçan kolonu.
Goblet hücresi (G), çekirdek (Ç)

Elektronmikrograf: 9000 x

4. 3. Kolon Duvar Kalınlığı

Bu çalışmada, embriyonal 13, fetal 17, 19, neonatal 3, 10 günlük ve kontrol grubuna ait erişkin sıçanın kolon duvar kalınlıkları ölçülmüş ve bulgular Şekil 37'de verilmiştir.



Şekil 37. Sıçanın kolon duvar kalınlıkları (□ distal kolon, ▨ proksimal kolon)

Embriyonal 13 ve fetal 17 günlük sıçanda proksimal ve distal kolon ayrımı yapılamadığından kolon segmentlerinden birinin duvar kalınlığı ölçümü yapılabilmıştır. Gelişmenin ilerleyen safhalarında fonksiyonel olmaya başlayan kolonun duvar kalınlığında belirgin bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Fetal 19, neonatal 3, 10 günlük ve erişkin sıçan proksimal ve distal kolon duvar kalınlıkları arasında farklılık olduğu görülmektedir. Distal kolonun duvar kalınlığının proksimal kolonun duvar kalınlığından daha fazla olduğu izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

Kolon, sindirim sisteminin önemli organlarından birisidir. Proksimal, transvers, distal ve sigmoid kolon olmak üzere 4 bölümde incelenir (25).

Kolon mukozasının, geniş bir emilim kapasitesi vardır. Kolonun asıl fonksiyonu su ve elektrolitlerin absorpsiyonunu gerçekleştirmektir (35, 38). Kolonun diğer bir fonksiyonu ise, musinden zengin koyu, kıvamlı ve alkali reaksiyonda salgı yapmaktır. Bu salgının görevleri barsak içindeki maddelerin ilerlemesini, kaymasını sağlamak ve mukozayı korumaktır. Ayrıca feçes parçalarının biraraya gelip yapışmalarını kolaylaştırır. Feçesin çevresini tabaka şeklinde sararak bakterilerin aktivasyonu ile ortaya çıkan asitlerin barsak duvarını etkilemesini önlemektir (24, 38, 39).

Kolonun bu fonksiyonları, prenatal ve postnatal dönemdeki morfolojik gelişim ile paralel olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, prenatal ve postnatal dönemlere ait kolonun morfolojik açıdan incelenmesi önem kazanmaktadır.

Yapılan araştırmalarda, prenatal ve postnatal dönemlerdeki kolonun histolojik yapısı üzerine ışık ve elektron mikroskopi düzeyinde birçok çalışma yapıldığı (2, 4, 6, 7, 10, 13, 19–21, 23), fakat kolonun farklı görevler üstlenmiş olan proksimal ve distal parçalarının gelişim sırasında karşılaştırmalı olarak ışık ve elektron mikroskopi düzeyindeki çalışmalarına daha az rastlandığı dikkat çekmektedir (2, 4, 6, 7, 9, 10).

Menard ve arkadaşları, embriyolojik gelişim sırasında proksimal ve distal kolon arasında çarpıcı farklar olduğunu belirtmişlerdir. Farede gebeliğin 17. gününde proksimal kolon mukozasında uzunlamasına V harfi şeklinde katlantıların oluştuğunu, proksimal kolonun lümen yüzeyinin düzensiz olduğunu, distal kolonda ise uzunlamasına katlantıların ne fetal ne de neonatal gelişme sırasında oluşmadığını bu nedenle distal kolonun lümen yüzeyinin düzgün olduğunu belirtmişlerdir (2).

Sato ve arkadaşları, kolonda stem hücrelerinin yerleşimi bakımından proksimal ve distal kolon arasında farklılık olduğunu vurgulamışlardır. Proksimal kolonda

stem hücreleri, kriptanın 1/3 ortasına, distal kolonda kriptanın 1/3 alt kısmına yerleştiğinden büyüme ve farklılaşmayı takip eden düzenlenmeler proksimal ve distal kolonda belirgin olarak farklıdır. Distal kolonda kripta tabanında yerleşmiş olarak bulunan stem hücrelerinin göç yönü yukarı doğrudur, proksimal kolonda ise kripta ortasına yerleşmiş olan stem hücreleri iki yöne doğru göç eder. Bazı hücreler lümen yüzeyine doğru göç ederken bazıları kripta tabanına doğru göç eder. Sıçanların proksimal kolonunda gözlenen iki yönlü göç midedekine benzemektedir (42).

Proksimal ve distal kolon arasındaki farklılık postnatal dönemde de devam etmektedir. Neonatal 2. günde proksimal kolon mukozası yüksek ve alçak villus benzeri yapılar gösterirken, distal kolon mukoza yüzeyi iyi ayrılmış kriptalarla tam tersinedir (4).

Gebelik süresinin uzun ya da kısa olmasına bağlı olarak da kolon farklı bir gelişim gösterir. Gebelik süresi kısa olan türlerde kolon gelişimini doğumdan sonra tamamlarken, gebelik süresi uzun olan türlerde doğumdan önce kolon mukozasının tamamı kompleks bir dizi morfolojik değişikliklerini tamamlar. Örneğin insanda, gebeliğin 11. haftasında kolon mukozası uzunlamasına katlantılar gösterir. Bu geçici yapılar, gebeliğin 30. haftasından doğuma kadar ortadan kaybolup erişkin kolon mukozasına benzer bir yapı kazanır (43).

Gregory ve arkadaşları, sıçanlarda gebeliğin 16. gününde kolonun küçük bir lümen ve bu lümeni kuşatan çok katlı farklılaşmamış epitel hücreleri ile basit bir tüp şeklinde olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca bu dönemde bol miktarda bölünen hücrelerin de bulunduğu belirtilmiştir (19).

Gheri ve arkadaşları, *Gallus domesticus* ile yaptıkları bir çalışmada kuluçkanın 7. gününde kolonun yalnızca proksimal kısmında lümenin rekanalize olduğunu, distal kısmın tamamen epitelial tıkaç tarafından doldurulmuş olduğunu öne sürmüşlerdir (11).

Yaptığımız çalışmada, 13 günlük embriyoya ait kolonda lümenin tamamen epitel hücreleri tarafından dolu olduğu ve çok sıralı bu epitel tabakasını dışarıdan mezensim hücrelerinin kuşattığı görülmüştür. Bu gruba ait kolonda bol miktarda

bölünen hücre olduğu dikkat çekmektedir. Sıçanla yaptığımız bu çalışmada, gebeliğin 13. gününde kolon lümeni tamamen kapalı görülürken, 21 günlük kuluçka dönemi olan Gallus domesticusla yapılan bir çalışmada, lümenin kuluçkanın 11. gününde kolonun distal kısmında tamamen açıldığını ve proksimal kolonda ise 1 gün sonra öncü villus tepelerinin geliştiği öne sürülmüştür (11).

Erişkin kolonu tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşurken 13 günlük sıçan embriyosuna ait barsakta bu tabakaların ayrımı yapılamamaktadır. Erişkin kolon epitelinde prizmatik, goblet, vakuollü, kaveolalı ve enteroendokrin hücre tipleri olmasına rağmen (4, 17, 20, 22, 30, 31) bu dönemde tek tip epitel hücresi gözlenmiştir (Şekil 2).

Gebeliğin 17. gününde, barsak lümeninin büyüklüğü belirgin olarak artmıştır ve epitel hala çok katlıdır (19). Sıçan kolonunda bu dönemde ilk katlantı oluşumu görülmüştür. Bu oluşum sırasında çok katlı hücre alanları derin lümen yarıkları ile ayrılır, bazen bu yarıklar tabanda tek bir prizmatik hücre kalana kadar uzanır (44).

Fare kolon mukozasında da bu dönemde uzunlamasına katlantılar vardır ve lümen yüzeyi düzensizdir. Gebeliğin 18. gününde, birbirini izleyen yüksek ve alçak katlantılardan oluşan V şeklindeki bu yapılar bütün proksimal kolon boyunca gözlenmiştir (2). Yapılan Elektron mikroskopik çalışmalarda bu dönemde kolonda tek tip epitel hücresi olduğu belirtilmektedir (4).

Fetal 17 günlük sıçan kolonunda, primer lümenin artık belirginleştiği bunun yanı sıra sekonder lümenlerin de var olduğu görülmektedir (Şekil 3, 4). Primer lümeni kuşatan epitel çok katlı prizmatiktir, bununla birlikte sekonder lümeni kuşatan epitelde ise çok katlılığın biraz daha artmış olduğu gözlenmektedir (Şekil 6, 7). İlk mukozal katlantıların bu dönemde oluşmasından dolayı primer lümen yüzeyinin düzensiz yıldız biçiminde olduğu gözlenmektedir (Şekil 5).

Kolonun tunika mukoza ve tunika muskularis tabakalarının seçildiği, özellikle sirküler kas tabakasının daha çok geliştiği, submukoza tabakasının oldukça belirgin olduğu ve az miktarda kollajen liflerin bulunduğu dikkat çekmektedir. Seroza tabakasının tam olarak seçilemediği görülmektedir (Şekil 5).

Sıçanda intrauterin hayatın 19. gününde, kolon lümeni Liberkün kriptalarının ilk taslaklarını oluşturan dar yarıklardan dolayı yıldız biçiminde düzenlenmiştir. Lümeni döşeyen epitel hücreleri uzun prizmatik hücrelerden oluşmuştur ve yalancı çok katlı olarak düzenlenmiştir (4).

Proksimal kolon mukozasındaki V şeklindeki mukozal katlantıların gebeliğin 17. günündekilere göre daha iyi geliştiği ve bütün proksimal kolon boyunca görüldüğü belirtilmektedir (2).

Yaptığımız çalışmada fetal 19. günde proksimal kolon boyunca mukozal katlantıların oluştuğu ve bu katlantıların bazılarının kollajen fibriller içerdiği gözlenmiştir. Distal kolonda ise mukozal katlantıların bulunmadığı, bu nedenle lümen yüzeyinin çok düzgün olduğu görülmüştür (Şekil 12–13).

Bu dönemde primer ve sekonder lümenlerin büyüklüğünde belirgin bir şekilde artış olduğu, sekonder lümenlerin özellikle primer lümeneye yakın olanları birbirleri ile birleşerek primer lümeneye dahil oldukları görülmektedir (Şekil 10).

Yapılan çalışmalarda, sıçanda fetal 19. günde lamina epitelyaliste 3 tip epitel hücresi görülmüştür, bunlar prizmatik, goblet ve enteroendokrin hücrelerdir (4).

Prenatal 19. günde kolonda çok katlı epitelin değişik seviyelerinde genellikle düz bir şekilde düzenlenmiş goblet hücre öncülleri ilk olarak bu dönemde teşhis edilmiştir (Şekil 13). Goblet hücrelerinin apikal sitoplazması erişkindeki kadar salgı granülleri ile tamamen dolu olmayıp, yaşla bu hücrelerin içindeki salgı granüllerinin büyüklüğü ve sayısı artmaktadır (Şekil 13).

Renksiz sitoplazmaları ve koyu boyanan granül gruplarının varlığı ile karakterize olan argirofil hücreler kriptaların uzunluğu boyunca görülmektedir. Fakat yerleştikleri yere göre biraz farklılık göstermektedir. Bazal membran üzerine oturmuş argirofil hücreler geniş bir tabanla yaklaşık 3 köşeli gibi görünmektedir, lümeneye yakın hücrelerin apeksi ise daralıp sonlanmaktadır (Şekil 14).

Enteroendokrin hücrelerin çoğu uzun çubuk şeklindedir, bazıları apikal sitoplazmik uzantuları ile lümenle ilişki kurarken bazıları da bazal uzantı gösterirler. Gebelik süresi 13 gün olan Opossumun (keseli sıçan) yeni doğan yavrularının

kolonu boyunca görülen bu hücrelerin sayısı yaşla birlikte artış göstermektedir (14). Enteroendokrin hücreler serotonin, chromogranin, somatostatin ve glukagon içermektedirler (24, 33). Serotonin, barsak düz kas tabakasını aktive eder ve barsak motilitesini artırır (24). Chromogranin, aktif transport mekanizmasında, glukagon gikoz seviyesinin artırılmasında rol alır. Somatostatin ise gastrointestinal mukoza ve pankreasın büyümesine etki eder (14).

Sığıçanda gebeliğin son gününde kolon epiteli çok katlıdan tek katlı epitele dönüşmeye başlar. Gebeliğin 20-21. günleri arasında sekonder lümen primer lümen ile birleşir ve merkezi lümeni villus benzeri yapılar kuşatır. Doğum sonrası 2. hafta sırasında süt emme döneminde bu villusların büyüklüğü ve sayısı azalır sonunda yok olur. Bu dönemden sonra proksimal kolonun mukoza yapısı distal kolonunkine benzer; tek katlı prizmatik epitel ile sınırlanmış düz bir mukoza yüzeyine sahiptir ve sürekli kısa kriptalar vardır (10).

Yeni doğan sıçan kolonunda tipik villus görülmektedir. Villuslar ince barsağınkinden daha kalın, az sayıda ve süreksizdir. bu villuslar kolon mukozasının yüzey alanında çok büyük bir artışa neden olur, bu da absorpsiyon kapasitesi için önemlidir (7).

Sığıçlarla yapılan bir çalışmada ise fetal hayatın 3. ayında kalın barsak lümeninde geçici villusların görülmeye başladığı, 4. ayda rektumda villusların boylarının kolondakinden daha uzun ve çok sayıda oldukları belirtilmektedir. Villusların üst yarısında çok sayıda vakuollü hücre olduğu, bu hücrelerin geniş boş vakuollere sahip olduğu, glikojen, lipid ve müköz madde boyalarına afinite göstermediği ve böylece goblet hücrelerinden ayırt edilebildikleri söylenmektedir. 8-9. aylarda ise villusların kısalır kalınlaştığı ve kriptaların oluştuğu öne sürülmüştür (45).

Sığıçanda doğum sonrası 2. günde proksimal kolon mukozasında villus benzeri yapıların daha çok geliştiği bu nedenle lümen yüzeyinin girintili çıkıntılı olduğu, distal kolonda ise kriptaların iyi geliştiği ve bütün mukozal katlantılar üzerinde yer aldığı görülmektedir (2).

Neonatal 3. günde Liberkuhn kriptalarının varlığı ile erişkin kolona benzerlik gösterirken, villus benzeri yapılarla da fetal kolona benzerlik gösterir (Şekil 17-18). Bu dönemde erişkin kolonunda görülen tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza tabakaları net olarak izlenmektedir (Şekil 15-16). Mukozal katlantılar ve bu katlantılar dışındaki alanlarda kollajen liflerin bulunduğu, fetal 19 günlük sıçan kolonundakine göre daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 19-20).

Kollajen lifler subepitelyal elastik lifler ile birlikte barsak kriptalarını kuşatır. Bu lifler mekanik etkiye dirençte biyofiziksel bir rol oynar ve doku desteği yapar (18).

Neonatal 3. günde proksimal ve distal kolonda emilim yüzeyinin artırılması ve aralarındaki dar aralıklardan absorpsiyon sırasında maddelerin geçmesi için bir çeşit elek görevi yapan mikrovilluslar yoğun olarak bulunmaktadır. Mikrovilluslar villus benzeri yapıları sınırlayan hücreler üzerinde çizgili kenar oluşturmuşlardır (Şekil 17-18).

Elektron mikroskopik incelemelerde proksimal kolonda mikrovillusların düzenli, sık ve eşit yükseklikte erişkin kolona benzer bir şekilde düzenlenmiş olduğu görülmektedir. Hücrelerin apikal sitoplazmalarında, bol pinositotik veziküller, supranükleer alanda çok sayıda vaktioller olduğu dikkati çekmektedir. Hücrelerin lateral kısmında aktif su transportunun belirtisi olan membran katlanmaları ile dolu, genişlemiş intersellüler aralıklar görülmektedir (Şekil 21 a ve b).

Distal kolonda ise hücrelerin apikal kısmında mikrovilluslar daha seyrek ve kısadır, pinositik veziküller daha azdır (Şekil 22 a).

Proksimal ve distal kolon arasındaki bu çarpıcı farklar proksimal kolonun daha çok su ve elektrolitlerin absorpsiyonu, distal kolonunu ise feçesin depolanma görevini üstlenmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Kobay kolonunda ise fetal hayatın 40-50 günleri arasında villuslar belirginleşir. Mikrovilluslar ise 65. günde yoğun bir şekilde bulunur ve hücreler üzerinde çizgili kenar oluşumu görülür (6).

Doğum sonrası 10. günde, kolon bütün mukoza boyunca çok sayıda kripta ve goblet hücrelerinin bulunması ile erişkin kolona benzerlik göstermektedir. Liberkhün kriptalarının derinliği artmış ve goblet hücreleri epitelin 1/4'ü kadar olmuştur; bu oran erişkin kolonda 1/3'dür (4).

Sıçanda ilk olarak gebeliğin 19. gününde teşhis edilen goblet hücreleri bu dönemde düz bir hat üzerinde düzenlenme gösterirken (Şekil 13), neonatal 10. günde kriptalarda gözlenmiştir (Şekil 25-26). Bu değişimli düzenlenme katı besinlerin sindirimine bir adaptasyon sonucu olabilir.

Goblet hücreleri, kriptalarda yerleşim yerlerine bağlı olarak bazı farklılıklar göstermektedir. Kriptanın 1/3 basal kısmında geniş piramidal bir konfigürasyona sahipken, yüzey epiteli içine göç eden hücrelerin ise boyları uzamış ve hacimleri küçülmüştür (17).

Goblet hücreleri bu dönemde fetal 19 ve neonatal 3 günlük sıçan kolonundakilere göre bol miktarda salgı granülü içermektedir. Bu granüllerin sayısı ve büyüklüğü arttıkça goblet hücrelerinin büyüklüğü ve içeriklerine bağlı olarak da boyanma özellikleri artmıştır (Şekil 25-28).

Elektron mikroskopik incelemelerde de goblet hücrelerinin büyüklü küçüklü musin granülleri ile dolu olduğu görülmektedir (Şekil 29). Neonatal 3 günlük sıçanda olduğu gibi 10 günlükte de proksimal kolonda hücrelerin apikal kısmında çok sayıda mikrovillus, yan yüzlerinde membran katlanmaları ile dolu, genişlemiş intersellüler aralıklar görülmektedir (Şekil 29). Distal kolonda ise elde edilen bulgular yine neonatal 3 günlük sıçan distal kolonu ile benzer özelliktedir (Şekil 29).

Gevşek bağ dokusu yapısında olan submukoza tabakasında, diğer deney gruplarından çok daha fazla miktarda kollajen fibriller bulunduğu gözlenmektedir (Şekil 24).

Kolon gelişimi sırasında prenatal dönemde, 2 farklı morfolojik olay gelişir. Bunlar distal kolonda kriptaların oluşumu ve proksimal kolonda villus benzeri katlantıların oluşumudur (15).

Lacy ve arkadaşları, gelişim sırasında proksimal ve distal kolon arasında mukozal yapı bakımından farklılık olmasına rağmen, karbonik anhidraz aktivitesinin düzenlenmesinin benzer olduğunu öne sürmüşlerdir. Karbonik anhidrazın kolonda klorürün absorpsiyonunda ve mukozaya bikarbonatın salgılanmasında rol aldığı sanılmaktadır (10).

Kolon fetal gelişim sırasında ince barsakla paralel bir gelişim göstermektedir.

Koca ve arkadaşlarının, insan embriyosunda ince barsak gelişimi üzerine yaptıkları bir çalışmada gebeliğin 8. haftasında henüz villus ve kripta özelleşmelerinin gözlenmemiş olduğu 16. haftada villus oluşumunun gerçekleştiği ve epitelin prizmatik epitele dönüştüğü belirtilmektedir (46).

İnsanda kolon gelişimi üzerine yapılan bir çalışmada ise 8. haftada geçici villusların oluşmadığı, epitelin çok katlı olduğu, 16. haftada villus oluşumu ve epitelin tek katlı prizmatik epitele dönüştüğü öne sürülmüştür (12, 47).

Kolon fetal gelişim sırasında morfolojik ve biyokimyasal özellikler bakımından ince barsağa benzer. Fakat ince barsak ve kolon epitel hücreleri arasında protein içeriği ve düzenlenmesi ile ilgili olarak farklılıklar vardır. İnce barsak epitelinde insanda gebeliğin 10-17. haftaları arasında protein miktarı 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 'den 460 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 'ye aniden çıkarken, kolonda 13-18. haftalar arasında çok yavaş oranda artar (48).

Trnadou ve arkadaşı, fetal kolon ve ince barsak arasında sukraz aktivitesi bakımından farklılık olduğunu belirtmişlerdir. İnsanda gebeliğin 15, 18 ve 24. haftada erişkin seviyesine yakın bir değere ulaşmıştır. 15-30. haftalar arasında kolonda sukraz enziminin ince barsağınkinden daha düşük olduğu öne sürülmüştür (49).

Fetal ve neonatal gelişim sırasında kolon duvar kalınlığında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Fetal 19, neonatal 3, 10 ve erişkin sıçanın proksimal ve distal kolonları arasında duvar kalınlığı bakımından farklılık olduğu Şekil 37'de izlenmektedir. Proksimal ve distal kolon arasında duvar kalınlığının farklılık göstermesinin sebebi, daha çok depolamada görevli distal kolonun tunika muskularisinin sirküler kas tabakasının daha kalın olmasından ileri gelmektedir.

Bunun dışında erişkin proksimal ve distal kolon arasında bir farklılık görülmemiştir. Elektron mikroskobik incelemelerde kolonda fetal ve neonatal sıçan kolonuna göre çok fazla sayıda goblet hücrelerinin bulunduğu görölmektedir (şekil 36). Bu durum sıçanların katı besinlerle beslenmeye adaptasyonu sonucu gerçekteşmiş olabilir.

Yapılan bu çalışmanın sonunda; embriyonel ve fetal kolonun erişkin kolonundan yapısal olarak farklı olduğu, başlangıçta küçük bir lümenle basit bir tüp şeklinde olan kolonun, gelişimin ilerleyen safhalarında proksimal kısmında villus benzeri yapılarla ince barsağa benzer bir görünüme sahip olduğu, başlangıçta mukozada tek tip hücre bulunurken goblet ve enteroendokrin hücrelerin daha sonra olduğu ve erişkin kolona benzer özelliklere ancak neonatal 10. günde sahip olduğu gözlenmiştir.

ÖZET

SIÇAN KOLONUNUN PRENATAL ve POSTNATAL GELİŞİMİNİN IŞIK ve ELEKTRON MİKROSKOP DÜZEYLERİNDE İNCELENMESİ

Bu çalışmada, sıçanın prenatal ve postnatal dönemlerinde proksimal ve distal kolonlarının morfolojik gelişimi ışık ve elektron mikroskop düzeylerinde incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için 13 günlük embriyo, 17 ve 19 günlük fetal, 3 ve 10 günlük neonatal ve erişkin Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır.

13 günlük embriyoda kolon mukozasında bir kaç dar kanal bulunurken, dört gün sonra tek bir lümenin geliştiği gözlenmiştir. İzleyen günlerde mukozanın geniş katlantılarını Liberkühn kriptalarının gelişimi izlemiştir. Proksimal kolon mukozasında doğumdan sonra ilk 3. günde ince uzun villuslar görülmüştür ve on gün sonra proksimal kolon mukozasında villusların kısalıp kalınlaştığı gözlenmiştir. Proksimal kolonun tersine distal kolon mukozası doğumda kısa kriptalarla düzgün bir şekilde görülmüştür. Villus erişkin sıçan kolonunda bulunmamıştır.

17 günlük sıçanın kolon mukozasında ışık mikroskobu ile yalnız bir hücre tipi görülürken, iki gün sonra prizmatik hücre, goblet ve enterokromaffin hücre olmak üzere üç farklı hücre tipi teşhis edilmiştir.

Sonuç olarak, fetal sıçan kolonu gelişme sırasında ince barsağına benzer morfolojik özelliklere sahip olduğu söylenebilir.

ABSTRACT

INVESTIGATION of the PRENATAL and POSTNATAL DEVELOPMENT of RAT COLON at LIGHT- and ELECTRON- MICROSCOPICAL LEVELS

In this investigation, the morphological development of the proximal and distal colon during prenatal and postnatal periods was proposed in rats at the light- and electron-microscopical levels. For this, 13- day old embryonal, 17- and 19- day old fetal, 3- and 10 day old postnatal and 1-year old adult Wistar albino rats have been used in this study.

In the 13 day-old embryos several narrow channels were present in colonic mucosa, four day later, a single lumen had developed. During the following days, extensive folding of the mucosa proceeded the development of the crypts of Lieberkühn. Long thin villi were frequently seen during the first three days after birth. Ten days later, short thick villi were frequently seen in proximal colonic mucosa. As opposed to the proximal segment, a flat mucosa interspersed with well defined short crypts at birth was observed in the distal colon. Villi were absent in the adult rat.

By light microscopy only one type of cell could be distinguished in the colonic mucosa of the 17- day- old rat embryos. Two day later, three different cell types were readily identified such as the columnar cell, the goblet cell, and the enterochromaffin cell.

In conclusion, it can be said that, the rat fetal colon has morphological characteristics similar to that of the small intestine during development.

KAYNAKLAR

1. Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., Temel Histoloji, 7. Ed., çev, Barış Kitabevi, İstanbul, 368, 1993.
2. Menard, D., Dagenais, P., Calverti, R., Morphological changes and cellular proliferation in mouse colon during fetal and postnatal development. *Anat. Rec.* **238**: 349-359, 1994.
3. Paker, Ş., Histoloji, Uludağ Üniversitesi Yay. 32, Bursa, 356-357, 1986.
4. Helander, H. F., Morphological studies on the development of the rat colonic mucosa. *Acta anat.*, **85**: 153-176, 1973.
5. Guyton, A. C., Tıbbi Fizyoloji, Çev. Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1102-1103, 1989.
6. Smith, T., Christianson, K., Moss, R., Bailey, D., Structural and biochemical differentiation of the guinea-pig colon during foetal development, *Cell Tissue Res.* **242**: 197-209, 1985.
7. Maskens, A. P., Histogenesis of colon glands during postnatal growth, *Acta anat.*, **100**: 17-26, 1978.
8. Sadler, T. W., Medikal Embriyoloji, Çev. Ed. Başaklar, C., Palme Yay., Ankara, 234-241, 1993.
9. Bailey, D. S., Christianson, K. A., Smith, T. M., The luminal surface membrane of the guinea-pig small intestine and colon, *Bioc. Soc. Trans.*, **13**: 780-782, 1985.
10. Lacy, E. R., Colony, P. C., Localization of carbonic anhydrase activity in the developing rat colon, *Gastroenterology*, **89**: 138-150, 1985.
11. Gheri, G., Gheri, B. S., Various aspects of organogenesis of the colon in gallus domesticus: Osservazioni morfologiche, *Arc. Ital. Anat. Emb.*, **94** (2), 153-171, 1989.
12. Arsenault, P., Menard, D., Cell proliferation during morphogenesis of the human colon, *Biol. Neonate*, **55**: 137-142, 1989.
13. Hermos, J. A., Mathan, M., Trier, J. S., DNA synthesis and proliferation by villous epithelial cells in fetal rats, *The J. Cell. Biol.*, **50**: 255-258, 1971.

14. Krause, W. J., Yamada, J., Cutts, J. H., Enteroendocrine cells in the developing opossum small intestine and colon, *J. Anat.*, **162**: 83-96, 1989.
15. Carthy, Mc., Kevin, J., Yoshizuka, M., Kaye, G. I., The role of the mesenchymal compartment in crypt morphogenesis in the rat colon. *Anat. Rec.* **211**, 116A, 1985.
16. Snape, W. J., Crawford, Jr., B., Hyman, P. E., Lechago, J., Anatomic contribution to differences in rabbit colonic muscle contraction, *Gastroenterology*, **100**: 75-81, 1991.
17. Radvan, K., Oliver, M. G., Specian, R. D., Cytoarchitectural reorganization of rabbit colonic goblet cells during baseline secretion, *The Am. J., Anat.*, **189**: 365-376, 1990.
18. Wakui, S., Kawaguchi, N., Furusato, M., et. al., Subepithelial elastic system fibers of oblique mucosal folds in the rat proximal colon, *Acta. Anat.*, **141**: 119-126, 1991.
19. Eastwood, G.L., Trier, J. S., Epithelial cell proliferation during organogenesis of rat colon, *Anat. Rec.*, **179**: 303-310, 1973.
20. Colony, P. C., Kois, J. M., Peiffer, L. P., Structural and enzymatic changes during colonic maturation in the fetal and suckling rat, *Gastroenterology*, **97**: 338-347, 1989.
21. Menard, D., Corriveau, L., Arsenault, P., Differential effects of epidermal growth factor and hydrocortisone in human fetal colon, *J. Pediat. Gastroent. and Nutr.*, **10**: 13-20, 1990.
22. Tsubouchi, S., Leblond, C. P., Migration and turnover of Enteroendocrine and Caveolated cells in the epithelium of the descending colon, as shown by radioautography after continuous infusion of ³H- thymidine into mice, *Am. J. Anat.*, **156**: 431-452, 1979.
23. Helander, H. F., Enzyme patterns and protein absorption in rat colon during development, *Acta Anat.*, **91**: 330-349, 1975.
24. Baykal, T., Koptagel, E., Histoloji-Embriyoloji ders notları: 4 Sindirim ve Boşaltım Sistemi, Cumhuriyet Üniv. Sivas, 255-256, 1989.
25. Arıncı, K., Elhan, A., Anatomi İç organlar (Splanchnologia), Ankara Üniv. Yay. Ankara, 42-51, 1994.
26. Petorak, İ., Medikal Embriyoloji, 2. baskı, Beta Bas. Yay. İstanbul, 196-199, 1986.

27. Kayalı, H., Şaturoğlu, G., Taşyürekli, M., İnsan Embriyolojisi, 7. baskı 177 - 180, 1992.
28. Moore, K., L., Human Embriyology, 5. ed. US., 103-106, 1988.
29. Tuchmann, H., Haegel, P., Translated by Hurley, L.S., Illustrated Human Embryology Volume II. Organogenesis, 36-38, 1982.
30. Altmann, G. G., Morphological observations on mucus-secreting nongoblet cells in the deep crypts of the rat ascending colon. *The Am. J. Anat.*, **167**: 95-117, 1983.
31. Chang, W. W. L., Leplond, C. P., Renewal of the epithelium in the descending colon of the mouse. Presence of three cell populations: Vacuolated - columnar, mucous and argentaffin, *Am. J. Anat.*, **131**: 73-100, 1971.
32. Mariano, S. H., Histoloji Atlası, Çev. Kayalı, H., 5. baskı, Güven Kit., İstanbul, 156-157, 1981.
33. Stevens, A., Lowe, J., Histology, Gower Med. Publ., New York, 170-172, 1991.
34. Williams, P. L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L. H., Gray's Anatomy, 1372-1374, 1989.
35. Ganong, W. F., Tıbbi Fizyoloji, 16. baskı, Güneş Kit., Ankara, 552-553, 1994.
36. Erlandson, S. L., Magney, J. E., Color Atlas of Histology, 110-111, 1992.
37. Ross, M. H., Edward, J. R., Romrel, L. J., Histology A Text and Atlas, 2. ed., US, 440-441, 1989.
38. Patton, H. D., Fuchs, A. F., Hille, B., Scher, A. M., Steiner, R., Textbook of Physiology, 21. ed. Washington, 1459-1460, 1989.
39. Berne, R. M., Genuth, S. M., Koeppen, B. M., et al., Principles of Physiology, US., 397-403, 1990.
40. Milloning, G., Advantages of a phosfat buffer for OsO₄ solutions and fixation, *J. App. Physics*, **32**: 1637, 1961.
41. Reynolds, e. A., The use of lead citrate at high pH as an electron-opage stain in electronmicroscopy, *3. Cell. Biol.* **17**: 208, 1963.
42. Sato, M., Ahnen, D.J., Regional variability of colonocyte growth and differentiation in the rat, *Anat. Rec.*, **233**: 409-414, 1992.

43. Menard, D., Dagenais, P., Calverti, R., Morphological changes and cellular proliferation in mouse colon during fetal and postnatal development. *Anat. Rec.*, **238**: 349-359, 1994.
- Cit*: Bell, L., Williams, L., A scanning and transmission electron microscopical study of the morphogenesis of human colonic villi. *Anat. Embryol.* **165**: 437-455, 1982.
44. Colony, P.C., Conforti, J. C., Morphogenesis in the fetal rat proksimal colon: effects of cytochalasin D, *Anat. Rec.*, 235: 241-252, 1993.
45. Asari, M., Kashiwazaki, N., Fukaya, K., Kano, Y., Developmental changes in the inner surface structure of the bovine large intestine, *Acta. Anat.*, **127**: 137-141, 1986.
46. Koca, Y. B., Onarlioğlu, B., Baykal, T., Prenatal dönemde insan intestinal mukoza hücrelerinin ince yapısı, *C.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, **16** (1) 11-15, 1994.
47. Klein, R.M., Models for the study of cell proliferation in the developing gastrointestinal tract, *J. Pediat. Gastroent. and Nutr.*, **5**: 513-522, 1986.
48. Menard, D., Pothier, P., Differential distribution of digestive enzymes in isolated epithelial cells from developing human fetal small intestine and colon, *J. Pediat. Gastroent. and Nutr.*, **6**: 509-516, 1987.
49. Triadou, N., Zweibaum, A., Maturation of sucrase-isomaltase complex in human fetal small and large intestine during gestation, *Ped. Res.*, **19**: 136-138, 1985.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZASYON BİRİMİ