

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEMDE TAVŞAN
MİDE FUNDUS' UNUN IŞIK VE ELEKTRON
MİKROSKOBİK OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

108161

MİNE YAMAN

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. AYDIN GİRGİN

ELAZIĞ –2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ONAY SAYFASI
MÜDÜRLÜK ONAYI


Prof. Dr. Halis OCAŁ

Bu tez Doktora Tez Standartlarına uygun bulunmuştur.

Anabilim Dalı Başkanı


Doç. Dr. Aydın GİRGIN

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

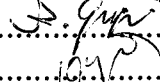
Danışman


Doç. Dr. Aydın GİRGIN

Doktora Sınav Jüri Üyeleri

1 Doç. Dr. Aydın GİRGIN.
2 Doç. Dr. Ayşel KÜKNER
3

İmza


.....
.....
.....

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1. ÖNSÖZ	I
2. GİRİŞ.....	1
3. MATERYAL VE METOT.....	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
6. ÖZET.....	35
7. SUMMARY.....	37
8. ŞEKİLLER.....	39
9. KAYNAKLAR.....	65
10. ÖZGEÇMİŞ.....	71
11. TEŞEKKÜR.....	72

1. ÖNSÖZ

Tavşan sıcak kanlı ve memeliler sınıfından olup, kemirgenler (lagomorpha) ve çift dişliler alt takımı ile tavşangiller familyasından bir türdür (14, 71).

Bu hayvan et, kürk ve yün amacıyla yetiştirilmekle birlikte, deney hayvanı olarak da laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Tavşanların, laboratuvarlarda deney hayvanı olarak kullanılması, bir batında çok sayıda yavru vermelerine ve yavrularının kısa sürede erginliğe ulaşmasına bağlıdır (71).

Midenin ana fonksiyonu, ağızda başlayan karbonhidrat sindiriminin devam ettirilmesi, pepsin enziminin etkisi ile protein sindiriminin başlatılması, sindirilmemiş yiyeceklere asidik bir sıvının eklenmesi ve bu sıvının musküler aktivite ile viskoz bir kitle haline dönüştürülmesidir. Sindirim kanalının genişlemiş bir segmenti olan mide, anatomik olarak, özofagus ile ince bağırsaklar arasında yer alan sindirim kanalının özelleşmiş bir parçasıdır (8, 38).

Tavşan midesi tek boşluklu bileşik mide yapısında olup, tek mideli hayvanlar içerisinde en fazla tek tırnaklıların midesine benzerlik göstermektedir (62, 70).

Mide üzerinde yapılan embriyolojik, yapısal ve deneysel araştırmalar çeşitli deney hayvanlarında ve insanlarda yürütülmüştür. Tüm bu türlerde mide mukozasının genelde benzer olduğu, ancak hücre tiplerinin sayısında ve bölgesel dağılımında farklılıklar olabileceği bildirilmektedir (35).

Yapılan incelemelerde fare ve sıçan gibi memelilerin midesinin gelişimi üzerinde birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, tavşan midesinin fetal ve süt emme dönemlerindeki karşılaştırmalı embriyolojik, histolojik ve ultrasütrüktürel araştırmaların yetersizliği dikkati çekmiştir. Bu nedenle mevcut çalışmanın daha sonraki

alışmalara ışık tutacağı dışunılmaktadır. Bu çalışmada, prenatal son 10 gün ve postnatal ilk 30 günlük dönemlerde tavşan mide fundusunun, özellikle yüzey ve bez epitelleri ile foveola gastrikaların ortaya çıkış zamanları ve gelişimlerinin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GİRİŞ

Mide (ventriculus) sindirim kanalının genişlemiş bir bölümü olup üstte özofagus, alt uçta ise duodenum arasında yerleşmiştir. Özofagusdan sonraki genişleme midenin başlangıç kısmıdır ve burası kutan mukoza ile kaplıdır. Midenin bu bölümü pars proventrikularis adını alır. Geri kalan büyük bölümü ise glandüler mukoza ile kaplıdır ve pars glandularis olarak adlandırılır (62, 70). Glanduler özellikteki mide kısmı makroskopik olarak 3 esas bölgeye ayrılır. Bunlar; özofagusa komşu olan kardiya bölgesi, midenin en geniş kısmını oluşturan fundus bölgesi ve duodenuma açılan pilorus bölgesidir (8, 22, 38, 66, 70).

Glanduler mide; tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza katmanlarını içerir. Tunika mukoza katmanı da lamina epiteliyalis, lamina propria, lamina muskularis ve submukoza tabakalarından oluşur (23, 54, 70).

Midenin tüm bölgelerinde lamina propriyada bulunan bezlere mide bezleri denir. Basit ya da dallanmış tubuler yapıdaki mide bezleri, mukoza içinde 1-5 mm. çaplı, uzunluğuna yarıklar oluşturarak yüzeyde foveola gastrika denen çukurluklara açılırlar. Mide bezleri üç grup altında toplanır. Bunlar; kardiya bezleri, fundus bezleri ve pilorus bezleridir (7, 8, 19, 22, 63). Histolojik olarak kardiya ve pilorus bezleri birbirine benzemektedir (8, 38, 58).

Fundus Bezleri:

Fundus bölgesinin lamina propriyası dallanmış tubüler fundus bezleri ile doludur. Bu bezler gruplar oluşturarak foveola gastrikalara açılır (23, 38). Bezler

mukozaya dikey konumdadır ve boyları uzun olduğundan son bölümleri muskularis mukozaya kadar iner (54).

Bir bezde dört bölüm vardır. Genişlemiş kapalı ucu içeren bazal bölümü, uzun korpus bölümü, dar boyun bölümü ve boyun ile foveola gastrikalar arasındaki isthmus bölümüdür (8, 38).

Bezin yukarıda belirtilen bölümlerinde değişik oranda dağılım gösteren dört hücre tipi tanımlanmıştır. Bunlar; 1- müköz boyun hücreleri, 2- prensipal (esas) hücreler, 3- pariyetal (kenar) hücreler, 4- endokrin hücrelerdir (8, 16, 19, 23, 41, 58, 73). Bunların dışında bir de gastrik epitel içerisinde köken hücreleri bulunur (33, 66).

1- Müköz boyun hücreleri:

Bu hücreler bezlerin boyun kısımlarındaki pariyetal hücreler arasında ya tek tek ya da gruplar halinde bulunurlar. Bazen prensipal hücreler arasında da izlenebilirler. Işık mikroskopik olarak prensipal hücreler müköz boyun hücreleri ile karıştırılabilir. Ancak glikozaminoglikanların varlığını ortaya koymak için PAS (periyodik asit-Schiff) ve musikarmin boyama yöntemleri uygulandığında; prensipal hücrelerin zimogen granülleri boya almazken, müköz boyun hücreleri kuvvetli bir şekilde pozitiflik gösterdiğinden kolaylıkla birbirlerinden ayırt edilebilirler. Müköz boyun hücreleri daha büyük olan pariyetal hücreler tarafından basınca uğratıldıklarından bazal bölümleri geniş, apikal bölümleri ise daha dar olarak izlenirler (65). Müköz boyun hücreleri yüzey müköz hücrelerinden şu özellikleri ile ayırt edilebilirler; müköz boyun hücrelerinin granülleri daha iri, yuvarlak yada oval şekilli olup, genellikle nükleus çevresinde veya bazal sitoplazmada lokalize olurlar. Oysa yüzey müköz hücrelerinin

granülleri daha küçük, daha değişken şekilli ve daima hücrelerin apikal sitoplazmalarında yerleşiktir (41, 72). Müköz boyun hücrelerinin sitoplazmaları daha bazofilik olup, yüzey müköz hücrelerinden daha koyu boyanır (16, 24, 35). Bu durum her iki hücrenin salgılarının kimyasal özelliklerinin farklı olmasından ileri gelir. Yüzey müköz hücreleri nötral mukus salgılayan, müköz boyun hücreleri asit mukus salgılar. Bu hücreler asidik mukus glikozaminoglikanlardan zengin olduğu için PAS + musikarmin ile boyanırlar (54). Yüzey müköz hücrelerinin nötral mukuslarının PAS yada musikarmin ile boyandığı da bildirilmiştir (24). Yüzey müköz hücrelerinin salgılarının hem zayıf hem de güçlü asit gruplarını içerdiği, müköz boyun hücrelerinin salgılarının ise nötr karakterde olduğu açıklanmıştır (65, 72). Aynı çalışmalarda yüzey müköz hücrelerinin PAS boyamasıyla müköz boyun hücrelerinden daha güçlü boyandıkları ifade edilmektedir.

Müköz boyun hücrelerinin nükleusları hücrenin bazalinde lokalize olur. Mitokondriyonlardan zengindir ve granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmiştir. Bol miktarda serbest ribozom ve nükleusun üst kısmına yerleşen iyi gelişmiş Golgi kompleksi bulunur. Lateral hücre zarları apikal kenardan bağlantı birimleri ile birbirine tutunmuştur. Yer yer dezmozomlara ve bazal bölgede interdigitasyonlara rastlanır. Bunlar dışında zar düzgündür. Bu hücreler apikal bölümlerinde kısa mikrovilluslar içerirler (35).

2- Prensipal (esas) hücreler:

Prensipal hücreler bezlerin bazal üçte birlik bölümlerinde yerleşir. Bez hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduklarından dolayı esas hücre olarakta isimlendirilirler. Proteolitik bir enzim sentezledikleri için ölümden hemen sonra

parçalanırlar ve bu nedenle tespitleri güçtür. Yaşam süreleri 15-30 gün ya da biraz daha fazladır (54, 73).

Prensipal hücrelerin yapısı pankreasın asiner hücrelerine ya da tükürük bezlerinin seröz hücrelerine benzer (24, 35, 58, 63). Piramit şekili olan hücrenin nükleusu yuvarlaktır ve bazale yerleşir (16, 63, 66, 73). Protein salgılayan hücrelere özgü organeller olan granüllü endoplazma retikulumu ve serbest ribozomlardan zengindir. Sitoplazmanın bazaline yerleşen bu organeller bazofiliktir. Nükleusun altında mitokondriyon, üst kısmında ise çok iyi gelişmiş Golgi kompleksi yer alır. Sitoplazmanın lumene komşu olan apikal bölümünde çok sayıda yuvarlak sekresyon granülleri (zimogen granüller) mevcuttur. Rutin yöntemlerle hazırlanan preparatlarda boya almayan bu tip granüllere Golgi kompleksi çevresinde rastlanır (35, 38, 58). Prensipal hücrelerin küçük zimogen granüllerinin zarları, tipik trilaminar ünit membran yapısındadır. Ancak daha iri granüller 50 A°'dan daha az kalınlıktaki atipik bir zarla sarılmıştır (35). Bu granüller ribozomlar tarafından sentezlenen pepsinin ön maddesi olan pepsinojeni içerirler (7, 73). Luminal hücre yüzeyini sınırlayan membranla, granül membranlarının kaynaşması (membran kırılması ile) sonucunda apikal sitoplazmada toplanan granüllerin içerikleri lumene boşalır. İnaktif olan pepsinojen lumende mide asiti tarafından aktif olan pepsine çevrilir. Bu mekanizma mide bezlerinin kendi kendilerini sindirerek yok etmelerini önler. Pepsin büyük protein moleküllerini küçük peptitlere ayıran güçlü bir proteolitik enzimdir (24, 66, 70, 73).

Prensipal hücrelerin apikal yüzlerinde mikrovilluslar bulunur. Lateral yüzleri oldukça düzgün olup lumen yakınında terminal barlar izlenir. Geri kalan hücre lateral yüzleri boyunca zaman zaman dezmozomlar göze çarpar. Hücrelerin bazal sınırları da düzgündür ve kesintisiz bir bazal lamina üzerine oturmuştur (35).

3- Pariyetal (kenar) hücreler:

Pariyetal hücreler, daha çok mide bezlerinin üst yarımında, müköz boyun hücreleri ile karışık olarak ya tek tek ya da gruplar halinde bulunurlar. Nadiren bezin taban kısımlarında görülürler (18, 38, 55, 60). Bu hücrelerin ışık mikroskopunda ovalden piramidale kadar değişen şekilleri ile diğer hücrelere nazaran daha iri olmaları ve lamina propriyaya doğru şişkinlik yapmaları ile kolayca tanınırlar (54, 63). Sitoplazmaları asidofilik boyalarla kuvvetlice boyanan pariyetal hücreler bol miktarda mitokondriyon içerirler. Nükleusları yuvarlak şekilli olup merkezi bir yerleşim gösterir (8, 28). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde bu hücrelerin en belirgin özelliği, apikal plazma zarında derin invaginasyonlara (intrasellüler kanalcıkların) ve çok sayıda krista tipinde mitokondriyonlara sahip olmasıdır. Salgı granülleri ise görülmemektedir (1, 38, 41, 60).

Kromatinden zengin olan pariyetal hücre nükleusu, çevresini tamamen saran kanalcıklar nedeniyle kenar sitoplazma bölümlerinden izole olarak merkeze yerleşmiştir (1). Bu hücrelerin apikal kısmında ve kanalcıklar üzerinde yüzey alanını arttıran çok sayıda mikrovilluslar bulunur. İntersellüler kanalcıklar bez lumeni ile doğrudan ilişkidir. Hücre içi salgı kanalcıklarının lumenleri çok sıkı bir şekilde yan yana duran mikrovilluslar nedeniyle bazen tıkanabilir. Böyle durumlarda lumen 200 A° genişliğinde görülür. Bazı hücrelerde ise mikrovilluslar daha seyrek ve lumen daha belirgin olarak izlenir (35). Pariyetal hücre mikrovillusları 100 A° kalınlıkta olup, diğer mide epitel hücrelerinin trilaminar ünit membranına benzer bir zarla kuşatılmıştır (64). Bu zar, diğer hücre mikrovilluslarından farklı olarak, pariyetal hücre mikrovilluslarına ait yapısal bir özelliktir (28, 31). Pariyetal hücrelerin lateral ve bazal zarları daha ince bir yapıdadır. Bazal yüzdeki zar hafif bir kıvrım yaparak hücrenin

komşu hücreler ile sıkı bir bağlantı kurmasını sağlarken, lateral hücre yüzeyi böyle bir bağlantı göstermez (31).

Pariyetal hücrelerin sitoplazmasında çoğunlukla hücrenin yaklaşık olarak % 31.5'ini işgal eden çok sayıda mitokondriyon bulunur (31). Bu mitokondriyonlar mide epitel hücrelerinde bulunanlara kıyasla daha büyük ve daha geniş bir iç zar yüzeyine sahiptir. Mitokondriyon kristalları enlemesine yerleşimli ve oldukça fazla sayıda olup, kristallar arasındaki matriks diğer hücre mitokondriyonlarına kıyasla fazlaca yoğundur (28 , 59).

Pariyetal hücrenin az gelişmiş olan Golgi kompleksi hücrenin bazaline, özellikle nükleus arasına ve lateral bölgeye yerleşmiştir. Sitoplazmada bulunan granüllü endoplazma retikulumu tek dizilimli görünümündedir. Bu oluşum bazal ve lateral bölgelerde çok belirgin ve sıklıkla mitokondriyonlarla yakın ilişkidir. Granülsüz endoplazma retikulumu çok iyi gelişmiş olup yaygın bir tubüler sistem oluşturmuştur. Ayrıca sitoplazmada ara sıra lizozom benzeri cisimciklere, lipid damlacıklarına ve bazı multiveziküler cisimciklere rastlanır (60).

Pariyetal hücreler; mide sıvısında bulunan hidroklorik asit, gastrik intrinsik faktör, potasyum klorit ve az miktarda diğer elektrolitleri salgılar (38). Bu hücrelerin sayısı midenin asit üretim kapasitesi ile ilişkilidir. Hidroklorik asit mide asiditesini ayarlamakla beraber aynı zamanda proteinleri parçalayan pepsinin oluşumunda da rol oynar (8, 70). İntrinsik faktör ise B12 vitaminini midede bağlayarak ileumda, enterositler tarafından pinositozla alınmasını sağlar. Bu yüzden intrinsik faktörün yokluğu B12 vitamininin eksikliğine neden olacaktır. Bu durum kırmızı kan hücrelerini oluşturan mekanizmanın bozulması sonucu pernisiyöz anemiye yol açar (8, 38).

Pariyetal hücrelerin salgı aktivitesi farklı mekanizmalarla gelişir. Kolinergik sinir sonlanmaları ile histamin ve polipeptit yapısındaki gastrin, gastrik mukozadan salgılanır ve hidroklorik asit yapımını uyarmada güçlü bir etkiye sahiptir (8).

4- Endokrin hücreler:

Yapılan elektron ve ışık mikroskopik çalışmalarda sıçan, fare, kobay, tavşan, kedi, köpek, domuz ve insanlarda hemen hemen bütün gastrointestinal sistem mukozası boyunca çeşitli endokrin hücre tipleri gösterilmiştir (10, 18, 20, 25, 26, 27).

Farklılaşmamış Hücreler:

İnsan (36), sıçan (12), fare (42) ve köpek (37) mide mukozaları üzerinde yapılan ince yapısal çalışmalarda bezlerin boyun bölgesinde ve foveola gastrikaların derin kısımlarında farklılaşmamış boyun hücreleri olarak adlandırılan değişik bir hücre tipi tanımlanmıştır (60). Farklılaşmamış hücreler alçak prizmatik yada kübik biçimli olup bazal bölümleri apikale kıyasla daha geniştir. Bunlar pariyetal ve müköz boyun hücreleri arasında yerleşmişlerdir (60, 72). Pariyetal ve müköz boyun hücrelerine dezmozom ve terminal barlarla bağlanmışlardır. Bazal hücre zarının düzgün olmasına karşın apikal yüzeyde mikrovilluslar izlenir (36). Nükleus genellikle büyük olup kromatini az yoğunudur ve belirgin bir nükleolus görülür (60). Endoplazma retikulumu iyi gelişmemiştir. Golgi kompleksi nükleus çevresinde yerleşiktir ve sitoplazma ribozom topluluklarından zengindir (12, 36).

Farklılaşmamış hücrelerin yüzey ve müköz boyun hücreleri arasında bir geçiş tipi olduğu bildirilmiştir (72).

Müköz boyun hücrelerinin, prensipal hücrelerin olgunlaşmamış şekilleri oldukları ve bunların bezin gövde kısmına doğru göç ederek farklılaştıkları ileri sürülmüştür (12).

Ergin sıçan midesinde, ara hücrelerin belirli yerleşimleri nedeniyle, prensipal hücrelerin müköz boyun hücrelerinden ya da doğrudan farklılaşmamış ana hücrelerden geliştiği bildirilmiştir (69).

Midenin Embriyolojik Gelişimi:

Primitif bağırsak kanalı, duktus vitellinus ile vitellus kesesine bağlıdır. Bu kesenin ağır olması nedeniyle bağırsak kanalı, bağlantı bölgesinden aşağıya doğru çöküp kıvrılarak bağırsak göbeğini oluşturur (53). Bağırsak göbeğinin kraniale doğru uzayan kısmına ön bağırsak, kaudale doğru uzayan kısmına arka bağırsak adı verilir (53, 61). Orta bağırsak ise vitellüs kanalı veya vitellus sapı yoluyla vitellus kesesi ile ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder (50, 61). Ön bağırsak embriyoda gelişerek farinks, özofagus, mide ve ince bağırsağı şekillendirir. Arka bağırsak ise gelişerek kalın bağırsağı oluşturur (50).

Tübüler sindirim sistemi 3 tabaka gösterir. En iç tabaka endodermden köken alan bir epitel ve mezodermal bağdokudan ibarettir. Epitel tabaka organın parenşimidir. Orta tabaka mezenşimal kökenli çeşitli kas tabakalarından ve büyük çoğunluğu da düz kaslardan oluşan tunika muskularistir. Dış tabaka ise peritonun viseral yaprağından oluşan mezodermal tunika serozadır (50, 53).

İnsanda embriyonal dönemin 4. haftasında ön bağırsağın septum transversum düzeyinde kraniale doğru mekik biçiminde genişlemesi ile mide taslağı oluşur (45, 50, 53, 56, 61). Daha sonraki haftalarda midenin şekli ve pozisyonu, duvarın

değişik bölgelerindeki farklı büyüme hızı ve çevresindeki organların pozisyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu önemli ölçüde farklılaşır (61).

Midenin gelişimi, farklılaşmamış yapıdan ergindeki formuna kadar sıçan ve fare olmak üzere pek çok hayvanda ve insanda çalışılmıştır (2-6, 17, 18, 20, 21, 28, 32, 33, 41, 42, 44, 46, 48, 67-69). Ancak özellikle tavşanlarda mide fundusunun gelişimi üzerine çok az çalışma bulunmaktadır (9, 31).

Mide epitelı insanlarda embriyonal dönemin başlangıcında çok sıralı iken daha sonra tek sıralı prizmatik yapı gösterir. İkinci ayda fundus bezleri şekillenir (56). Primitif bağırsak kanalının etrafında bulunan mezenşim dokusundan ilk önce sirküler, sonra longitudinal tabaka ve son olarak da muskularis mukozadan oluşan mide kasları ortaya çıkar (45, 56). Embriyonal yaşamın 7. haftasında mide taslağı çok küçük olmakla birlikte şekil ve durum bakımından erişkin insan midesine benzer bir hal alır (56).

Fertilizasyondan 4 hafta sonra insanlarda primitif bağırsak kanalının ön bölümünün genişlemesiyle oluşan mide, çok katlı ya da yalancı çok katlı bir epitel ile kaplanır (15, 56). Fertilizasyondan 6-9 hafta sonra insanların mide epitelinde ışınsal tarzda düzenlenmiş çukurcuklar oluşur. Bunlar mide çukurlarının ilk biçimleridir. Başlangıçta çok katlı ya da yalancı çok katlı olan yüzey epitelı gelişim ilerledikçe özellikle 11-17 haftalarda tek sıralı prizmatik ya da küboidal hücre katmanına dönüşür (17). Fertilizasyonun 10-11. haftalarında ilk olarak farklılaşmamış bez hücreleri belirir. Bunlar pariyetal hücrelerin yapısını ve boyanma özelliklerini sergilerler (17, 48, 52). İnsan fetüsündeki genç pariyetal hücreler birkaç mitokondriyon içerirken, intrasellüler sekresyon kanalcıkları ve granülsüz endoplazma retikulumu henüz gözlenemez (17, 52). Bu evrede yüzey epitel hücrelerinin yetişkinlerdekine benzer olduğu ve PAS

pozitif nötr glikozaminoglikanları içerdiği bildirilir. İnsanlarda gebelik süresince prensipal hücrelerin ne zaman ortaya çıktığı tam olarak açıklanamamıştır. Prensipal hücrelerin olgunlaşmamış şekilleri gebeliğin 12-13. haftalarında görülmüş ve bu hücrelerdeki olgunlaşmamış pepsinojen granülleri tam olarak belirlenememiştir. Pepsin enzimi ise kimyasal olarak fetüste gösterilebilmiştir. PAS'la yüzey epitel hücrelerinden farklı şekilde boyanan müköz boyun hücreleri, fertilizasyonu izleyen 11-13. haftalarda belirlenmiştir (17). Gebeliğin 14. haftasında mide mukozasında intrinsik faktörün varlığı gösterilmiştir (37). Fertilizasyonu takiben 17. haftada, tek katlı prizmatik yapıdaki yüzey epiteli apikal mukus granülleri ve bazale yerleşmiş nükleusu ile ayırtedilebilmiştir (48).

Dört aylık fetüsde mide bezleri, kısa gövdeleri ile kesin olarak fark edilebilmiştir. Bu dönemde bez epiteline; ışınal olarak düzenlenmiş farklılaşmamış hücreler, gelişen pariyetal hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücreler yerleşmiştir (15). Gelişen pariyetal hücrelerin mitokondriyonları sayıca oldukça artarken, intrasellüler kanalcıklar ve endoplazma retikulumu da bu dönemde görülmeye başlamıştır. Gelişme ilerledikçe, özellikle 4-5. aylarda bu organellerin sayısı gittikçe artmıştır (17, 52).

Mide bezleri insanlarda gebeliğin 5-6. aylarında dallanma gösterirler. Doğumu takiben midedeki bezlerde; pariyetal hücreleri, müköz boyun hücrelerini ve erişkinlerdekine benzer yapıda PAS pozitif madde içeren yüzey örtü epitel hücrelerini belirlemek mümkündür. Erişkinlerden daha az sayıda olmak üzere pepsin salgılayan prensipal hücreler de mevcuttur. Midenin daha sonraki gelişmesi bezsel bölümün daha olgun prensipal hücrelerinin görülmesi ve duvarının kalınlaşmasıyla ilgilidir. Organın gelişimini etkileyen hormonal ve sinirsel etkenler tam olarak açıklanamamıştır (17).

Embriyonal dönemde insan mide mukozasında görülen epitel farklılaşması (17, 48), embriyonal sıçan mide mukozasındaki farklılaşmaya benzerlik gösterir (8). Sıçan üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda (5, 75), mide fundusunun duvar yapısının fetal dönemin 14. gününden itibaren farklılaşmaya başlayarak epitelinin çok katlı epitelden oluştuğu açıklanmıştır. Bu günde mide blastemik doku ve tunika seroza katmanlarını içerir. Bir çalışmada ise sıçanların fundus epitelinin gebeliğin 15. gününde tek katlı prizmatik, yer yer ise yalancı çok katlı prizmatik bir yapı gösterdiği kaydedilmiştir (55). Gebeliğin 16. gününde primitif foveola gastrika yapıları ilk olarak gözlenmiştir (5). Fareler üzerinde yapılan immunositokimyasal bir çalışmada pepsinojen salgılayan hücreler pepsinojen I (Pg1) ve pepsinojen II olarak adlandırılan iki farklı immunolojik gruba ayrılmıştır. Pg1 hücreleri ilk olarak gebeliğin 16. gününde gözlenmiştir (44). Bunlar primitif prensipal hücre benzeri hücreler olup; fundus bezlerinin gelişimi süresince sürekli mevcuttur (40, 43, 44). Yine sıçan mide fundusu üzerinde yapılan ultrasüruktürel çalışmalarda, fetal dönemin 17. gününde epitel tabakasının 5-6 hücre kalınlığında olduğu, mukoza yüzeyinin düzensiz ve primitif foveola gastrika yapılarını gösterdiği kaydedilmiştir (3, 5). Tavşanlarda gebeliğin 18. gününde gastrik epitelin yer yer çok katlı, bazı bölümlerde ise yalancı çok katlı olduğu bildirilmiştir (31). Bir araştırmacı (49), 19 günlük tavşan fetüsünün mide fundusu mukozasında PAS pozitif granüllere rastlamadığını ifade etmiştir. Gebeliğin 19. gününde sıçanların mide fundusunda farklılaşmamış epitel hücrelerinin, yüzey müköz ve müköz boyun hücrelerine farklılaştığı ileri sürülmüştür (3, 32, 33, 72). Fetal dönemin 19. gününde sıçanlarda ilk olarak, pariyetal hücrelere rastlanıldığı ve bu hücrelerin az sayıda intrasellüler kanalcığı ile mitokondriyonları içerdiği bildirilmiştir. Bu kanalcıkların lumene bakan yüzleri mikrovilluslar ile kaplıdır (32). Sıçanların mide

mukozasında peptik aktivite ilk olarak fetal dönemin 19. gününde tespit edilmiştir (33). Bazı araştırmacılara göre sıçanlarda gebeliğin 19. gününde çok katlı epitel yapısının tek katlı yapıya dönüştüğü, foveola gastrika ve bez yapılarının ise gözlenmeye başladığı ifade edilmiştir (32, 33, 37). Fetal dönemin 20. gününde tek katlı epitel, foveola gastrika ve bez yapısının geliştiği bildirilmiştir (3, 75).

Kimi araştırmalarda sıçanlarda pariyetal hücreler ilk olarak gebeliğin 20. gününde (3, 5), bir başka araştırmada (55) ise 20-21. günlerde ve yine aynı günlerde ilk bez yapıları belirlenmiştir. Gebeliğin 20. gününde glanduler yapının görülmesiyle beraber mitotik aktivitenin de fazlaştığı dikkati çekmiştir (75). Müköz boyun hücreleri ve yüzey müköz hücreleri gebeliğin 20. gününde birbirlerinden kolayca ayırtedilebilmiştir (3, 32, 33). Gebeliğin 20. gününde sıçanlarda prensipal hücrelerin sınırlı sayıda olduğu ve 21. gününde ise primitif köken hücrelerin kaybolduğu bildirilmiştir (33). Tavşanlarda gebeliğin 21. gününde ilk olarak foveola gastrikaları oluşturan hücreler ile yüzey hücrelerinde PAS pozitiflik gösteren birkaç hücreye rastlanmıştır (49). Tavşanlarda gebeliğin 22. gününde çok katlı yassı epitel ve bunların aralarında az sayıda, mitokondriyonları ile dikkat çeken, preoksintik hücreler bulunmuştur. Gebeliğin 23. gününde foveola gastrikalarda ve yüzey epitelinde çok sayıda hücre PAS ile pozitif boyanmıştır. Foveola gastrikaların bazalinde, yarı şeffaf bir sitoplazma içerisine yerleşen, iri nükleusları ve çok sayıdaki mitokondriyonları ile belirlenen pariyetal hücreler tesbit edilmiştir (31, 49). Çoğu araştırmalarda ilk farklılaşan hücrenin pariyetal hücre olduğu açıklanmıştır (5, 17, 32, 48, 52). Bu veriler ve elektron mikroskobik incelemeler, tavşanlarda pariyetal hücrelerin farklılaşmamış mukus içermeyen hücrelerden köken aldıklarını göstermiştir (31). Halbuki prensipal hücreler mukus oluşturma yeteneklerini kaybetmiş olan, kısmen farklılaşmış

hücrelerden meydana gelir ve bu hücreler pepsinojen sentezleme yeteneğindedirler (17, 52). Müköz boyun hücreleri de isthmus bölgesindeki farklılaşmamış hücrelerden köken almaktadır. Müköz boyun hücrelerinin, prensipal hücrelerin olgunlaşmamış şekilleri oldukları ve bunların gelişerek prensipal hücreleri oluşturmak için bezlerin tabanına doğru göç ettikleri kabul edilmektedir (12, 29, 42).

Pariyetal hücreler, tavşanlarda gebeliğin 23. gününden sonra iyice belirginleştiğinden asit sekresyonunun da başladığı ifade edilmiştir. Fetal dönemin 24. gününde tavşan mide fundusunda ilk bez yapıları, lumeni kaplayan tek bir hücre tabakasıyla yuvarlak yapılar halinde gözlenir. Gebeliğin 27. gününde pariyetal hücreler dışında yüzey epiteli ve foveola gastrikaların hemen hemen tüm hücreleri PAS pozitif boyanmış granülleriyle dikkat çekicidir. Gebeliğin 31. gününde pariyetal hücrelerdeki intrasellüler sekret kanalcıkları hemen hemen erginlerdekine benzer yapıdadır (31).

Sıçanlarda olgunlaşmamış pariyetal hücreler, serbest ribozom ve granüllü endoplazma retikulumu içermelerine rağmen, hücreler olgunlaşmalarını tamamladıktan sonra bu organellerini kaybederler (17, 31). Golden hamsterlerinde ise bu hücre tipinin olgunlaşması mitokondriyon sayısındaki artışa, intrasellüler kanalcıklarının gelişimine ve hücre gövdesinin genişlemesine bağlıdır. Bu hücreler piramidal görünümleriyle fundus bezlerine yumru şeklini verir (29).

Sıçanlarda doğumdan sonraki 1. günde fundus mukozasında, tek katlı yüzey epiteli, birkaç adet basit tubuler bez ve yüzey epitelinin oluşturduğu erken foveola gastrika yapıları belirlenmiş olup 10-20. günler arasında bezlerin olgun formuna ulaştığı bildirilmiştir (21).

Postnatal dönemin başlangıcından itibaren pariyetal hücrelerde, gelişimin erken evrelerinde intramitokondriyal granüllerin bulunmadığı tespit edilmiştir (32, 52).

Pariyetal hücrelerde genişleyen intrasellüler kanalcıklar, sayıca artan bol kristal mitokondriyonlar ve oldukça yoğun mikrovilluslar gözlenmiştir (55).

Doğumdan sonraki ilk 10 gün içerisinde sıçanların fundus bölgesinde prensipal hücrelerin sekresyon granülleri değişikliğe uğramıştır. Postnatal dönemin 1-10. günleri arasında prensipal hücrelerin granüllü endoplazma retikulumu henüz iyi gelişmemiştir. Postnatal dönemin 16-17. günlerinde granüllü endoplazma retikulumu sisternaları oluşurken, sekresyon granüllerinin büyüklüğü ve sayısı da olgun prensipal hücredeki durumunu almıştır (21). Gebeliğin 16. günü ile postnatal dönemin 14. günleri arasında prensipal hücrelerin ayırtedilemediği bildirilmiştir (44). Sıçanlar üzerine yapılan bir araştırmada (33), doğum sonrası prensipal hücrelerin çok sayıda sekresyon granülleri içerdiği, ilk 10 gün süresince bunların sayıca azaldığı ve doğumdan sonraki 20-25. günlerde ergindeki yapıyı kazandıkları tespit edilmiştir. Ergin memelilerin fundus bölgesinde pepsinojen üretiminin ise müköz boyun hücreleri ile prensipal hücreler tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir (11, 44, 69).

Bu çalışmada, prenatal ve postnatal dönemlerde tavşan mide fundusunun yüzey ve bez epitelleri, foveola gastrika ile diğer kısımlarının gelişimlerinin ışık ve elektron mikroskopik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, Elazığ Hayvan Hastalıkları ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 20 adet dişi ve 4 adet erkek Yeni Zellanda Albino cinsi yetişkin tavşanlar ile bunların çiftleştirilmesi sonucu elde edilen fetüsleri ve yavruları (24 adet fetüs ve 24 adet yavru) kullanıldı.

Ergin erkek ve dişi tavşanlar ayrı ayrı kafeslerde tutuldu. Gebe bırakılacak olan dişi tavşan, erkek tavşanın kafesine akşam saatlerinde konularak ertesi sabah birbirlerinden ayrıldı. Bu süre gebeliğin başlangıcı olarak kabul edildi. Prenatal dönemin 19, 21, 23, 25, 27 ve 29. günleri ile postnatal dönemin 1, 5, 10, 15, 20, 30. günleri ve ergin dönem olmak üzere toplam 13 grup oluşturuldu.

Gebe tavşanlar kulak veninden verilen sodyum pentotal (10-12 mg / kg) ile uyutularak fetüsleri alındı. Diğer grup için de aynı anestezi yöntemi uygulandı.

Her gruptan ışık mikroskobu için alınan mide fundusunun doku örnekleri % 10'luk formol solüsyonunda 2-3 gün süreyle tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular yıkayıp alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek parafin blokları hazırlandı. Bu bloklardan alınan 5-7 µm kalınlığındaki kesitler hematoksilen-eozin ve üçlü boyama yöntemleriyle ile boyandı (13, 47). Ayrıca glikoproteinler ve bazal membran için PAS (periyodik asit-Schiff), glikozaminoglikanlar ile proteoglikanlar için alcian blue-kernechtrot ve PAS + alcian blue (47), retikulum ve kollagen ipliklerin gösterilmesi için Humason'un gümüş impregnasyonu (34) boyaması uygulandı. Hazırlanan preperatlar Olympus BH-2 araştırma mikroskobunda incelendi. Fotoğraflar Nikon marka araştırma mikroskobunda çekildi.

Elektron mikroskobu için alınan doku örnekleri, 0,1 M kakodilat tamponunda (pH 7,4) hazırlanan % 2,5'lik glutaraldehit - paraformaldehit prefikzatifli içerisinde 24 saat süreyle +4°C'de buzdolabında tespit edildi. Takiben örnekler 0,1 M kakodilat tamponuyla (pH 7,4) 3 saat süreyle yıkandı. Postfiksasyon için dokular 0,1 M kakodilat tamponuyla (pH 7,4) hazırlanmış olan % 2'lik ozmiyum tetroksit tespit solüsyonu içerisinde 2-24 saat süreyle, oda sıcaklığında rotatorda döndürülerek tespit edildi. Aynı tamponla 20 dakikalık yıkama işleminden sonra 30°, 50° ve 70°'lik alkol serilerinde toplam 90 dakika bekletildi. Numuneler 70°'lik alkol içerisinde 1 gece buzdolabında ağzı kapalı olarak bırakıldı. Buzdolabında 2 saat süren uranil asetat boyamasını takiben 90°, 100° alkollerde ve propilen oksitte 1'er saat bekletildi. Dokular Araldit CY 212'den 5ml, Dodocenyl Succinic Anhydride (DDSA)'den 5ml, Benzyldimethylamine (BDMA)'den 0.2 ml ve Dibutyl phthalate (DP)'dan 0,2 ml alınarak taze olarak hazırlanmış ve aynı oranda propilen oksit ile karıştırılmış solüsyon içerisinde 1 gece buzdolabında bırakıldı. Ertesi gün dokular aynı oranlarda taze olarak hazırlanmış araldit karışımında 2 saat süreyle 35°C'de etüvde rotatorda döndürüldü. Kalan araldit ile embedding moldsda bloklama yapıldı. Bloklar 1 gün süreyle sıcaklığı 45°C olan etüvde, bir gün süreyle de 60°C'ye ayarlanan etüvde bekletildi. Bloklar, süre sonunda etüv kapatılarak kapağını açmadan kendi halinde soğumaya bırakıldı. Elektron mikroskop için hazırlanan bloklardan alınan yarı ince kesitler Toluidin blue ile boyanarak Nikon marka araştırma mikroskobunda incelendi. Ultra mikrotomla alınan 300-700 Å° kalınlığındaki ince kesitler ise formvar kaplı bakır-gridler üzerine yerleştirildi. Bu gridler kurşun sitrat ve uranil asetat ile boyandı (30). Hazırlanan gridler EM 9 Carl Zeiss elektron mikroskobunda incelenerek istenilen yerlerden fotoğraflama yapıldı.

Histolojik terimlerin yazımında Nomina Histologica'dan yararlanıldı (51).

4. BULGULAR

Işık Mikroskobik Bulgular

Gebeliğin 19. gününde fundusta lumeni sınırlayan epitelin çok katlı bir yapıda olduğu ve mukoza yüzeyinin düzensiz seyrettiği dikkati çekti (Şekil 1-a). Mukozanın lumene bakan yüzeyi hafif bir şekilde alcian- blue ile boyanırken diğer kısımlarda PAS pozitiflik gözlenmedi. Epitel altındaki bağdokuda bezler mevcut değildi. Tunika muskularisin iç sirküler tabakası düzenli, enlemesine seyirli düz kas katmanından oluşmuştu. Tunika seroza ise ince bir tabaka halinde gözlendi (Şekil 2-b, c).

Gebeliğin 21. gününde epitel tabakasının 2-3 hücre kalınlığında olduğu gözlendi. Mukoza yüzeyi 19.günde olduğu gibi düzensizdi ve bu günden farklı olarak foveola gastrikaları şekillendirecek olan çöküntülerin (invaginasyonların) oluşmaya başladığı dikkati çekti (Şekil 3- çift ok, 4, 5). Lamina epiteliyalis ile arasındaki sınır düzensiz olan lamina propriya, mekik şeklinde farklılaşmamış hücreleri içeriyordu (Şekil 3- tek ok). Kas katmanının daha da kalınlaşarak belirginleştiği; buna karşın submukozanın incelendiği belirlendi (Şekil 4-c).

Gebeliğin 23. gününde çok katlı epitel tabakasının yer yer tek katlı prizmatik yapıya dönüştüğü gözlendi (Şekil 6- tek ok). Bu günde foveola gastrikaları oluşturacak olan epitel invaginasyonları daha derinleşmiş bir görünümde idi (Şekil 7- tek ok). İlk olarak, şekillenmeye başlayan bez taslaklarının lamina propriya içerisine doğru uzamaya başladığı dikkati çekti. Tunika muskularis katmanının iç sirküler ve dış longitudinal katmanı şekillenmişti (Şekil 8- tek ok, c).

Gebeliğin 25. gününde fundus bezlerinin oldukça belirginleştiği ve bağdoku alanlarını doldurmaya başladığı gözlendi (Şekil 9- tek ok). Alcian blue ile mukoza

yüzeyi oldukça zayıf boyandı (Şekil 10- tek ok). Epitel altındaki lamina propriya ve submukoza kalın birer katman halindeydiler. Tunika muskularis oldukça belirgindi ve dış kısmında ince bir seroza katmanını yer almaktaydı (Şekil 9- a, b).

Gebeliğin 27. gününde lumeni sınırlayan epitel tabakasının tamamen tek katlı yapıya dönüştüğü ve bu hücrelerin apikal sitoplazmalarında salgı granüllerinin varlığı dikkati çekti (Şekil 11- a, 12). Foveolaların dip kısımlarında asidik boyalarla kuvvetlice boyanan sitoplazmaları ve iri nükleusları ile pariyetal hücreler (exocrinocytus parietalis) belirgindi. Foveola gastrikaların oldukça derinleştiği ve fundus bezlerinin ise lamina propriya içerisine doğru dallanarak yaygınlaştığı belirlendi (Şekil 11).

Gebeliğin 29. gününde yüzey epiteli tamamen tek katlı prizmatik yapıda olup, mukoza yüzeyi düzensiz ve foveola gastrikaların derinliği ise dikkat çekici idi. Bu dönemde de lamina propriya içerisinde bez yapıları gözlemlendi. Mukoza yüzeyi alcian blue ile kuvvetli pozitif reaksiyon vermekteydi (Şekil 13).

Doğumu takiben mide fundusu duvarı ergindekine oldukça benzer histolojik yapıya sahipti. Doğum sonrası 1. günde epitel tabakasının tek katlı prizmatik yapıda olduğu ve foveola gastrika derinliklerinin ise daha da arttığı saptandı (Şekil 14- tek ok).

Postnatal dönemin 5. gününde mide fundus mukozasının yüzey epitelinde (epitheliocytus superficialis gastricus) önceki gruba göre bir değişiklik görülmemekle birlikte, foveola gastrikaların dip kısmında az sayıda, santral lokalizasyonlu iri nükleusları ve sitoplazmalarındaki salgı granülleriyle dikkati çeken pariyetal hücreler saptandı (Şekil 15- tek ok).

Postnatal dönemin 10. gününde mide fundusunun yüzey epiteli ile bez epitel hücreleri gelişmelerini hemen hemen tamamlamış durumdaydı. Yarı ince kesitlerde, foveolaların dip kısmında ve genellikle bezlerin boyun kısımlarındaki hücrelerin çoğunun sitoplazmasında koyu boyanan küçük salgı granülleri oldukça belirgindi (Şekil 16, 17- tek ok). Yüzey epitelinin apikal bölümünde hafif bir PAS pozitiflik gözlemlendi (Şekil 18). Pariyetal hücrelere bezlerin dip kısımlarında az sayıda rastlandı (Şekil 16- tek ok, 18- tek ok). Bezlerin dip kısımları ise lamina muskularis mukoza tabakasıyla çevrelenmiş durumdaydı (Şekil 18- c).

Postnatal dönemin 15. gününde, fundus mukozasında önceki döneme göre belirgin farklılık bulunmamaktaydı. Yüzey ve bez epiteli aynı yapıda idi. Önceki dönemde tanımlanan salgı granüllerinde ise belirgin bir azalma dikkati çekti (Şekil 19).

Postnatal dönemin 20. gününde fundus mukozası gelişimini tamamlamış ve bir önceki dönemden daha fazla ergindeki mukoza yapısına benzer yapıya sahip durumdaydı. Lumeni döşeyen yüzey müköz hücrelerin özellikle apikal sitoplazma bölümü ve foveolaların dip kısımları ile bezlerin boyun kısımları güçlü PAS pozitivite göstermekteydi. Mukoza yüzeyindeki alcian blue pozitivitesi de oldukça belirgindi (Şekil 20- a, b). Fundus mukozasındaki bezlerin lumenleri oldukça genişlemiş olup, bazal bölümlerinde, prensipal hücrelere (*exocrinocytus principalis*) rastlandı (Şekil 20, 21). Pariyetal hücreler ise bezlerin boyun ve bazal kısımlarında belirgin olarak izlendi. Bezler bazalde lamina muskularis mukoza katmanı ve onun altındaki submukoza ile sınırlandırılmıştı. Sirküler yerleşimli düz kas hücrelerinin oluşturduğu tunika muskularis tabakası iki katman halinde görüldü (Şekil 21).

Postnatal dönemin 30. gününde tavşan mide fundusu tamamen ergindeki histolojik yapıyı kazanmış durumdaydı. Bezler uzun, dallı tubuler yapıda olup, farklı bez hücresi tipleri birbirlerinden ayırt edilebiliyordu (Şekil 22). Bir önceki döneme göre pariyetal hücrelerin sayısının artmış olmasıyla birlikte hücrelerin sitoplazmalarında salgı granüllerine rastlanmadı. Prensipal hücreler de sayıca daha da fazlalaşmıştı (Şekil 23- tek ok, çift ok).

Ergin mide fundusunda bezlerin uzun, basit yada dallanmış tubuler yapıda olduğu ve lumenlerinin oldukça geniş olduğu dikkati çekti. İki üç fundus bezinin aynı foveola gastrikaya ağızlandıkları tesbit edildi. Bu foveolaların dip kısımları ile bezlerin boyun bölgesinde kuvvetli PAS pozitiflik gözlemlendi. Bezlerde lumeni döşeyen müköz boyun (mucocytus cervicalis), pariyetal (exocrinocytus parietalis) ve prensipal (exocrinocytus principalis) hücreler belirgin olarak ayırtedilmekteydi. Korpus glandula lumenlerinde az miktarda salgı materyali gözlemlendi (Şekil 24).

Elektron Mikroskopik Bulgular

Gebeliğin 19. gününde epitel tabakasının farklılaşmamış hücrelerden oluşan çok katlı bir yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Nukleuslarının oldukça iri ve sitoplazmanın önemli bir kısmını işgal ettiği belirlendi. Nukleusta diffuz kromatin dağılımı ve iri bir nükleolus tespit edildi (Şekil 25- a). Sitoplazmanın organel bakımından fakir olduğu saptandı. Şekillenmiş olan organeller ise tam belirginleşmemişti. Sayıca az olan ve kesitlerde yuvarlak şekilli görülen mitokondriyonlar, az sayıda kristalleri ve tam şekillenmemiş mitokondriyal matriksi ile belirgindi. Sitoplazmada az gelişmiş endoplazma retikulumu ve serbest ribozomlar gözlemlendi (Şekil 25).

Gebeliğin 21. gününde de epitel çok katlı olup; kısmen farklılaşmış hücrelerden oluşmaktaydı. Nukleus ve kromatin yapısı hemen hemen 19. günle aynı idi. Nukleus zarında sıklıkla porlara rastlandı (Şekil 26- tek ok). Sitoplazma organellerinde biraz daha belirginleşme vardı. Mitokondriyonların matriksi 19. güne göre daha yoğunlaşmış olup, sitoplazmada dağınık haldeki serbest ribozomlar az sayıda gözlemlendi. Golgi aygıtı şekillenmeye başlamıştı ve endoplazma retikulumu ayırt edilebildi (Şekil 26- c, çift ok). Ayrıca glikojen partikülleri gözlemlenebildi. Aynı dönemde kısmen farklılaşmış ve bölünmekte olan hücrelerde kromozomlar saptandı (Şekil 27- tek ok).

Gebeliğin 23. gününde çok katlı epiteli oluşturan farklılaşmamış epitel hücrelerinin organel yönünden zenginleştikleri ve epitelde yer yer tek katlı bölgelerin de bulunduğu gözlemlendi. Lumene komşu durumdaki hücrelerin apikal yüzlerinde şekillenmekte olan mikrovilluslar mevcuttu ve foveola gastrikalar derinleşmişti (Şekil 28- tek ok, çift ok). Mitokondriyonların genelde oval görünümde olduğu ve sayılarının arttığı gözlemlendi. Granüllü endoplazma retikulumu ve veziküller ile birbirleriyle anastomozlaşan kanalcıklardan oluşan granülsüz endoplazma retikulumu daha da gelişmiş olup; sitoplazmada dağınık olarak yerleşmiş olan ribozomların sayısı artmıştı. Bir kısım hücrelerde ise glikojen partikülleri oldukça boldu (Şekil 28- b). Salgı granülleri hücrenin apikalinde ve hücre membranına yakın olarak yerleşmişti. Oval yada yuvarlak şekilli ve koyu görünüşte olan bu granüller değişik çaplara sahiptiler (Şekil 29- tek ok).

Gebeliğin 25. gününde yüzey epitel hücreleri ve müköz boyun hücreleri birbirlerinden ayırt edilebilmekteydi. Müköz boyun hücrelerinin apikalinde kısa mikrovilluslar, lateral yüzlerinde ise lateral uzantılar belirgindi. Nükleusun iri ve hücrenin bazal yarımına yerleşmiş olduğu dikkati çekti. Diffüz kromatin yapısı ve

nükleus zarının çift katlı ünit membran yapısı belirgin olarak görülmekteydi. Sitoplazma organelden yana oldukça zenginleşmişti. Oval yada yuvarlak olan mitokondriyonlar sitoplazmada dağınık halde ve sayıca fazlaydı. Granüllü endoplazma retikulumu da oldukça gelişmiş ve serbest ribozomların sayısı artmıştı. Paranüklear yerleşimli ve iyi gelişmemiş bir Golgi kompleksi mevcuttu. Sitoplazma içinde kümelenmiş glikojen partikülleri dikkati çekiyordu (Şekil 30- c, tek ok). Yüzey müköz hücrelerindeki daha iri ve daha koyu görünen salgı granülleri, az sayıda olup; apikal yüzdeki hücre membranına yakın olarak yerleşmişti (Şekil 30- b).

Gebeliğin 25. gününde pariyetal hücreler oldukça belirgindi. Bu hücrelerin, iri ve hücrenin merkezinde yerleşmiş olan nükleusları bulunmaktaydı. Mitokondriyonların sayı ve büyüklüklerinin arttığı, kristallarının sıkıca paketlenildiği dikkati çekti. Hücrenin her iki yüzünde de intersellüler sekret kanalcıkları mevcuttu (Şekil 31- b, c). Bu kanallar ve mitokondriyonlar pariyetal hücrelerin tanınmasını sağladı. Sitoplazmada dağılmış olan çok sayıda sitoplazmik vakuole rastlandı. Hücrede serbest ribozomlar gözlenirken, diğer organeller belirgin değildi. Ayrıca yüzey epitelini birbirine bağlayan sitoplazmik çıkıntılardan oluşan lateral uzantılar belirgindi (Şekil 31).

Gebeliğin 27. gününde tek katlı epitel katmanı ve bezler gelişmiş durumdaydı. Lumeni döşeyen yüzey müköz hücreleri bazale itilmiş nükleusları ile kolayca tanındılar. Apikal membranda kısa mikrovilluslar ile membran altında toplanmış ve içerikleri daha da yoğunlaşmış olan salgı granülleri mevcuttu (Şekil 32- a, tek ok). Mitokondriyonlar az sayıda ve matriksleri daha az yoğundu. Gebeliğin bu döneminde yine yüzey müköz hücrelerinde granüllü endoplazma retikulumu ve küçük bir Golgi kompleksi de belirlendi. Glikojen partikülleri azalmış durumdaydı. Hücrenin lateral yüzlerinde ise lateral uzantılar belirgindi (Şekil 32- b).

Aynı dönemde, foveola gastrikalara intrasellüler sekret kanalcıkları aracılığıyla açılan pariyetal hücreler görüldü. Bu kanalcıkları sınırlandıran zarda çok sayıda parmak benzeri çıkıntılar bulunmaktaydı. Hücrenin bazal yüzü geniş, bez lumenine açılan ve hücreler arasına sıkışmış olan apikal kısmı ise daha dardı. Mitokondriyonlar irileşmiş ve sayıları da artmış olup kristalleri belirginleşmişti. Sitoplazmik vakuoller, özellikle hücrenin apikal yarımında yerleşmişti. Granüllü endoplazma retikulumu ve serbest ribozomlar sitoplazma içine dağılmıştı. Bu hücrelerin asit sekresyonuna hazırlandığını söylemek mümkündür (Şekil 33).

Gebeliğin 29. gününde fundus epiteli hemen hemen gelişimini tamamlamış ve hücreler belirginleşmişti. Pariyetal ve yüzey müköz hücreleri, organelleri yönünden 27. güne benzer durumdaydı.

Postnatal dönemin 1. gününde pariyetal hücrelerin nükleuslarının hafif bazale doğru itilmiş ve intrasellüler sekret kanalcıklarının daha da belirginleşmiş olduğu görüldü. Mitokondriyonlar ise dikkat çekici biçimde irileşmişti. Müköz boyun hücrelerinde az sayıda iri salgı granülleri belirgindi (Şekil 34). Aynı günde organel yönünden henüz tam gelişmemiş olan prensipal hücreler, bezlerin bazal bölümlerine yerleşmişti. Ökromatik nükleus, perinükleer kromatin halindeydi. Granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmişti (Şekil 35- a, b).

Postnatal dönemin 5. gününde fundus mukozası örtü epitel hücreleri ile bez hücreleri birbirlerinden ayırt edilebilmekteydi. Oldukça belirgin olarak gözlenen pariyetal hücrelerde mitokondriyonların sayıları artmış ve multiveziküler cisimcikler iyice gelişmiş olarak görülmekteydi (Şekil 36- tek ok, çift ok). Yüzey müköz hücreleri, apikal yüzlerindeki mikrovillusları ile piramidal şekilleri ve daha çok apikal hücre membranı altına yerleşen müköz salgı granülleri ile belirgindi. Bu hücrelerin

sitoplazmaları organelden yana da zengindi. Mitokondriyonların sayısı fazla ve endoplazma retikulumu fazla gelişmiş olmasına karşın, glikojen partiküllerine rastlanmadı (Şekil 37). Müköz boyun hücreleri yüzey müköz hücrelerine benzerdi. Bunların da apikal yüzlerinde mikrovilluslar mevcuttu. Daha iri olan salgı granülleri sitoplazmada dağılmış haldeydi ve nispeten soluk boyanan bu granüllerin ortalarında daha yoğun ve daha koyu boyanmış bölgeler görülmekteydi. Apikal yarımında biriken granülerden dolayı nükleus bazale itilmiş olup; yüzey müköz hücrelerine göre biraz daha oval şekilli idi. Organellerden de yüzey müköz hücresi kadar zengin değildi (Şekil 38).

Postnatal dönemin 10. gününde, pariyetal hücrelerin bir dönemdekine göre organel yönünden daha da zenginleştikleri saptandı. Merkezi yerleşimli nükleus, ortasında yerleşmiş olan belirgin bir nükleolusa sahipti (Şekil 39- tek ok). Hücreler mitokondriyonlardan yana oldukça zengindi. İntrasellüler sekret kanalcıkları oldukça fazla gelişmiş olup; aralarında az sayıda endoplazma retikulumu kesecikleri şekillenmişti (Şekil 39). Foveola gastrikalara açılan yüzey müköz hücreleri iri salgı granülleriyle belirgindi (Şekil 40- a, b).

Aynı dönemde, fundusun lamina propriyasındaki prensipal hücrelerin oluşturduğu korpus glandular gelişimlerini tamamlamış durumdaydı. Granüllü endoplazma retikulumu, diğer organellere göre daha fazla gelişmişti. Bu hücrelere özgü olan zimogen granüller (granulum zymogeni) az sayıda belirginleşmişti. Bazalde yerleşmiş olan nükleuslarda perinükleer lokalizasyonlu bir nükleolus mevcuttu (Şekil 41- a, b, c).

Postnatal dönemin 15. gününde pariyetal hücreler daha da irileşmiş durumdaydı. Oldukça genişlemiş olan intrasellüler sekret kanalcıklarının (canaliculus intracellularis) membranında çok sayıda parmak benzeri çıkıntılar gözlemlendi. Hücrenin bazal yüzünde

yüzey alanını arttıran mikrovilluslar ile iri multiveziküler cisimcikler dikkati çekmekteydi. Müköz boyun hücreleri ve yüzey müköz hücrelerinin organel yönünden zenginleştikleri ve salgı granüllerinin sayılarının arttığı gözlemlendi. Prensipal hücrelerde zimogen granüllerin sayısı artmış ve granüllü endoplazma retikulumu daha da gelişmişti (Şekil 42).

Postnatal dönemin 20. gününde, ergindeki hücrelerin ince yapılarına sahip olan yüzey ve bez hücreleri görüldü. Yüzey müköz hücreleri yanlardan basık ve prizmatik şekilli olup müköz boyun hücrelerine göre daha yüksek boyluydular. Bu hücrelerin nükleusları daha oval şekilliydiler. Yüzey müköz hücrelerinde salgı granülleri daha küçük ve daha yoğun granüller halindeydiler. Müköz boyun hücrelerinin nükleusları daha iri ve bazalde yerleşmişti. Salgı granülleri daha fazla sayıda olup, daha soluk boyanmıştı. Organel yönünden de müköz boyun hücreleri yüzey müköz hücrelerine kıyasla daha zengindi. Hücrede granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmiş olup, çok sayıda iri mitokondriyonlar mevcuttu (Şekil 43, 44).

Pariyetal hücreler bir önceki dönemde saptanan yapısal özelliklere sahiptiler. Sitoplazmanın hemen hemen tamamını mitokondriyonlar ve intrasellüler kanalcıklar doldurmuş durumda idi. Prensipal hücrelerin bu dönemde iyice belirginleştiği görüldü. Piramidal şekilli bu hücrenin nükleusu bazale yerleşmiş durumda ve belirgin bir nükleolusa sahipti. Bu hücrelerin sitoplazmalarında oldukça fazla sayıda ve birbirine paralel dizilmiş granüllü endoplazma retikulumu kesecikleri ile serbest ribozomlar dikkati çekti. Mitokondriyonlar ve Golgi kompleksi oldukça az sayıda gözlemlendi. Prensipal hücrelerin pepsinojen salgılarını içeren zimogen granüllere bu dönemde rastlanılmadı (Şekil 45).

Otuz günlük hayvanlarda fundus ergin hayvanlardaki yapıya sahipti. Yüzey müköz hücreleri, müköz boyun hücreleri ve pariyetal hücreler olgun yapıdaydılar. Yüzey müköz ile müköz boyun hücreleri birbirlerinden, salgı granülleri, nükleusları ve organelleri yönünden ayırt edilebildi (Şekil 46, 47). Pariyetal hücreler, mitokondriyonları, intrasellüler sekret kanalcıklarıyla belirgindiler. Bu hücrelerin yan tarafında prensipal hücrelerin zimogen granülleri toplu bir vaziyette belirlendi (Şekil 48- b).

Ergin mide fundusu, postnatal dönemin 30. günündeki tavşan mide fundusu ile karşılaştırıldığında, özellikle pariyetal hücrelerin fazla bir değişikliğe uğramadığı dikkat çekti. Bu hücrelerin nükleusları merkezde yerleşirken, çok sayıda krista tipindeki mitokondriyonları ve intrasellüler sekret kanalcıkları sitoplazmada dağınık olarak yerleşmişti. Yüzey müköz ve müköz boyun hücrelerinde de ultrasütrüktürel olarak fazlaca bir değişiklik gözlenmedi. Salgı granüllerinin yoğunlukları ile çaplarında az da olsa farklılıklar tespit edildi. Prensipal hücreler, özellikle zimogen granülleri açısından en çok değişikliğe uğrayan hücrelerdi. Bu granüller ergin bez epitel hücrelerinde, oldukça fazla sayıda gözlendi (Şekil 49).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aşar ve ark. (3, 5) sıçan mide fundusu üzerinde yaptıkları ultrasütrüktürel çalışmalarda, gebeliğin 17. gününde epitel tabakasının 5–6 hücre kalınlığında ve mukoza yüzeyinin düzensiz olduğunu bildirmişlerdir. Sıçanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda (5, 75) ise mide fundusunun duvar yapısının fetal dönemin 14. gününden itibaren farklılaşmaya başlayarak; bu dönemde çok katlı epitel, blastemik doku ve tunika seroza katmanlarını tespit edilmiştir. Söz konusu bu duvar yapısı, sıçanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada (2) ise gebeliğin 16–18. günlerinde gözlenmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (31), gebeliğin 18. gününde fundus epitelinin çok katlı ve bazı bölümlerinde ise yalancı çok katlı olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda ise fertilizasyonun 4. haftasında mide epitelinin çok katlı ya da yalancı çok katlı epitel özelliği gösterdiği ifade edilmiştir (15, 56).

Bu çalışmada, tavşanlarda gebeliğin 19. gününde fundus epitelinin çok katlı bir yapıda ve epitel yüzeyinin düzensiz seyrettiği; bağ dokudan oluşan lamina propriya ve submukozanın belirgin olduğu görülmüştür. Tavşanlar üzerine yapılan bir çalışmada (31), gebeliğin 18. günü çalışmanın başlangıcı olarak alınmış ve bu günden itibaren değerlendirme yapılmıştır. Bu araştırmada ise gebeliğin 19. günü çalışmanın başlangıcı kabul edilmiş ve bu günden itibaren fetüsler alınmıştır. Ayrıca çalışmada bulgularımızın, sıçan (2, 3, 5, 75) ve insan (15, 56) embriyosu üzerine yapılan çalışma sonuçlarıyla tam bir uyum sağlamamış olması, kullanılan materyalin farklı oluşuna ve dolayısıyla embriyonal gelişme sürelerinin farklılığına bağlanabilir. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar, lamina epitelialiste ilk şekillenen epitel tabakasının çok katlı oluşuyla tavşan (31), sıçan (2, 3, 5, 75) ve insanlar (15, 56) üzerinde yapılan

çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu dönemde ilk önce tunika muskularisin iç sirküler katmanı ile ince bir seroza katmanı belirlenmiş olup, aynı bulguların varlığından insan mide fundusunda da söz edilmiştir (45, 56).

Helander (32), 16, 17 ve 18 günlük sıçan embriyolarında mide epitelinin primitif köken hücrelerden geliştiğini ve bu hücrelerin güçlü bir bölünme yeteneğine sahip olduklarını bildirmiştir. Bu hücrelerin, farklılaşmamış (indifferensiye) hücrelerin genel yapı niteliklerini sergiledikleri kaydedilmiştir. Helander diğer bir çalışmasında (33), ultrasütrüktürel olarak sıçanlarda gebeliğin 21. gününde farklılaşmanın morfolojik göstergesi olan glikojen partiküllerini yüzey epitel hücrelerinde tespit ettiğini bildirmiştir. Bir başka araştırmada (74) ise aynı tip hücrelere 19-23 günlük tavşan embriyolarında rastlanmıştır. Corpron (12) daha farklı bir yaklaşımla mide bezlerinin bütün hücrelerinin farklılaşmamış hücrelerden köken aldığını öne sürmüştür.

Bu çalışmada gebeliğin 19. gününde epitel hücrelerinin, henüz farklılaşmalarını tamamlamamış hücrelerden oluştuğu ve gebeliğin 21. gününde ise glikojen partiküllerini içeren, kısmen farklılaşmış hücrelerden oluştuğu saptanmıştır. Bu hücrelerde sıklıkla mitotik figürlere de rastlanmıştır. Farklılaşmanın morfolojik göstergelerinden biri olan glikojen partiküllerinin hücrelerde erken dönemde gözlenmesi literatürlerle (33, 74) uyum içerisindedir.

Sıçanlarda foveola gastrikalari oluşturacak olan epitel invaginasyonlarını Aşar ve ark. (5) ilk olarak gebeliğin 16. gününde, Alan (2) gebeliğin 18. gününde, bazı araştırmacılar (32, 33, 37) gebeliğin 19. gününde, diğerleri de (3, 75) gebeliğin 20. gününde kaydetmişlerdir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (49) ise foveola gastrikalara ilk olarak gebeliğin 21. gününde rastlandığı bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada da foveola gastrikaları oluşturacak olan epitel invaginasyonları ilk olarak gebeliğin 21. gününde görülmüştür. Foveola gastrikaların ortaya çıkış dönemlerinin türler arasında farklılık göstermesinin gebelik sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Bu araştırmada elde edilen bulgular Menzies (49)'in bildirimleri ile uyumludur.

Bu çalışmada, gebeliğin 21. gününde fundusun lamina propriyasında mekik şeklinde farklılaşmamış hücreler, gebeliğin 23. gününde de şekillenmekte olan bezler gözlenmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (31) ise bez gelişiminin gebeliğin 24. gününde başladığı saptanmıştır. Sıçanlarda ise bez gelişiminin, bazı çalışmalarda (32, 33, 37) gebeliğin 19. gününde, bir başka çalışmada (5) gebeliğin 20. gününde, diğer bir kısım çalışmalarda (2, 55) ise gebeliğin 20-21. günlerinde başladığı gözlenmiştir. Kammaraad (39) ise bunların aksine, mide bezlerinin ilk olarak doğumdan sonra ortaya çıktığını bildirmiştir. Bu çalışmada, bezlerin şekillenmeye başladığı dönemin diğer çalışmalarda bildirilenlerden farklı olması, çalışılan türlerin gebelik sürelerinin farklı oluşu ile açıklanabilir. Bununla birlikte araştırmada bez taslaklarının, foveola gastrikaların gelişiminden sonra ortaya çıktıklarının belirlenmesi gerek tavşan ve gerekse sıçanlar üzerinde yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Ayrıca tavşanlarda (49) gebeliğin 21. gününde belirlenen yüzey epitel hücrelerindeki PAS pozitiflik, araştırmada da gebeliğin 25. gününde bezlerin boyun kısımlarında gözlenmiştir.

Sıçan (2, 3, 32, 33, 37, 55, 75), insan (48, 52) ve tavşanlar (31) üzerinde yapılan çalışmalarda gebeliğin ilerlemesi ile birlikte mide fundusunda çok katlı epitelin yer yer tek katlı prizmatik yapıya dönüştüğü bildirilmiştir. İnsan embriyosunda mide fundus epitelinin tek katlılığa dönüşümü, gebeliğin 11-17. haftalarında gözlenmiş ve bu

epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında salgı granüllerinin biriktiği ve nükleuslarının bazale yerleşmiş olduğu dikkat çekmiştir (48, 52). Sıçanlarda ise fundus epitelindeki bu yapı değişikliğini bir araştırmacı (55) gebeliğin 15. gününde, bir kısmı (32, 33, 37) gebeliğin 19. gününde, diğer bir kısmı (2, 3, 75) ise gebeliğin 20-21. günlerinde kaydetmişlerdir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada (31), gebeliğin 24. gününde epitelin kısmen tek katlı yapıya dönüşmeye başladığı bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada gebeliğin 23. gününde çok katlı epitelin yer yer tek katlı prizmatik yapıya dönüştüğü ve gebeliğin 27. gününde de tamamen tek katlı prizmatik yapıyı kazanmış olduğu görülmüştür. Bu bulgu tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (31) elde edilen bulguyla uyumludur. Ayrıca epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında salgı granüllerinin belirlenmesi ve hücre nükleuslarının bazalde yerleşmiş olması insanlarda yapılan çalışma sonuçlarıyla (48, 52) benzerliğini göstermektedir.

Sıçanlarda pariyetal hücrelerin ilk olarak ortaya çıktıkları dönem konusunda değişik görüşler ileri sürülmüş (3, 5, 32, 55) olup, bu hücrelerin gebeliğin 19, 20, 21. günlerinde ortaya çıktıkları, duvarları mikrovillus benzeri çıkıntılarla döşenmiş olan az sayıdaki intrasellüler sekret kanalcıkları ve mitokondriyonları ile belirginleştikleri açıklanmıştır. Yine sıçanlar üzerine yapılan ışık mikroskopik bir çalışmada (2) ise bu hücrelere postnatal dönemin 1. gününde rastlanıldığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada pariyetal hücreler gebeliğin 25. gününde, tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (31) ise gebeliğin 23. gününde gözlenmiştir. Bu hücreler gittikçe irileşen ve sayıları artan mitokondriyonları ile tespit edilmiş ve gebeliğin 23. gününden sonra asit sekresyonuna başladıkları bildirilmiştir. Aynı çalışmada gebeliğin 24. gününde bu hücrelerin multiveziküler cisimcikleri içerdiği ve gebeliğin 31. gününde intrasellüler sekret kanalcıklarının ortaya çıktığı kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda

(1, 35, 57) pariyetal hücrelerin interfaz döneminde az sayıda intrasellüler sekret kanalcıklarını içerdikleri ve foveola gastrikalarla direk olarak ilişkilerinin olmadığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmalarda bu hücre tipinin asit sekresyonuna başlayacağı dönemde intrasellüler sekret kanalcıklarının genişlediği, sayılarının arttığı ve lumenlerinin çok sayıda mikrovillus benzeri çıkıntılarla dolu olduğu , ayrıca foveola gastrika ile direk ilişki kurduğu bildirilmiştir.

Araştırmada gebeliğin 27. gününde pariyetal hücrelerin intrasellüler sekret kanalcıklarının genişleyerek lumenlerinin mikrovillus benzeri kıvrımlarla dolması ve foveola gastrikayla ilişki kurması bu hücrenin asit sekresyonuna hazırlandığını doğrulamaktadır.

Sıçanlarda gebeliğin 19. gününde mide fundusundaki farklılaşmamış hücrelerin yüzey müköz ve müköz boyun hücrelerine farklılaştığı ve aynı günde bu hücrelerin tamamen ayırt edilebildiği ifade edilmiştir (3, 32, 33, 72). Yapılan bu çalışmada ise farklılaşmaya başlayan yüzey ve müköz boyun hücreleri gebeliğin 23. gününde belirlenmiştir. Gebeliğin 25. gününde müköz boyun hücreleri ve 27. gününde de her iki hücre tipi birbirinden tamamen ayırt edilebilmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (33), pepsinojen sentez aktivitesi gösteren prensipal hücrelere en erken gebeliğin 20. gününde rastlanılmıştır. Bu çalışmada ise prenatal dönemde prensipal hücrelere rastlanılmamış ancak postnatal dönemin 1. gününde yeni şekillenmeye başladıkları belirlenmiştir. Bu hücrelerin ultrasütrüktürel olarak postnatal dönemin 10. gününde şekillenmelerinin tamamlandığı görülmüş ve ışık mikroskopik olarak da postnatal dönemin 20. gününde tespit edilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada (44) ise prenatal dönemin 16. günü ile postnatal dönemin 14. günleri arasında prensipal hücrelere rastlanmadığı bildirilmiş

ve bu araştırmada da söz konusu hücrelerin daha çok postnatal dönemde görülmüş olması ilgili çalışmaya paralellik göstermiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (72) yüzey müköz hücrelerinin salgı granüllerinin alcian blue ile parlak maviye boyandığı bildirilmiştir. Müköz boyun hücrelerinin PAS ile kuvvetli pozitif boyandığı ve yüzey müköz hücrelerinin ise sadece apikal sitoplazma bölümünün pozitiflik gösterdiği ifade edilmiştir (16).

Araştırmada gebeliğin 29. gününde mukoza yüzeyinin alcian blue ile kuvvetli pozitivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da bu dönemde mukoza yüzeyinin siyalomusinler ve asidik sülfatlı glikozaminoglikanlardan zengin bir örtü ile kaplanmış olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca postnatal dönemde yüzey müköz hücrelerinin apikal sitoplazma bölümleri ile bezlerin boyun kısımlarının güçlü PAS pozitivite sergilemesi de araştırma bulgularının ilgili literatürler ile (16, 72) uyumunu göstermektedir.

İnsan ve sıçanlarda doğumdan sonra bez epitel hücrelerinin ayırt edilebildiği ve bunların sayısında özellikle de prensipal hücrelerin sayısında daha sonraki dönemlerde önemli bir artışın meydana geldiği ve mide duvarının gittikçe kalınlaştığı bildirimleri (17, 21), araştırma bulguları ile paralellik göstermiştir.

Golden hamsterler ve sıçanlar üzerine yapılan ultrasütrüktürel çalışmalarda (29, 55) postnatal dönemde pariyetal hücrelerin olgunlaşmasının, mitokondriyon ve intrasellüler sekret kanalcıklarının genişlemesi ve sayılarının artmasıyla karakterize olduğu bildirilmiştir. Çoğu memelilerin olgunlaşmış pariyetal hücrelerinde de çok sayıda krista tipi mitokondriyonların, intrasellüler sekret kanalcıklarının ve bu kanalcıklardan dolayı merkezi yerleşimli nükleuslarının varlığı tespit edilmiş, salgı granüllerine rastlanmamıştır (1, 31, 38, 60). Bu hücrelerin çok sayıda mitokondriyon içermesi, hücrelerde güçlü metabolik olayların gerçekleştiğini göstermektedir. Bu da

histokimyasal olarak teyit edilmiştir (38, 73). Açıklanan bu bilgiler araştırmada da pariyetal hücrelerin gelişim evrelerindeki bulgular ile benzerlik göstermektedir.

Sıçanlarda yapılan araştırmalarda yüzey müköz hücreleri ve müköz boyun hücrelerindeki sekret granüllerinin sayılarının artması ve içeriklerinin gittikçe yoğunlaşması, hücrelerin fonksiyonel bakımdan geliştiklerinin bir göstergesidir (33, 72). Bu çalışmada da postnatal dönemin başlangıcından itibaren söz konusu hücrelerin salgı granüllerinde gözlenen değişiklikler literatür bilgi ile uyum içerisindedir.

Sıçanlarda prensipal hücreler, postnatal dönemin 16-17. günlerinde oldukça belirgin granüllü endoplazma retikulumu sisternalarına sahiptir. Sekresyon granülleri ise sayı ve büyüklük olarak dikkati çekmektedir (21). Başka bir araştırmacı (33) sıçanlarda doğum sonrası prensipal hücrelerin çok sayıda sekresyon granülü içerdiklerini, ilk 10 gün süresince bunların sayısının azaldığını ve doğumdan sonraki 20-25. günlerde ergindeki yapıyı kazandıklarını açıklamıştır.

Araştırmada doğumdan sonraki 1. günde bu hücrelerde sekresyon granüllerine rastlanılmamış olup; onuncu günde ise az sayıda gözlenmiştir. Postnatal dönemin 20. gününde söz konusu granüllere rastlanmamış; ancak hücrelerde granüllü endoplazma retikulumun iyi geliştiği saptanmıştır. Postnatal dönemin 30. gününde ise bu granüller çok sayıda ve kümeler halinde gözlenmiştir. Araştırmada, prensipal hücrelerin gelişim evreleri hakkında elde edilen bulgular Helander (33)'in bildirimleri ile uyum halindedir.

Sonuç olarak ışık mikroskobunda tavşan mide fundusunun mukoza epiteli prenatal dönemin 19. gününde çok katlı, 21. gününde 2-3 hücre kalınlığında, 23. gününde yer yer tek katlı, 27. gününde ise tamamen tek katlı prizmatik olarak

gözlenmiştir. Prenatal dönemin 21. gününde foveola gastrikalar şekillenmeye başlamakta, 23. gününde bez taslakları şekillenmekte, 25. gününde ise bezlerin gelişmeleri daha da ileri aşamadır. Postnatal dönemin 1. gününden itibaren bez epitel hücreleri ve mide fundus duvarını oluşturan katmanların belirginleştiği ve postnatal dönemin 20. gününden sonra ise fundus duvarının hemen hemen ergindeki yapıyı kazandığı görülmüştür. Elektron mikroskopik olarak gebeliğin 21. gününde hücrelerin farklılaşmaya başlaması, sitoplazmada glikojen partiküllerinin belirmesi ve hücrelerde sıklıkla mitotik figürlerin gözlenmesiyle belirlenmiştir. Gebeliğin 25. gününde yüzey ve müköz boyun hücreleri birbirinden ayırtedilebilmiş ve pariyetal hücrelerde intersellüler sekret kanalcıkları gözlenmiştir. Postnatal dönemin 1. gününde henüz şekillenmeye başlayan prensipal hücreler, bu dönemin 20. gününde organel yönünden özellikle de granüllü endoplazma retikulumu açısından oldukça gelişmiştir. Prenatal dönemin sonuna kadar organel yönünden gelişen yüzey ve bez epitel hücrelerinin, postnatal dönemin 20. gününden itibaren hemen hemen ergindeki yapıya ulaştığı saptanmıştır. Yüzey müköz ve müköz boyun hücrelerinin salgı granüllerinde, prensipal hücrelerin granüllü endoplazma retikulumlarında ve pariyetal hücrelerin mitokondriyonları ile intrasellüler sekret kanalcıklarında sayıca artış kaydedilmiştir.

6. ÖZET

Bu çalışmada 20 adet dişi ve 4 adet erkek Yeni Zellanda Albino cinsi yetişkin tavşanlar ile bunların çiftleştirilmesi sonucu elde edilen fetüsleri ve yavruları kullanıldı. Prenatal dönemin 19, 21, 23, 25, 27, 29. günleri, postnatal dönemin 1, 5, 10, 15, 20, 30. günleri ve ergin dönem olmak üzere toplam 13 grup oluşturuldu. Sodyum pentotal (10-12 mg/kg) verilerek uyutulan tavşanların mide funduslarından alınan doku örnekleri, ışık ve elektron mikroskobik incelemeler için uygun histolojik yöntemlerle bloklandı. Bu bloklardan hazırlanan kesitler ışık ve elektron mikroskobunda incelendi.

Işık mikroskobunda gebeliğin 19. gününde lumeni sınırlayan epitel çok katlıydı ve yer yer invaginasyonlar bulunmaktaydı. Epitel altındaki bağdokusu bezleri içermiyordu. Gebeliğin 21. gününde de mukoza yüzeyi düzensiz ve epitel 2-3 hücre katmanından oluşmaktaydı. Foveola gastrikaların şekillendiği ve bağdokuda mekik şekilli farklılaşmamış hücreler olduğu gözlemlendi. Fetal dönemin 23. gününde çok katlı epitelin yer yer tek katlı özellik kazanmış olduğu ve ilk bez yapılarının şekillendiği görüldü. Gebeliğin 25. gününde bezler oldukça belirginleşmiş ve bağdoku alanlarını doldurmaya başlamıştı. Fetal dönemin 27. gününde epitel tamamen tek katlı prizmatik yapıdaydı. Foveolaların alt kısımlarında iri nükleuslu asidik sitoplazmalı pariyetal hücreler belirgindi. Gebeliğin 29. gününde mukoza yüzeyinin alcian blue ile kuvvetlice boyandığı gözlemlendi. Prenatal dönemde yüzey ile müköz boyun hücreleri birbirlerinden tam olarak ayırt edilemedi ve pensipal hücreler de belirlenemedi. Postnatal dönemin 1. gününden itibaren fundus mukozasındaki gelişmenin devam ederek postnatal dönemin 20. gününde hemen hemen ergindeki yapıyı kazandığı görüldü.

Elektron mikroskobunda gebeliğin 19. gününde epitel tabakasını oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında çok az sayıda endoplazma retikulumu kesecikleri ve serbest ribozomlar saptandı. Fetal dönemin 21. gününde hücre sitoplazmalarında glikojen partiküllerine ve hücrelerde sıklıkla mitotik figürlere rastlanması ile hücrelerin farklılaşmaya başladığı belirlendi. Gebeliğin 25. gününde yüzey epiteli ve müköz boyun hücrelerinde az sayıda salgı granülü ile pariyetal hücrelerde intersellüler sekret kanalcıkları gözlemlendi. Fetal dönemin 27. gününde lumeni döşeyen yüzey müköz hücreler bazale yerleşmiş nükleusları ile belirginlik gösteriyordu. Bu hücrelerde gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu ve küçük bir Golgi aygıtı gözlenmekteydi. Postnatal dönemin 1. gününde organel yönünden henüz gelişmeleri tamamlanmamış olan prensipal hücreler görüldü. Bu günden sonra yüzey müköz hücresi ve müköz boyun hücrelerinin salgı granüllerinde, pariyetal hücrelerin mitokondriyonlarında sayıca artışlar ve prensipal hücrelerin granüllü endoplazma retikulumlarında dikkati çeken gelişmelerin olduğu gözlemlendi. Postnatal dönemin 20. gününde ise hücrelerin hemen hemen ergindeki yapıyı kazandıkları tespit edildi.

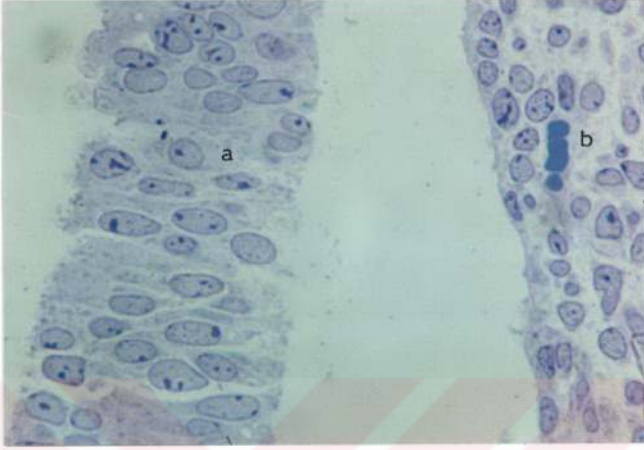
7. SUMMARY

In this study, 20 female and 4 male New Zealand Albino rabbits and their fetuses and newborns were used. Totaly 13 groups were established as 19, 21, 23, 25, 27, 29 days of prenatal period; 1, 5, 10, 15, 20, 30 days of postnatal period and mature. Under general anesthesia (sodium pentothal 10- 12 mg / kg) the rabbits were sacrificed and the tissue samples were taken from fundus of stomach and processed for light and electron microscop in investigations and observed in the light and electron microscope.

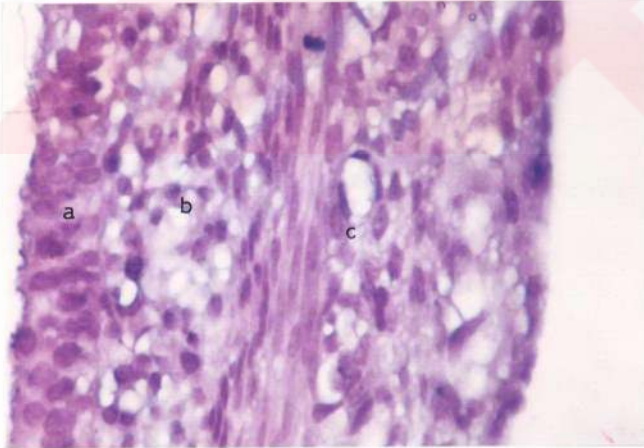
At the 19 th day of prenatal periods, epithelial layer surrounding the lumen displayed stratified structure and surface of mucosa had a rough course. There were not any glands in the connective tissue under epithelium. At the 21st day of prenatal period, mucosal surface was irregular and the epithelium was consisted of 2-3 cell layers. Gastric pits has formed and undifferentiated cells were observed in connective tissue. At the 23rd day of fetal period, stratified epithelia displayed stratified epithelium and primary glands structures were observed. At the 25th day of fetal period the glands were observed clearly in the connective tissue. At the 27th day of fetal period, epithelium showed simple columnar structure. Acidic parietal cells with large nuclei were seen at the bottoms of fundic pits. At the 29th day of fetal period, the surface of mucosa was covered a thin layer which was strongly alcian blue. At the prenatal period, surface mucous and neck mucous cells could not be thoroughly distinguished from one another. In addition, the principal cells were not determined. At the 1st day of postnatal period, fundic mucosa continued its development and at the 20 day it has gained its mature structure.

At the 19th day of period in electron microscope a few endoplasmic reticulum sacs and ribosomes were seen in the cytoplasm of epithelial cells. The cells frequently showed mitotic figures and glycogen droplets were seen in the cytoplasm at the 21st day of fetal period. Secretory granules in the surface epithelial cells, the neck mucous cells and intercellular secretory ducts in the parietal cells were seen at the 25th day of fetal period. The nuclei located basally in the mucous cells surrounding lumen at the 27th day of fetal period. Rough endoplasmic reticulum vesicles and a small Golgi organelles were seen in these cells. At the 1st day of postnatal period, principal cells were distinguished with respect to their organelles. Afterwards, secretory granules in the surface mucous cells and the neck mucous cells, the number of mitochondria in the parietal cells increased and ribosomal endoplasmic reticulum in the principal cells developed and the cells gained the structure as in the mature at the 20 day.

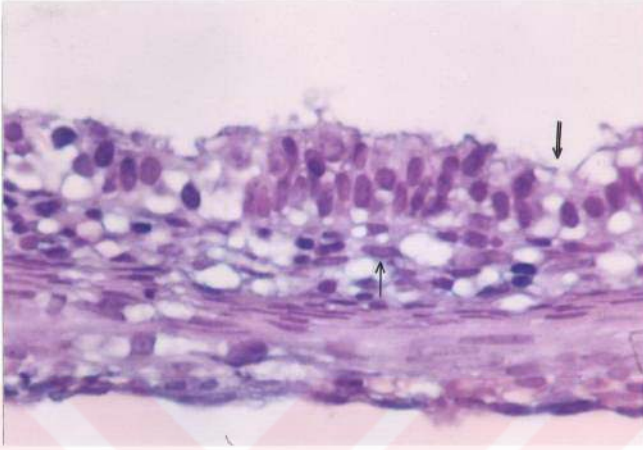
8. ŞEKİLLER



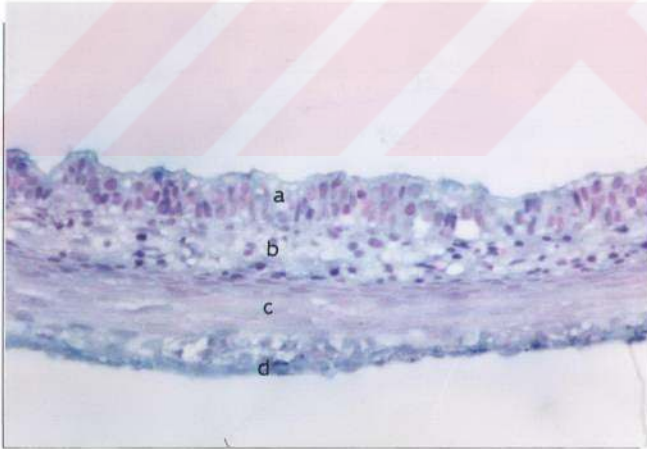
Şekil 1: Gebeliğin 19. gününde mide fundusunun yarı ince kesiti. a) çok katlı epitel b) bağ doku. Toluidin Blue, orijinal büyültme x 200.



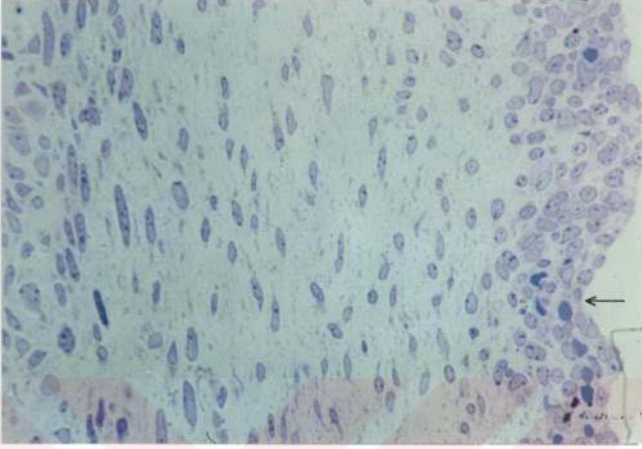
Şekil 2: Gebeliğin 19. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. a) lamina epithelialis b) bağ doku c) tunika muskularis. PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 200.



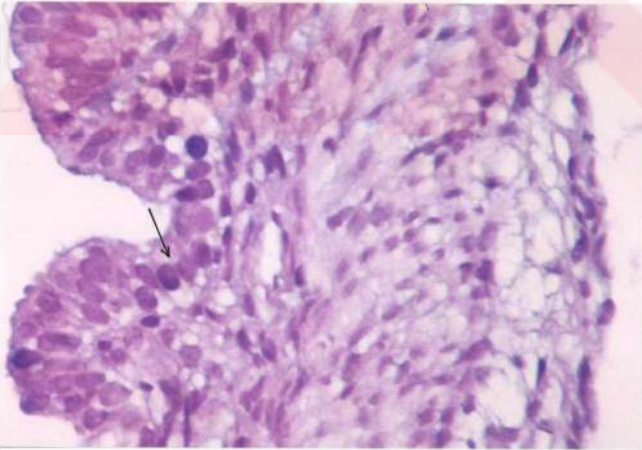
Şekil 3: Gebeliğin 21. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. Foveola gastrika (çift ok), farklılaşmamış hücre (tek ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 200.



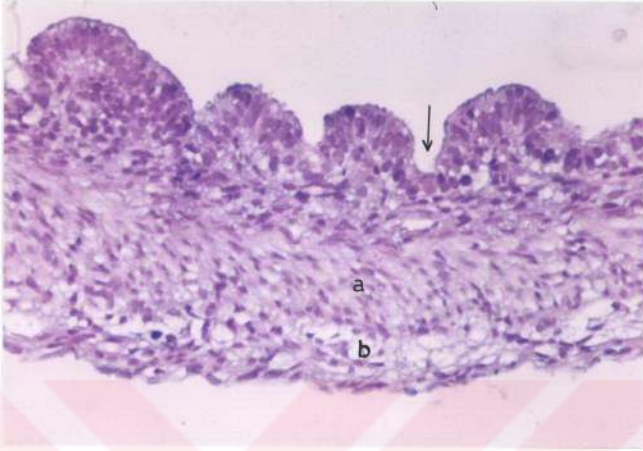
Şekil 4: Gebeliğin 21. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. a) lamina epithelialis b) lamina propria c) tunika muscularis d) tunika serosa. Üçlü boyama, orijinal büyültme x 100.



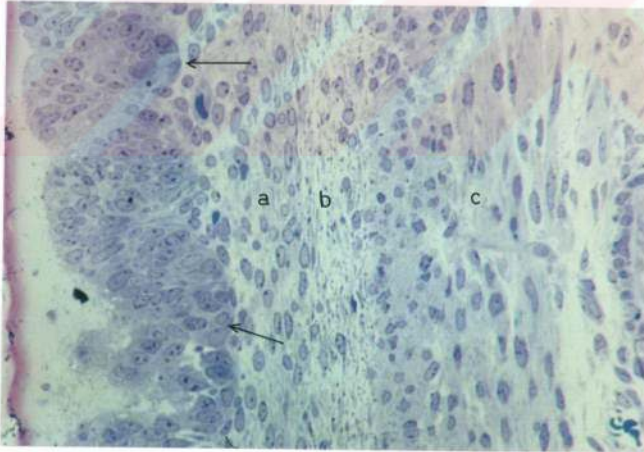
Şekil 5: Gebeliğin 21. gününde mide fundusunun yarı ince kesiti. Foveola gastrika (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 100.



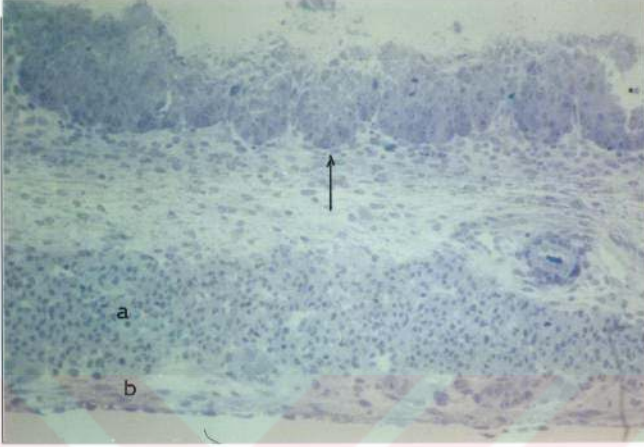
Şekil 6: Gebeliğin 23. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. Tek katlı prizmatik epitel (ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 200.



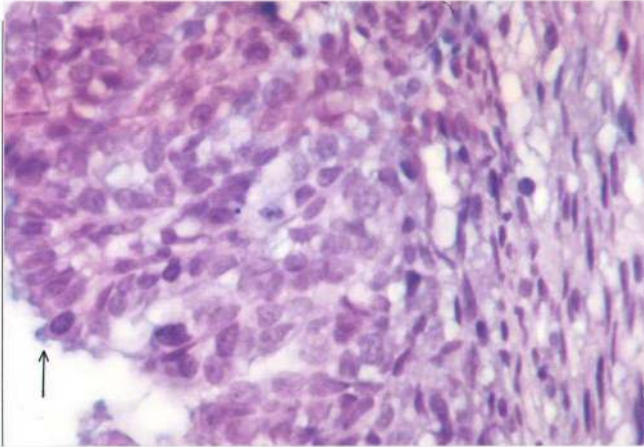
Şekil 7: Gebeliğin 23. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. a) tunika muskularisin iç sirküler katı b) dış longitudinal katı. Belirgin foveola gastrika (ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyütme x 100.



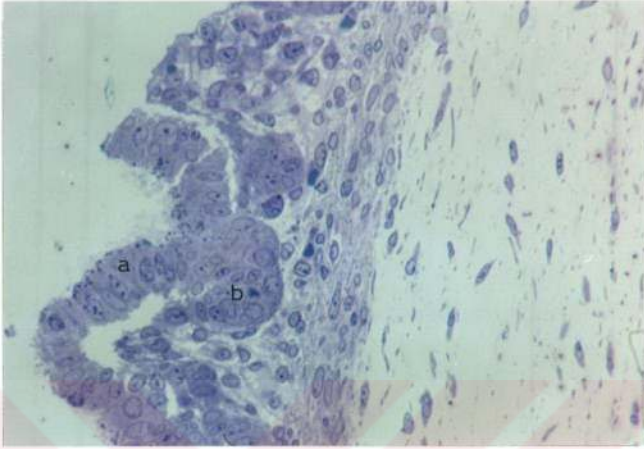
Şekil 8: Gebeliğin 23. gününde mide fundusunun yarı ince kesiti. a) lamina propriya b) submukoza c) tunika muskularis. İlk şekillenen bez yapıları (ok). Toluidin Blue, orijinal büyütme x 100.



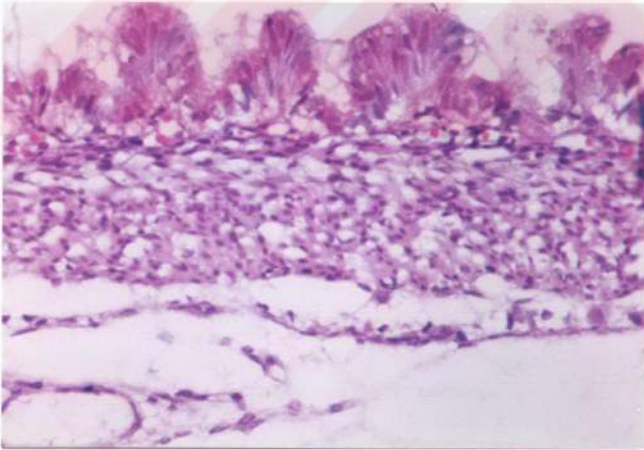
Şekil 9: Gebeliğin 25. gününde mide fundusunun yarı ince kesiti. a) Tunika muskularisin iç sirküler katı b) dış longitudinal katı. Gelişmiş bez yapıları (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 50.



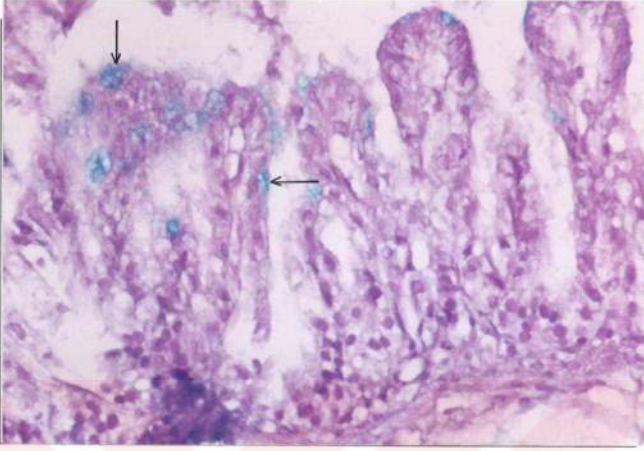
Şekil 10: Gebeliğin 25. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. Alcian blue pozitiflik gösteren yüzey epiteli (ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 200.



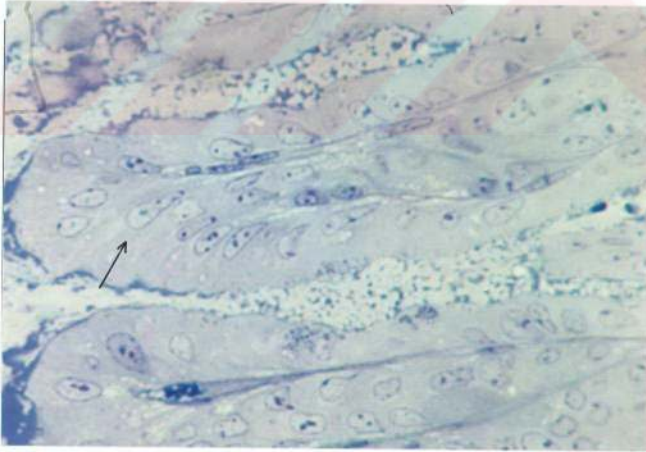
Şekil 11: Gebeliğin 27. gününde mide fundusunun yarı ince kesiti. a) tek katlı prizmatik epitel katmanını b) bez yapısı. Toluidin Blue, orijinal büyütme x 100.



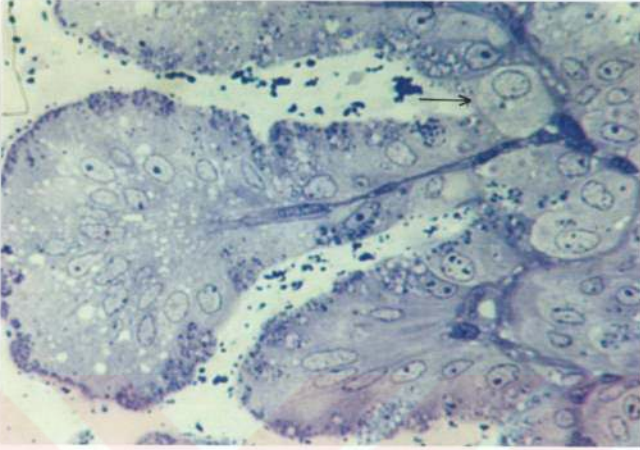
Şekil 12: Gebeliğin 27. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. H.E., orijinal büyütme x 50.



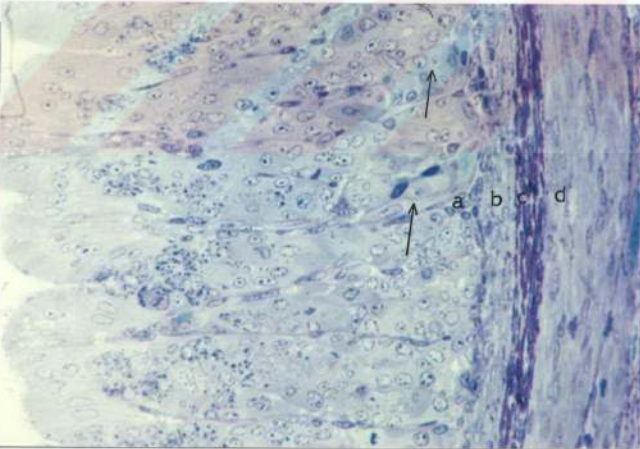
Şekil 13: Gebeliğin 29. gününde mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. Alcian blue pozitiflik gösteren yüzey epitel hücreleri (ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 100.



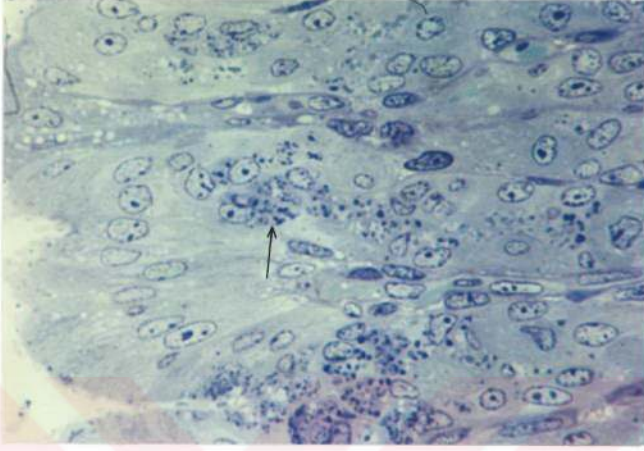
Şekil 14: Postnatal 1 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. Tek katlı prizmatik epitel katmanı (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 200.



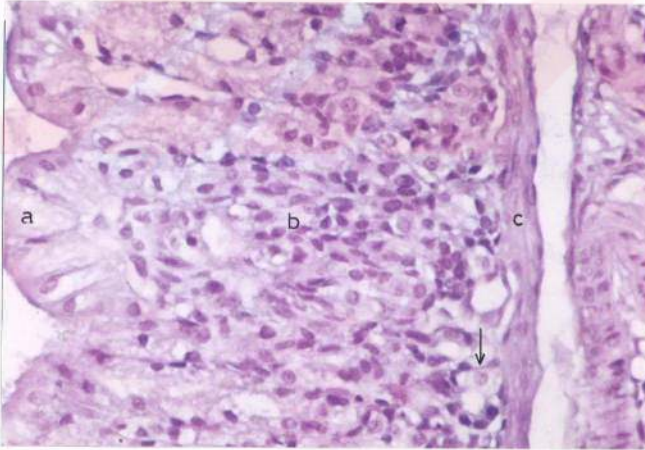
Şekil 15: Postnatal 5 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. Parietal hücre (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 200.



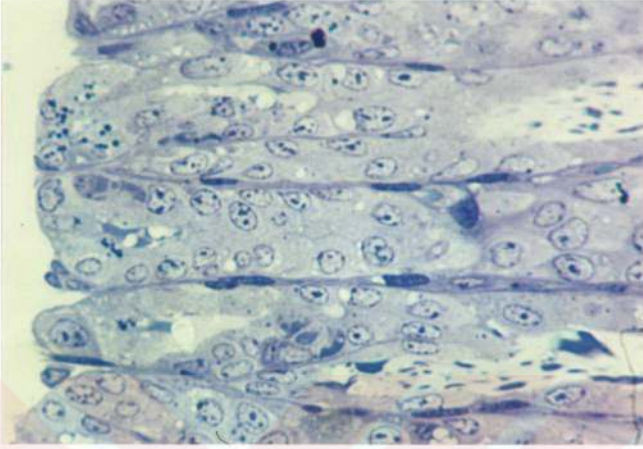
Şekil 16: Postnatal 10 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. a) lamina propriya b) lamina muskularis c) submukoza d) tunika muskularis. Parietal hücreler (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 100.



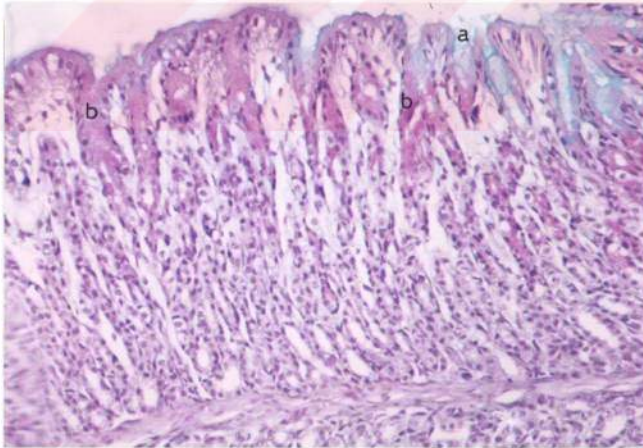
Şekil 17: Postnatal 10 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. Salgı granülleri (ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 200.



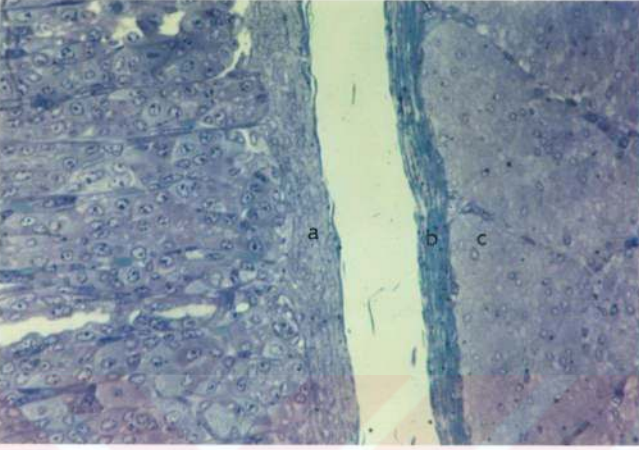
Şekil 18: Postnatal 10 günlük mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. a) lamina epithelialis b) lamina propriya c) lamina muskularis. Parietal hücre (ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 100.



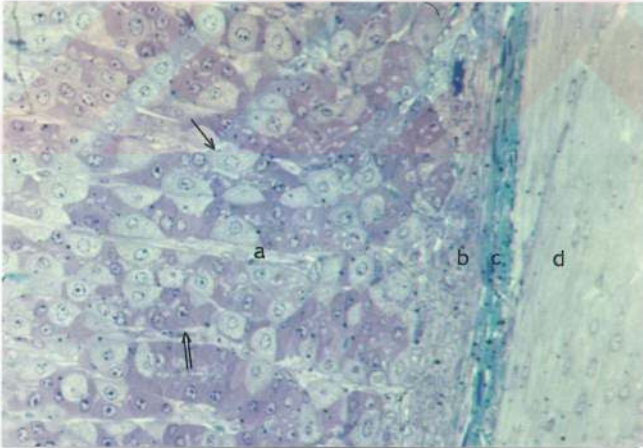
Şekil 19: Postnatal 15 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. Foveola gastrika ve bez epitel hücrelerinin genel görünümü. Toluidin Blue, orijinal büyültme x 200.



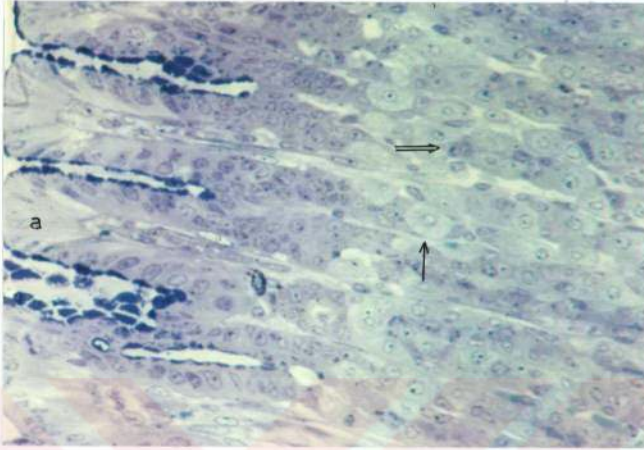
Şekil 20: Postnatal 20 günlük mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. a) Alcian blue pozitif yüzeyler b) PAS pozitif alanlar. PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 50.



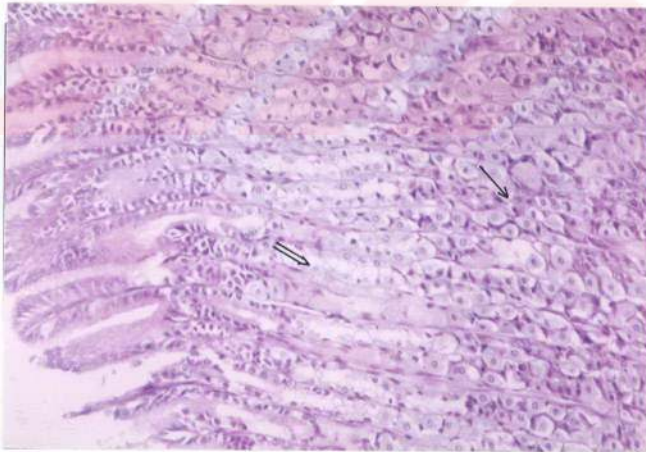
Şekil 21: Postnatal 20 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. a) lamina muskularis b) submukoza c) tunika muskularis. Toluidin Blue, orijinal büyültme x 100.



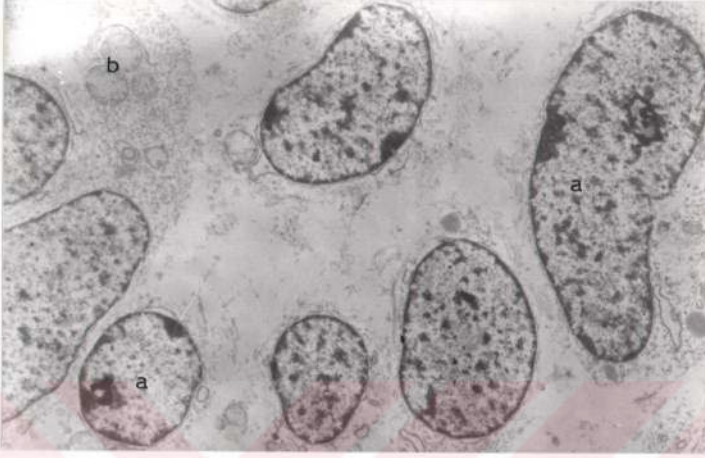
Şekil 22: Postnatal 30 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. a) lamina propriya b) lamina muskularis c) submukoza d) tunika muskularis. Parietal hücre (tek ok), prensipal hücre (çift ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 100.



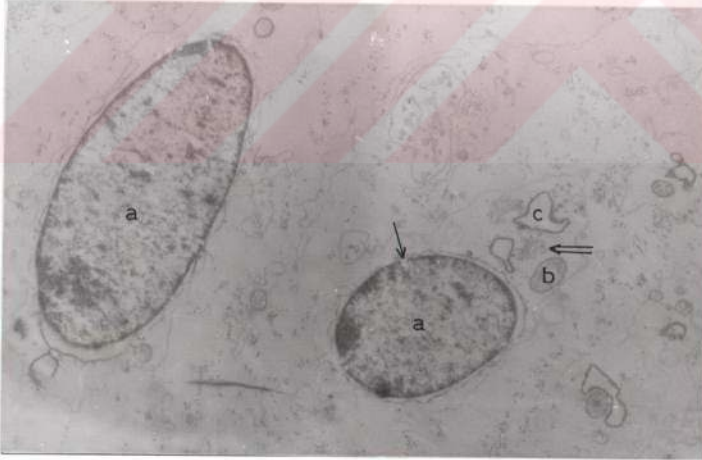
Şekil 23: Postnatal 30 günlük mide fundusunun yarı ince kesiti. a) lamina epiteliyalis. Pariyetal hücre (tek ok), prensipal hücre (çift ok). Toluidin Blue, orijinal büyültme x 100.



Şekil 24: Ergin mide fundusunun ışık mikroskopik görünümü. Prensipal hücre (tek ok), müköz boyun hücresi (çift ok). PAS + Alcian Blue, orijinal büyültme x 50.



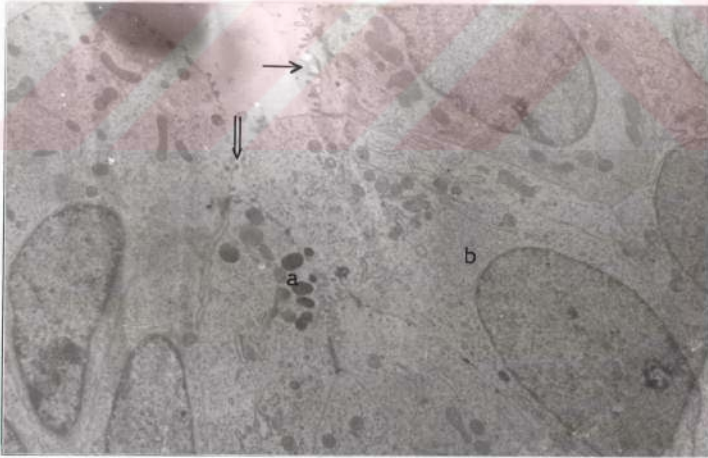
Şekil 25: Prenatal 19 günlük mide fundusunun elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) mitokondriyon. Orijinal büyültme x 3000.



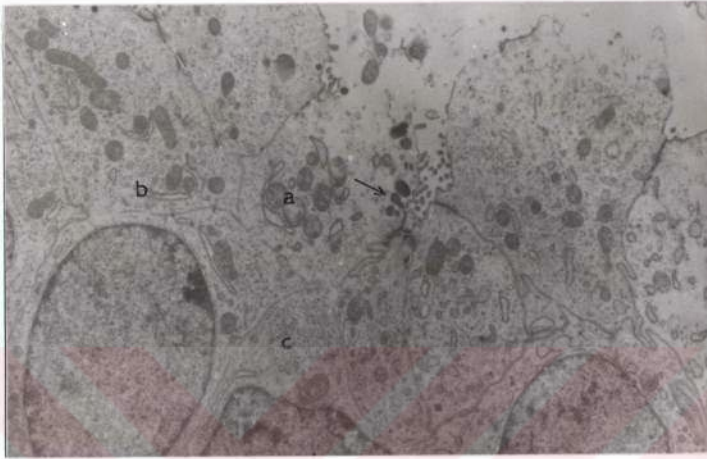
Şekil 26: Prenatal 21 günlük mide fundusunun elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) mitokondriyon c) endoplazma retikulumu. Nükleer por (tek ok), golgi aygıtı (çift ok). Orijinal büyültme x 4400.



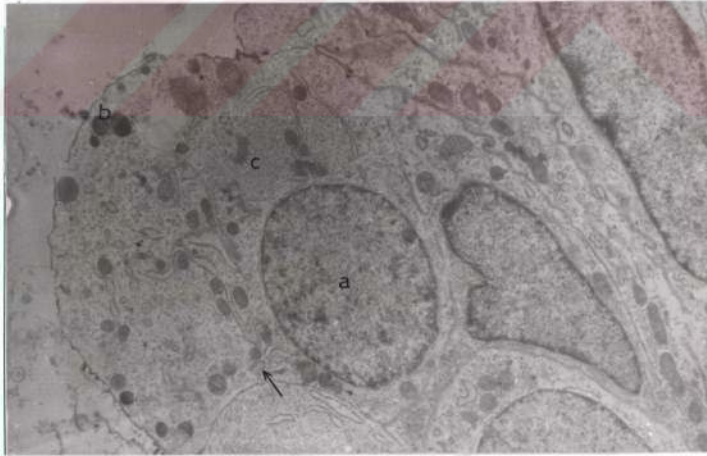
Şekil 27: Prenatal 21 günlük mide fundusunun elektron mikroskopik yapısı. Mitoz bölünme geçiren kromozomlar (ok). Orijinal büyültme x 4400.



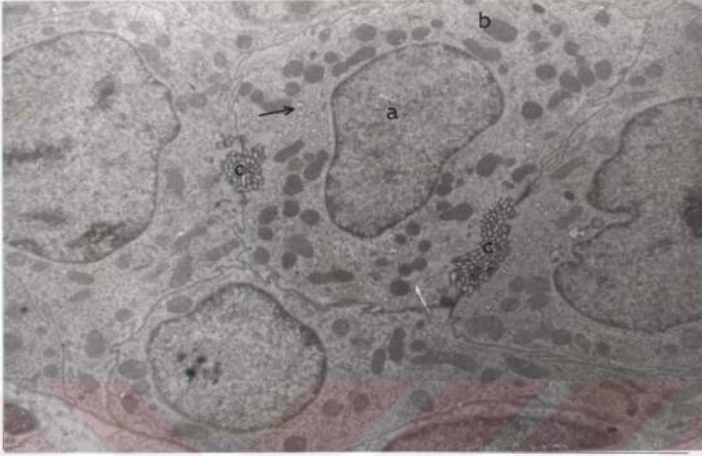
Şekil 28: Prenatal 23 günlük mide fundusunun elektron mikroskopik yapısı. a) salgı granülleri b) glikojen partikülleri. Yeni şekillenen mikrovilluslar (tek ok), foveola gastrica (çift ok). Orijinal büyültme x 3000.



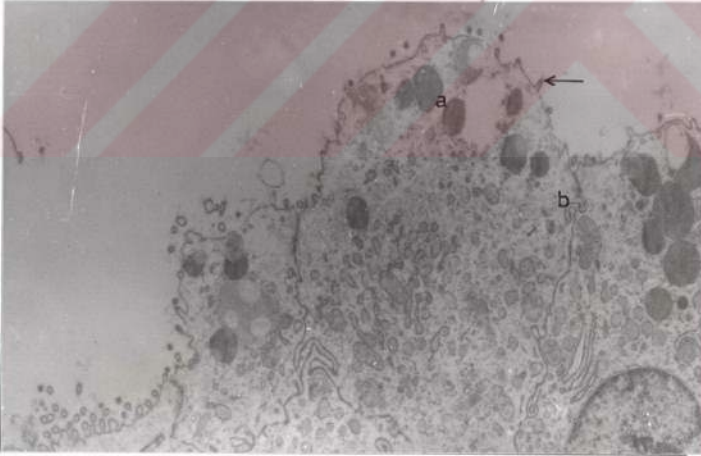
Şekil 29: Prenatal 23 günlük mide fundusunun elektron mikroskopik yapısı. a) mitokondriyon b) granüllü endoplazma retikulumu c) glikojen partikülleri. Salgı granülleri (ok). Orijinal büyültme x 4400.



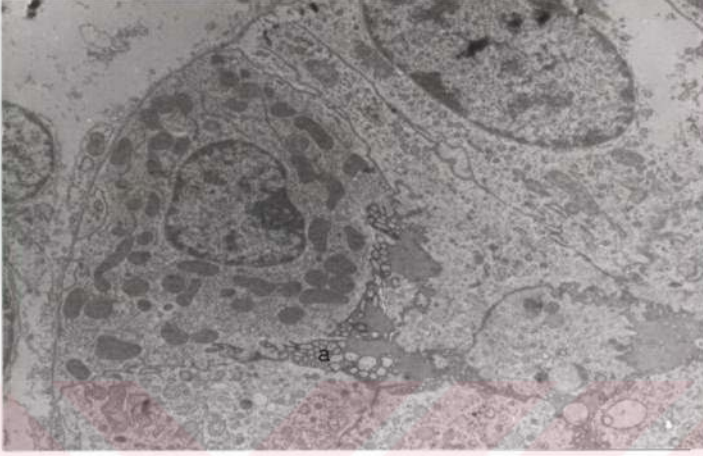
Şekil 30: Prenatal 25 günlük mide fundusunda muköz boyun hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) salgı granülü c) glikojen partikülleri. İyi gelişmemiş golgi kompleksi (ok). Orijinal büyültme x 3000.



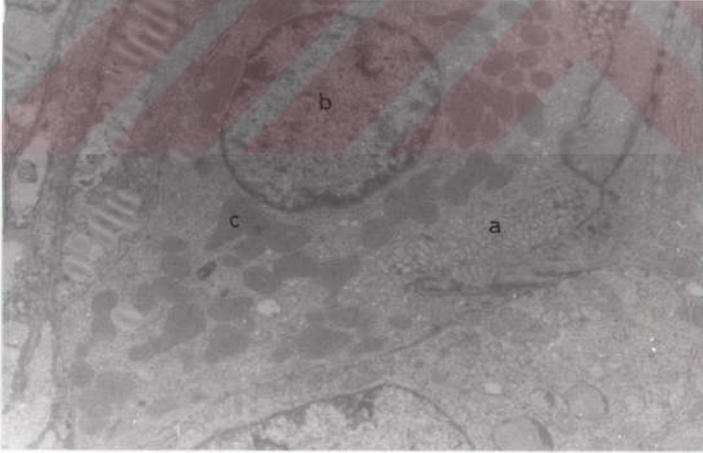
Şekil 31: Prenatal 25 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) mitokondriyon c) intercellüler sekret kanalcığı. Sitoplazmik vakuol (ok). Orijinal büyültme x 3000.



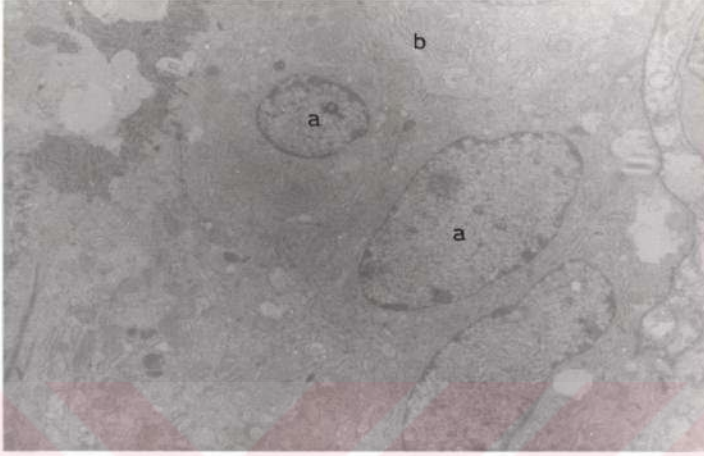
Şekil 32: Prenatal 27 günlük mide fundusunda yüzey müköz hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) salgı granülleri b) lateral uzantılar. Kısa mikrovillustar (ok). Orijinal büyültme x 4400.



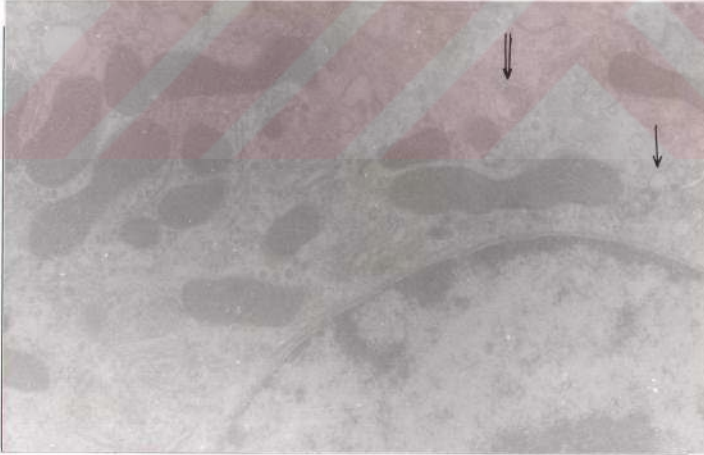
Şekil 33: Prenatal 27 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) intrasellüler sekret kanalcığı. Orijinal büyültme x 3000.



Şekil 34: Postnatal 1 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) intrasellüler sekret kanalcığı b) nükleus c) mitokondriyon. Orijinal büyültme x 4400.



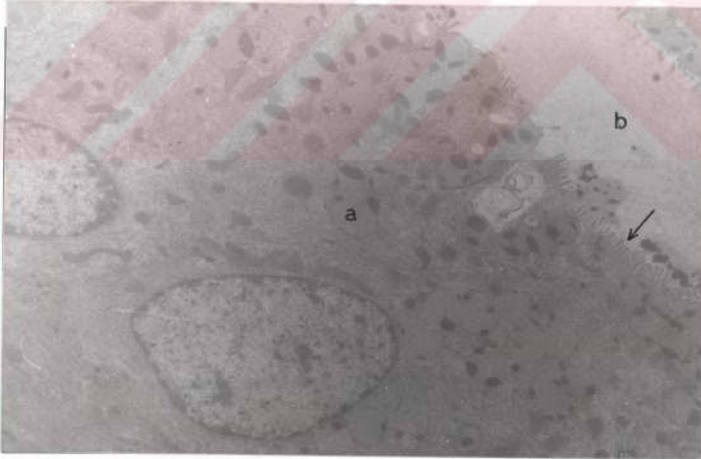
Şekil 35: Postnatal 1 günlük mide fundusunda prensipal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) granüllü endoplazma retikulumu. Orijinal büyültme x 3000.



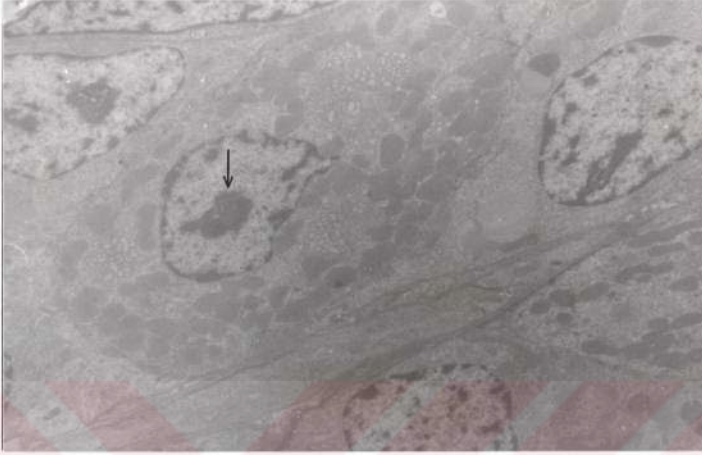
Şekil 36: Postnatal 5 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. Sitoplazmik vakuol (tek ok), multiveziküler cisim (çift ok). Orijinal büyültme x 12000.



Şekil 37: Postnatal 5 günlük mide fundusunda yüzey müköz hücrenin elektron mikroskopik yapısı. Salgı granülleri (tek ok). Mikrovilluslar (çift ok). Orijinal büyültme x 3000.



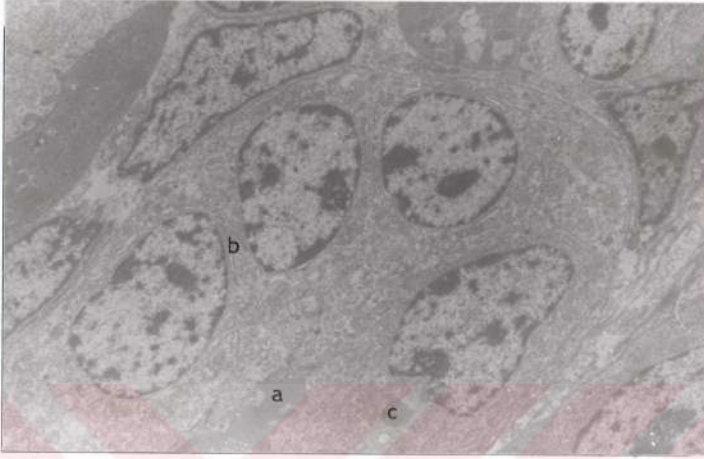
Şekil 38: Postnatal 5 günlük mide fundusunda müköz boyun hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) salgı granülleri b) foveola gastrika. Mikrovilluslar (ok). Orijinal büyültme x 3000.



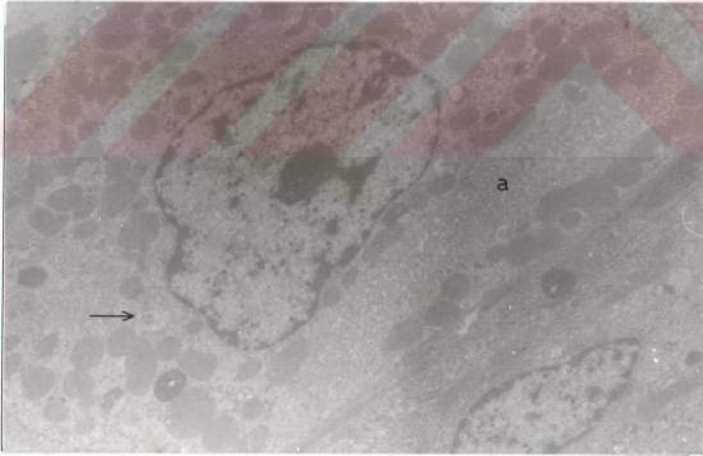
Şekil 39: Postnatal 10 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. Nükleolus (ok). Orijinal büyültme x 3000.



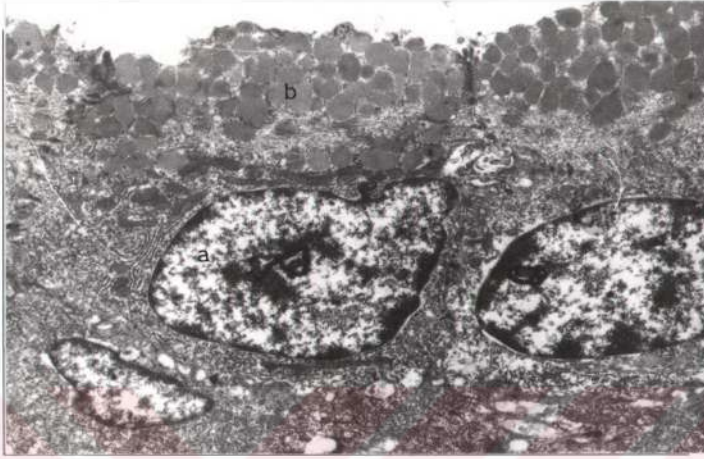
Şekil 40: Postnatal 10 günlük mide fundusunda yüzey muköz hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) salgı granülü b) foveola gastrika. Orijinal büyültme x 3000.



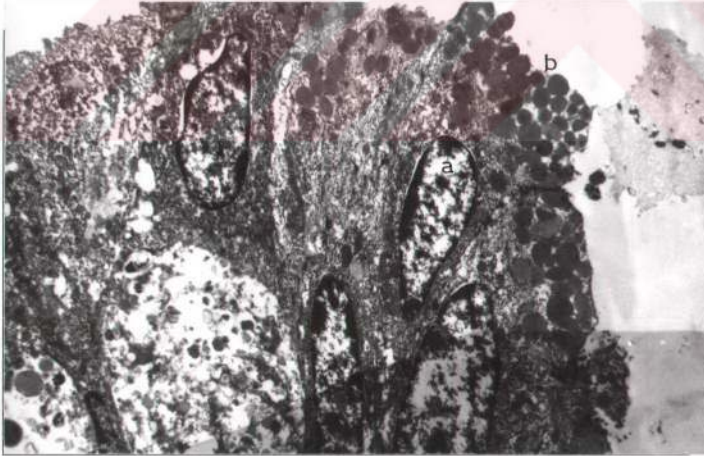
Şekil 41: Postnatal 10 günlük mide fundusunda prensipal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) bez lumeni b) granüllü endoplazma retikulumu c) zimogen granül. Orijinal büyültme x 3000.



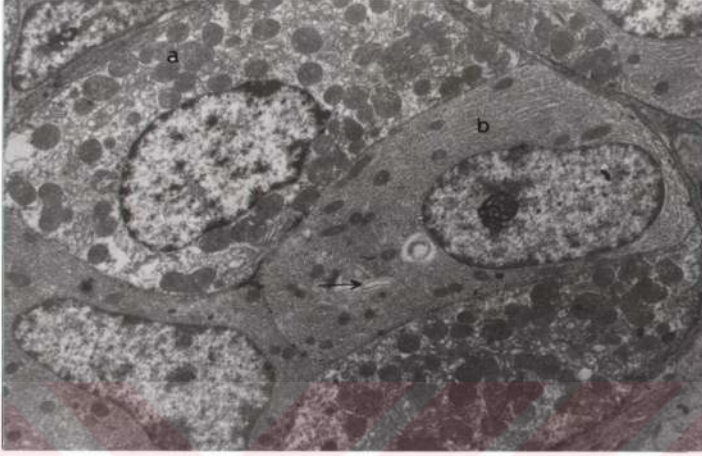
Şekil 42: Postnatal 15 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) genişlemiş intrasellüler sekret kanalcığı. Multiveziküler cisimcik (ok). Orijinal büyültme x 4400.



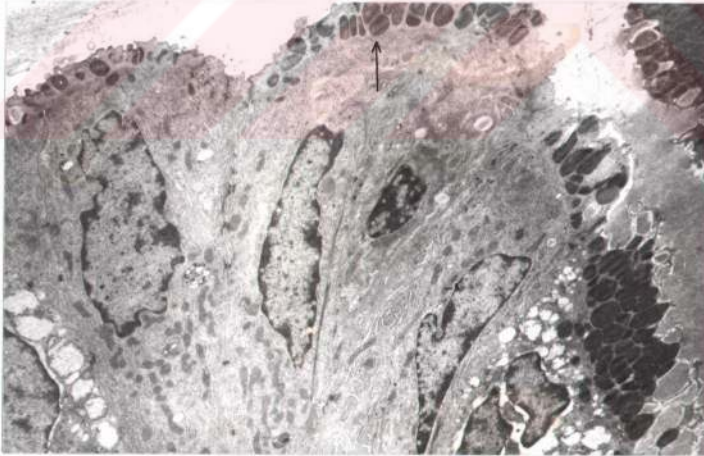
Şekil 43: Postnatal 20 günlük mide fundusunda müköz boyun hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) salgı granülleri. Orijinal büyültme x 4400.



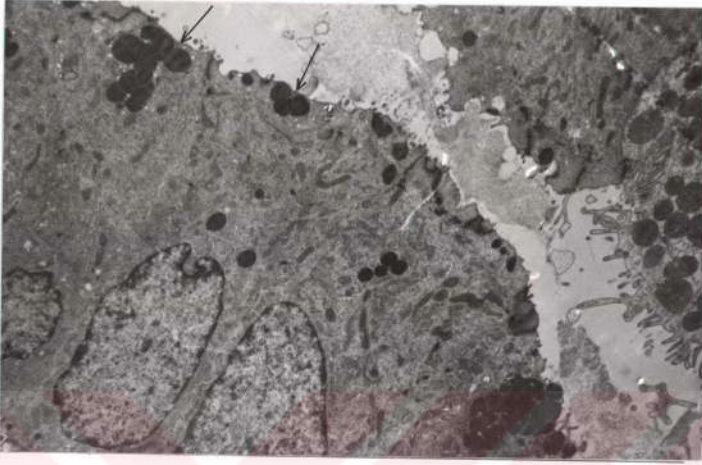
Şekil 44: Postnatal 20 günlük mide fundusunda yüzey müköz hücresinin elektron mikroskopik yapısı. a) nükleus b) salgı granülleri. Orijinal büyültme x 3000.



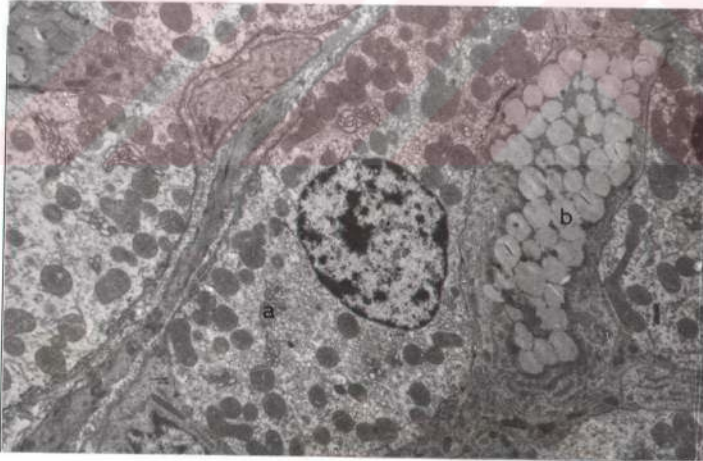
Şekil 45: Postnatal 20 günlük mide fundusunda pariyetal ve prensipal hücrelerin elektron mikroskopik yapısı. a) mitokondriyon b) granüllü endoplazma retikulumu. Golgi aygıtı (ok). Orijinal büyültme x 3000.



Şekil 46: Postnatal 30 günlük mide fundusunda yüzey müköz hücresinin elektron mikroskopik yapısı. Salgı granülleri (ok). Orijinal büyültme x 3000.



Şekil 47: Postnatal 30 günlük mide fundusunda müköz boyun hücresinin elektron mikroskopik yapısı. Salgı granülleri (ok). Orijinal büyültme x 3000.



Şekil 48: Postnatal 30 günlük mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı. a) intrasellüler sekret kanalcığı b) zimogen granüller kümesi. Orijinal büyültme x 3000.



Şekil 49: Ergin mide fundusunda pariyetal hücrenin elektron mikroskopik yapısı.
a) intrasellüler sekret kanalcıkları, b) mitokondriyon. Orijinal büyültme x 3000.

9. KAYNAKLAR

1. Adkins, R. B., Ende, N., Gobbel, W.G. (1967). A Correlation of Parietal Cell Activity with Ultrastructural Alteration. *Amer. J. of Surgery*. 62, 1059-1069.
2. Alan, G. (1989). Fötal, Süt Emme ve Ergenlik Dönemlerindeki Sıçanlarda Mide Mukozasının Örtü ve Bez Epitellerinin Işık Mikroskop Düzeyinde Çeşitli Histokimyasal Yöntemlerle Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
3. Aşar, M., Kocamaz, E., Demir, N., Üstünel, İ. (1994). Embriyonal Sıçan Midesi Fundusunda Yüzey Epiteli ve Muköz Boyun Hücrelerinin Ultrastrüktürel Yapısı. *SBAD*, 5 (12), 135-146.
4. Aşar, M., Kocamaz, E., Demir, N., Üstünel, İ. (1994). Embriyonal Sıçan Midesi Pilorunda Yüzey ve Bez Epiteli Hücrelerinin Ultrastrüktürel Yapısı. *T.C.D.D. Hastaneleri Tıp Bülteni*, 1, 1-8.
5. Aşar, M., Kocamaz, E., Demir, N., Üstünel, İ., Demir, R. (1995). A Histological and Morphometrical Study on the Changes of the Fundic Wall of Rat Stomach in Prenatal Period. *Tr. J. of Zoology*, 19, 285-290.
6. Aşar, M., Kocamaz, E., Demir, N., Üstünel, İ. (1996). Light- and Electron-Microscopic Studies on the Development of the Cardiac Region of Stomach in Prenatal Rats. *Turk. J. Med. Res.*, 14 (2), 48-53.
7. Bacha, W.J., Wood, Jr.L.M. (1990). Digestive System. 111-130. *Color Atlas of Veterinary Histology*. Printed in Hong Kong.
8. Banks, W.J. (1993). Comparative Organology 338-345. *Applied Veterinary Histology*. By Mosby-Year Book, Inc. USA.
9. Bernadac, A., Moreau, H., Verger, R. (1991). Gastric Lipase and Pepsinogen during the Ontogenesis of Rabbit Gastric Glands. *European J. of Cell Biology*. 55, 149-157.
10. Capella, C., Vassallo, G., Solcia, E. (1971). Light and Electron Microscopic Identification of the Histamine- Storing Argyrophil (ECL) Cell in Murine Stomach and of Its Equivalent in Other Mammals. *Z. Zellforsch.* 118, 68-84.
11. Cornaggia, M., Capella, C., Riva, C., Finzi, G., Solcia, E. (1986). Electron Immunocytochemical Localization of Pepsinogen-1 (Pg I) in Chief Cells, Mucous Neck Cells and Transitional Mucous Neck / Chief Cells of the Human Fundic Mucosa. *Histochemistry*. 85, 5-11.
12. Corpron, R. E. (1966). Ultrastructure of the Gastric Mucosa in Normal and Hypophysectomized Rats. *Amer. J. Anat.* 118, 53-90.

13. Crossmon, G., (1937). Modification of Mallory's Connective Tissue Stain with a Discussion of Principles Involved. *Anat. Rec.*, 69, 33-38.
14. Çalışlar, T. (1978). Sindirim Sistemi. 21-22. Laboratuvar Hayvanları Anatomisi. F. Ü. Vet. Fak. Yayınları. Elazığ.
15. De Lemos, C.(1977). The Ultrastructure of Endocrine Cells in the Corpus of the Stomach of Human Fetuses. *J. Anat.* 148, 359-384.
16. Dellmann, D. H., Brown, M. E. (1981). Stomach. 224-229. Textbook of Veterinary Histology. Second Edition. Lea and Febiger. USA.
17. Deren, J.S. (1971). Development of Structure and Function in the Fetal and Newborn Stomach. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 24, 144-159.
18. Ekelund, M., Hakanson, R., Hedenbro, J., Rehfeld, J.F., Sundler, F. (1985). Endocrine Cells in the Stomach of the Developing Rat. *Acta Physiol Scand.* 124, 483-497.
19. Erlandes, S.L., Magney, J.E. (1992). Digestive System. 109-115. Color Atlas of Histology. By Mdsby-Year Book, Inc. University of Minnesota School of Medicine.
20. Forssman, W. G., Orci, L., Pictet, R., Renold, A. E., Rouiller, C. (1969). The Endocrine Cells in the Epithelium of the Gastrointestinal Mucosa of the Rat. *J. Cell. Biol.* 40, 692-715.
21. Furihata, C., Iwasaki, Y., Sugimura, T., Tatematsu, M., Takahashi, M. (1973). Differentiation of Pepsinogen- Producing Cells in the Fundic and Pyloric Mucosa of Developing Rats. *Cell Differentiation*. 2, 179-189.
22. Gartner, L.P., Hiatt, J. L. (1990). Digestive System II. 208-215. Color Atlas of Histology. By Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland.
23. Ghoshal, N.G., Bal, H.S. (1989). Comparative Morfology of the Stomach of Some Laboratory mammals. *Laboratory Animals*. 23, 21-29.
24. Greep, O. R. (1966). Alimentary Tract. 499-506. Histology. Second Edition with Twenty- two Contributors, Kogakusha Company Ltd., Tokyo.
25. Hakanson, R., Owman, Ch., Sporrang, B., Sundler, F. (1971). Electron Microscopic Identification of the Histamine- Storing Argyrophil (Enterochromaffin- Like) Cells in the Rat Stomach. *Z. Zellforsch.* 122, 460-466.
26. Hakanson, R., Böttcher, G., Ekblad, E., Panula, P., Simonsson, M., Dohlsten, M. (1986). Histamine in Endocrine Cells in the Stomach. *Histochemistry*. 86, 5-17.

27. Hakanson, R., Böttcher, G., Sundler, F., Vallgren, S. (1986). Activation and Hyperplasia of Gastrin and Enterochromaffin-Like Cells in the Stomach. *Digestion*, 35, 23-41.
28. Hally, By A.D. (1959). The Fine Structure of the Gastric Parietal Cell in the Mouse. *Journal of Anatomy*, 93 (2), 217-225.
29. Hattori, T. (1974). On Cell Proliferation and Differentiation of the Fundic Mucosa of the Golden Hamster. *Cell. Tiss. Res.* 148, 213-226.
30. Hayat, M.A. (1989). Principles and Techniques of Electron Microscopy. The Macmillan Press LTD. Third Edition. Hong Kong.
31. Hayward, A.F. (1967). The Ultrastructure of Developing Gastric Parietal Cells in the Fetal Rabbit. *J. Anat.*, 101 (1), 69-81.
32. Helander, H. F. (1969). Ultrastructure and Function of Gastric Parietal Cells in the Rat During Development. *Gastroenterology*, 56, 35-52.
33. Helander, H.F., M.D. (1969). Ultrastructure and Function of Gastric Mucoid and Zymogen Cells in the Rat During Development. *Gastroenterology*, 56, 53-70.
34. Humason, G.D. and Lushbaug, C.C., (1960). Selective Demonstration of Elastin, Reticulin and Collagen by Silver, Orcein and Anilin Blue, *Stain Tech.*, 35 (4), 209.
35. Ito, S., Winchester, R.J. (1963). The Fine Structure of the Gastric Mucosa in the Bat. *J. Cell. Biol.* 16, 541-577.
36. Johnson, F. R., Young, B. A. (1968). Undifferentiated Cells in Gastric Mucosa. *Anat. Rot.* 617-618.
37. Johnson, R. L., (1985). Functional Development of the Stomach. *Ann. Rev. Physiol.* 47, 199-215.
38. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. (1998). Sindirim Kanalı. 346-353. *Temel Histoloji*. Ed. Aytekin, Y., Banş Kitabevi., İstanbul.
39. Kammaraad, A. (1942). The Development of the Gastrointestinal Tract of the Rat. I. Histogenesis of the Epithelium of the Stomach, Small Intestine and Pancreas. *J. Morphol.* 70, 323.
40. Kantani, M. A., Kataoka, K. (1989). A Carbonhydrate Histochemical Study on Surface Mucous Cells, Mucous Neck Cells and Chief Cells in the Gastric Mucosa of Developing Mice. *Arch. Histol. Cytol.* 52, 37-50.
41. Kataoka, K. (1969). Electron Microscopic Observations on a New Cell Type in the Fundus Mucosa of the Mouse Stomach. *Z. Zellforsch.* 100 (93), 93-100.

42. Kataoka, K. (1970 a). Electron Microscopic Observations on Cell Proliferation and Differentiation in the Gastric Mucosa of the Mouse. Arch. Histol. Jap. 32, 251-273.
43. Kataoka, K. (1984). Histogenesis of the Mouse Gastric Mucosa, with Special Reference to Type and Distribution of Proliferative Cells. Arch. Histol. Jpn. 47, 459-474.
44. Kataoka, K., Takeoka, Y., Furihata, C. (1990). Immunocytochemical Study of Pepsinogen I-Producing Cells in the Fundic Mucosa of the Stomach in Developing Mice. Cell Tissue Res., 261, 211-217.
45. Kayalı, H., Şatıroğlu, G., Taşyürekli, M. Sindirim ve Solunum Sisteminin Gelişimi. 176-177. İnsan Embriyoloji. Alfa Basım Yayın Dağıtım, İstanbul.
46. Lillibridge, C.B. (1964). The Fine Structure of Normal Human Gastric Mucosa. Gastroenterology. 47, 269-290.
47. Luna, G.L., (1968). Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Mc Graw- Hill Book Company, New York.
48. Menard, D., Arsenault, P. (1990). Cell Proliferation in Developing Human Stomach. Anat. Embryol. 182, 509-516.
49. Menzies, G. (1964). Observation on the Development of Certain Cell Types in the Fundic Region of the Rabbit's Stomach. Q. Jl. Microsc. Sci. 105, 449-454.
50. Noden, D.M., Lahunta, A. (1985). Digestive System. 292-295. The Embryology of Domestic Animals. By Williams and Wilkins, Baltimore. USA.
51. Nomina Histologica, Veterinaria (1992). Prepared by the International Committee Veterinary Embryological Nomenclature and Authorized by the 18 th General Assembly of the World Association of the Veterinary Anatomists. Second Ed., Belgium.
52. Nomura, Y. (1966). On the Submicroscopic Morphogenesis of Parietal Cell in the Gastric Gland of the Human Fetus. Zeit. Tür Anat. Und Entwicklungsgeschichte. 125, 316-356.
53. Özer, A., Yakışır, M., Özfiliz, N. (1996). Sindirim Sisteminin Oluşumu. 47-48. Veteriner Embriyoloji, Bursa.
54. Paker, Ş. (1990). Sindirim Sistemi. 341-349. Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.
55. Penttilä, A. (1970). The Fine Structure and Dihydroxyphenylalanine Uptake of the Developing Parietal Cells of the Rat Stomach. Z. Anat. Entwickl. 132, 34-49.

56. Petorak, İ. (1986). Sindirim Organları. 194-195. Medikal Embriyoloji. Beta Basım Yayın Dağıtım A. Ş., İstanbul.
57. Polacek, M. A., Ellison, H. E. and et all. (1966). Gastric Acid Secretion and Parietal Cell Mass in the Stomach of a Newborn Infant. *Amer. J. of Surgery*. 111, 777-781.
58. Rhodin, J.A.G. (1974). Digestive System. 538-550. Histology. A Text and Atlas. New York. Oxford University Press. London, Toronto.
59. Rosa, F. (1963). Ultrastructure of the Parietal cell of the Human Gastric Mucosa in the Resting State and After Stimulation with Histalog. *Gastroenterology*. 45, 354-363.
60. Rubin, W., Ross, L. L., Sleisenger, M. and et all. (1968). The Normal Human Gastric Epithelia. *Laboratory Investigation*. 19, 598-626.
61. Sadler, T.W., (1993). Sindirim Sistemi. 224-229. Langman'ın Medikal Embriyolojisi. Ed. Başaklar, C., Palme Yayıncılık., Ankara.
62. Selçuk, E. (1985). Tavşan Anatomisi. 48-49. Tavşan Yetiştiriciliği. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü.
63. Soydan, N. (1986). Organlar ve Sistemler. 87-92. Histoloji, İstanbul.
64. Stephens, R.J., Pfeiffer, C.J. (1968). Ultrastructure of the Gastric Mucosa of Normal Laboratory Ferrets. *J. Ultrastructure Research*. 22, 45-62.
65. Stevens, C.E., Leblond, C.P. (1953). Renewal of the Mucous Cells in the Gastric Mucosa of the Rat. *Anat. Rec.*, 115, 231-246.
66. Stevens, A., Lowe, J. (1993). Digestive Tract. 157-164. Histology. By Mosby-Year Book Europe Limited. Hong Kong.
67. Sugimoto, T., Ogata, T. (1989). Scanning Electron Microscopic Studies on the Subepithelial Tissue of the Gastrointestinal Mucosa of the Rat. *Arch. Histol. Cytol.*, 52 (3), 257-265.
68. Sum, P. T., Preshaw, M. D. (1968). Growth of the Parietal Cell Population in the Gastric Mucosa of Beagle Dogs. *Gastroenterology*. 54, 1050-1056.
69. Suzuki, S., Tsuyama, S., Murata, F. (1983). Cells Intermediate Between Mucous Neck Cells and Chief Cells in Rat Stomach. *Cell. Tissue Res*. 233, 475-484.
70. Tanyolaç, A. (1999). Sindirim Sistemi. 72-83. Özel Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti. Ankara.
71. Tekin, M. E. (1998). Tavşan. 30-37. Laboratuvar Hayvanları Yetiştiriciliği. Selçuk Üniversitesi, Vet. Fak. Zootekni Anabilim Dalı. Konya.

72. Wattel, W., Geuze, J.J. (1977). Ultrastructural and Carbonhydrate Histochemical Studies on the Differentiation and Renewal of Mucous Cells in the Rat Gastric Fundus. *Cell Tiss. Res.* 176, 445-462.
73. Wheeler, P.R., Burkitt, H.G., Daniels, V.G. (1987). *Gastrointestinal Tract*. 203-212. *Functional Histology*. Edinburgh London Melbourne and New York.
74. Wright, G.H. (1962). Net Transfer of Water, Sodium, Chloride and Hydrogen Ions Across the Gastric Mucosa of the Rabbit Fetus. *J. Physiol.* 163, 281.
75. Yeomans, N. D., Trier, J. S. (1976). Epithelial Cell Proliferation and Migration in the Developing Rat Gastric Mucosa. *Dev. Biol.* 53, 206-216.



10. ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Elazığ'da doğmuşum. İlk öğrenimimi Kayseri'de, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1988 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 1993 yılında mezun oldum. 1994 yılı Eylül ayında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. 1996 yılı Nisan ayında aynı Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi kadrosuna atandım ve halen bu görevimi sürdürmekteyim. Evli ve iki çocuk annesiyim.



11. TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı bana doktora tezi olarak veren ve çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Aydın GİRGIN'e saygı ve şükranlarımı sunarım. F.Ü. Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Berrin TARAKÇI GENÇER'e, Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Aysel KÜKNER'e ve emeği geçen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Candan ÖZOĞUL ve teknisyen Elvan SOLMAZ'a, son olarak da doktora tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sivrice Meslek Yüksek Okulu öğretim üyesi eşim Yrd. Doç. Dr. İhsan YAMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.