

FETUS YENİDOĞAN VE ERİŞKİN WİSTAR ALBİNO FARE AKCİĞERİNİN HİSTOLOJİK YAPISI VE PRENATAL-POSTNATAL GELİŞİMİ

THE HISTOLOGICAL STRUCTURES OF THE LUNGS OF FETUS NEWBORN AND ADULT WİSTAR ALBİNO MICE AND PRENATAL-POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT

Aysel TEMELLİ, Mukaddes EŞREFOĞLU

Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü (AT) ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji (ME) Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bu çalışmada fetüs, yenidoğan ve erişkin Wistar albino fare akciğerinin histolojik yapısı ve prenatal-postnatal akciğer gelişimi incelendi. 2 ve 3 haftalık fare fetuslarının, 1-7 günlük yenidoğanların ve erişkinlerin akciğerleri histolojik inceleme için hazırlandı. Hematoksilin-eosin, azan, orsein ve James'in gümüşleme boyama teknikleri kullanıldı. 2 haftalık fare fetuslarının akciğerleri prizmatik epitelle döşeli epitelial tüpler içeren mezenşimal dokudan oluşmaktaydı. Maturasyon ilerledikçe, 3 haftalık fare fetuslarının akciğerlerinde tip I ve II hücrelerin döşediği düzensiz şekilli prematür alveoller izlendi. Bu dönemde interalveoler septumlar kalındı. Doğumdan sonra akciğerler lobların santralinden başlayıp perifere ilerleyen genişleme gösterdiler. 7 Günlük yenidoğan akciğeri erişkin akciğerine histolojik olarak benzerlik gösteriyordu. Fare akciğerinin gelişiminin doğumda henüz tamamlanmamış olduğu ve histolojik yapısının postnatal gelişme ile erişkin akciğerine benzediği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Akciğer gelişimi, Fare, Fetus, Yenidoğan

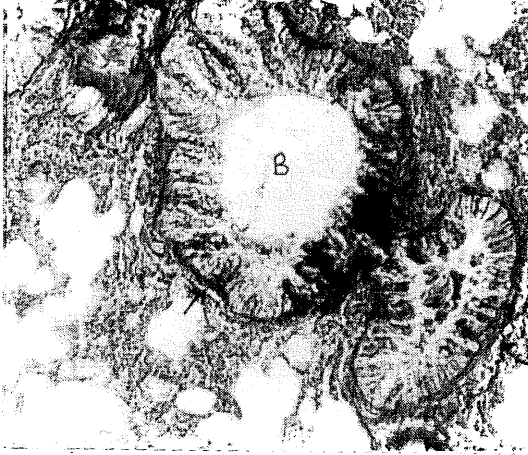
Summary

In the present study, the histological structures of the lungs of fetus, newborn and adult Wistar albino mice and prenatal-postnatal lung development were investigated. The lungs of mice fetuses aged 2 and 3 weeks and of newborns aged 1-7 days and of adults were processed histologically. The stains used were haematoxylin and eosin, orcein, azan and James's silver staining techniques. The lungs of 2 week old mice fetuses were seen to be composed of mesenchymal tissue with epithelial tubes lined by columnar epithelium. As the maturation proceeded, irregularly shaped premature alveolar spaces lined by type I and II epithelial cells were observed in the lungs of 3 week old mice fetuses. In this stage, interalveolar septa were thick. After the delivery, the lungs showed progressive expansion which started in the center of the lobes and extended to the periphery. The lungs of newborn mice on day 7, were similar to those of adults, histologically. It is concluded that, the development of mice lung is not yet completed at birth and its histological structure becomes similar to that of adult's with postnatal development.

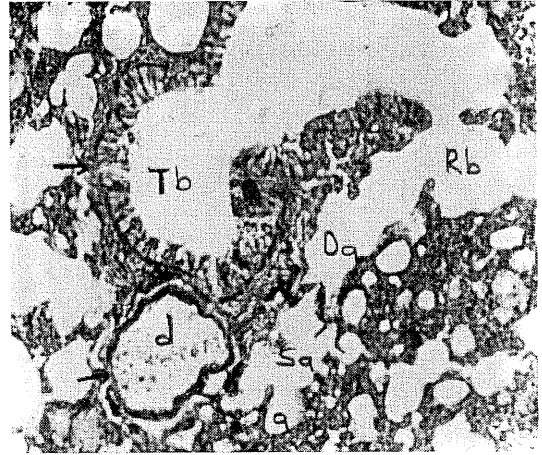
Key word: Lung development, Mice, Fetus, Newborn

Şekil 1. Erişkin Fare Akciğeri.

Bronşioleleri(B) Çevreleyen Bağ Dokusu İçinde Damarlar(d) İzlenmekte. Mavi Renkte Boyanmış Kollagen Lifler Okla İşaretli. Azanx10

**Şekil 2. Erişkin Fare Akciğeri.**

Tb: Terminal Bronşiol, Rb: Respiratuar Bronşiol, Da:duktus Alveolaris, Sa: Sakkus Alveolaris, a:Alveol. Mavi Renkte Boyanmış Kollagen Lifler Okla İşaretli. Azanx10

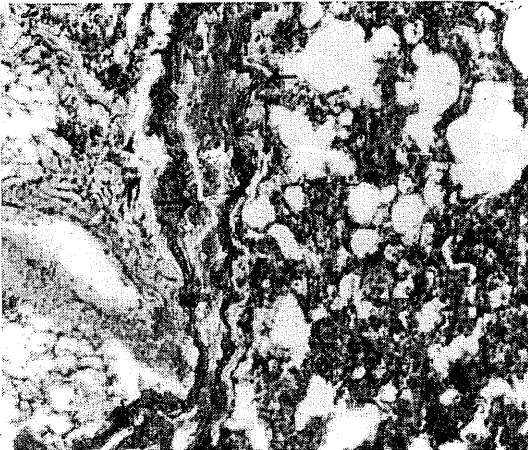
**Giriş**

İnsanda embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum sisteminin ilk taslağı ön barsağın ventral duvarında bir çıkıntı halinde belirir. Larinks, trakea, bronş ve akciğer epiteli endodermal kökenlidir. Kıkırdak ve kas yapıları ise ön barsağı çevreleyen mezodermden gelişir (1). Solunum taslağı ön barsaktan ayrıldıktan sonra, akciğer tomurcuğu

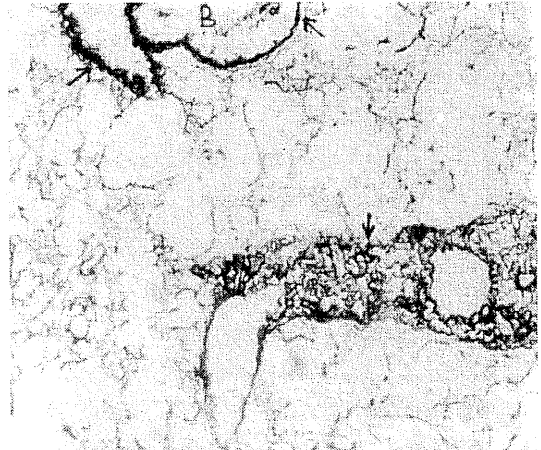
denilen iki lateral çıkıntı oluşur. Daha sonra sağ akciğer tomurcuğu ana bronş adı verilen üç dala, sol da iki dala ayrılır (1,2). Gelişimin ileri dönemlerinde ana bronşların tekrar bölünmesi ile 6. ayın sonlarında yaklaşık 17 yeni bronş generasyonu oluşmuş olur. Bronşial ağacın son halini alması için doğumdan sonra 6 ek bölünme daha gerçekleşir.

Şekil 3. Erişkin Fare Akciğeri.

Damar Duvarında Elastik Lifler Okla İşaretli. Orseinx10

**Şekil 4. Erişkin Fare Akciğeri.**

Siyah Boyanan Retikulum Lifleri Okla İşaretli. B: Bronşiyol. James'in Gümüşleme Yöntemi x10



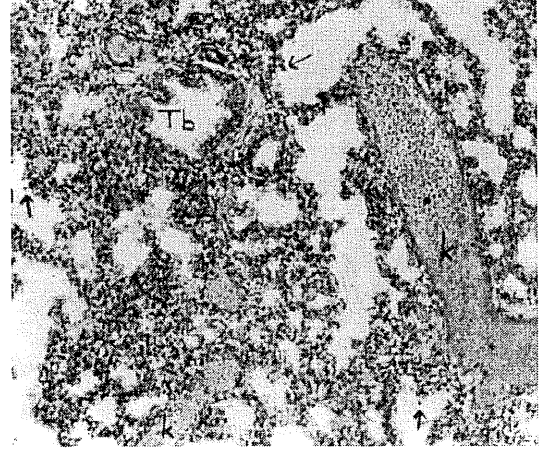
Şekil 5. 2 Haftalık Fetus Fare Akciğeri.

m: Mezenşimal Bağ Dokusu. Tek Katlı Prizmatik Epitelle Döşeli Kanallar Okla İşaretli. VK: Vertebral Kolon. H&E x10



Şekil 6. 3 haftalık Fetus Fare Akciğeri.

Terminal Bronşjolleri Hatırlatan Kanallar(Tb) ve Alveolleri (a) Hatırlatan Düzensiz Boşluklar İzlenmekte. Primitif Alveollerin Duvarında Bulunan Tip II Hücreler Okla İşaretli. Inter-alveoler Septumun Bağ Dokusu İçinde Oldukça Geniş Çaplı Kapillerler İzlenmekte (k). H&E x10



Prenatal 7. aya kadar bronşlar daima daha küçük çaplı kanallara bölünür. Kanaliküler devre denilen bu dönemde damar desteği de sürekli olarak artar (1). İlk görülen alveol taslaklarının epiteli tek katlı kübikken, yassılaşılarak solunum için uygun hale gelir (1,2). 7. Ayda yeterli gaz değişimi sağlayabilecek kapiller ağı vardır. Akciğerler doğuma kadar görev yapmazlar. Bu döneme kadar içinde hava olmadığı gibi kan desteği de azdır. Doğumla beraber akciğerlere hava girmesiyle genişleyen akciğerler plevral boşluğu doldurur. Postnatal yaşamda akciğer büyümesi, alveol boyutlarında önemli artış yanında, esas olarak bronş ve alveol sayısındaki artışa bağlıdır. Yenidoğandaki alveol sayısı yetişkinlerin yaklaşık 1/6'sı kadardır. Geri kalan alveoller yaşamın ilk 10 yılı içinde oluşur (1). Prenatal ve postnatal dönemde akciğerlerin histolojik yapısının farklı olması beklenir. Çalışmamızda beyaz farede erken ve geç prenatal dönemde, postnatal ilk haftada ve yetişkinde akciğerlerin histolojik yapı özelliklerini ve gelişimini incelemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda prenatal, postnatal ve erişkin dönemdeki Wistar albino fareler kullanıldı. İntrauterin dönemde olan üç adet iki haftalık ve üç adet üç haftalık fetus çıkarıldı. Yenidoğan döneminde postnatal 1.

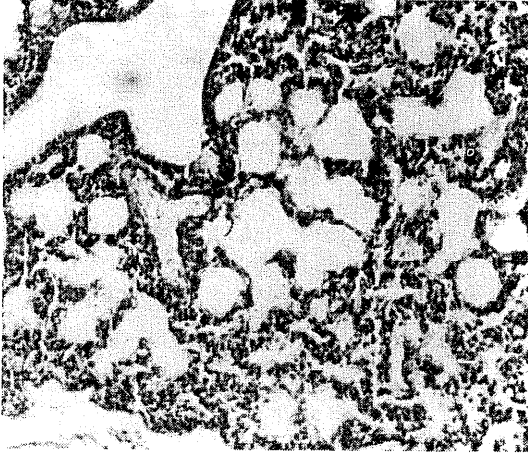
günden başlamak üzere 7. gün dahil üçer hayvan, toplam 21 yenidoğan ve üç adet üç aylık erişkin Wistar albino fare çalışma kapsamına alındı. Hamile hayvanlara eter anestezisinden sonra histerotomi uygulandı. Amniyon kesesi açılarak çıkarılan fetuslar solunuma başlamadan önce boyunları bağlanıp %10'luk formalin solusyonuna konuldu. Yeterli fiksasyon sağlamak amacı ile akciğer içine formalin enjeksiyonu da uygulandı. Yenidoğan ve erişkin hayvanlar dekapite edilerek akciğerleri çıkarıldı. Trakeadan formalin solusyonu uygulamasından sonra küçük parçalara bölünen akciğerler formalin solusyonu içine konularak fikse edildiler. Parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikronluk kesitlere Hematoksin-eosin, Azan, Orsein ve James'in gümüşleme boyama yöntemleri uygulandı (3). Preparatlar Olympus BH-2 fotomikroskopa incelenerek fotoğraflandı.

Bulgular

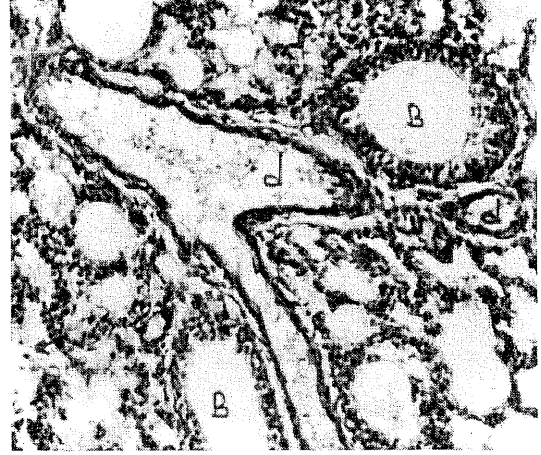
Erişkin fare akciğeri bilinen yapısında izlendi. Bronşları yalancı çok katlı prizmatik epitel, bronşjolleri ise tek katlı prizmatik veya kübik epitel döşüyordu. Bronş ve bronşjollerin çevresinde kan damarlarını içeren bağ dokusu bölümler yer alıyordu. Yer yer terminal bronşjollerin respiratuar bronşjollere, bunların da duktus alveolarislere açıldığı izlendi.

Şekil 7. 1 Günlük Yenidoğan Fare Akciğeri.

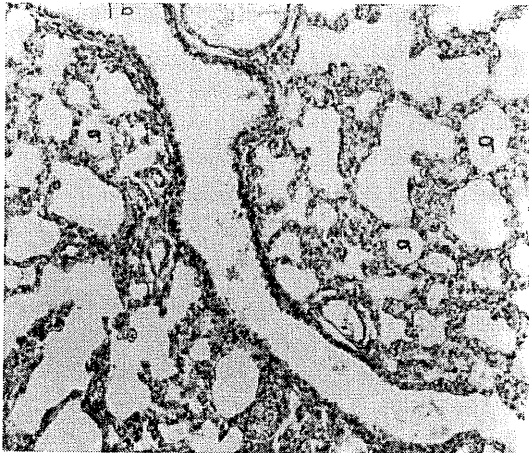
Tek Katlı Kübik Epitelle Döşeli Düz Duvarlı Kanalların Yer Yer Alveollere Açıldığı İzlenmekte (okla işaretli).
H&E x10

**Şekil 8.** 1 Günlük Yenidoğan Fare Akciğeri.

Bronş ve Bronşiol (B) Yapıları Gelişmiş ve Damar (d) Desteği Artmış. Alveollerin Duvarında Belirgin İzlenen Tip II Hücreler Okla İşaretli. Elastik Lifler Damar Duvarında Belirgin Orsein x10

**Şekil 9.** 4 Günlük Yenidoğan Fare Akciğeri.

Alveoller (a) Geniş ve İnteralveoler Septumlar İnce. Terminal Bronşiol (Tb), Respiratuar Bronşiol (Rb) Yapıları İyi Gelişmiş. Hematoksilin-eosin x10



inceydi. Alveol duvarında tip I ve tip II hücreler izlendi. Bağ dokusunun ve damar duvarının kollagen lifleri Azan yöntemi ile mavi boyanarak belirlendiler. Aynı yöntemle interalveoler septumun kapillerleri kırmızı renkte izlendiler (Şekil 1,2). Orsein yöntemi ile kahverengi izlenen elastik lifler özellikle damar duvarında belirgindi (Şekil 3). Gümüşleme yöntemleri ile özel olarak boyanan retikulum lifleri bronş ve bronşiyolleri çevreleyen bağ dokusu içinde ve damar duvarında kalın, alveol duvarında ve interalveoler septumda ince izlendiler (Şekil 4). İntrauterin 2. haftanın sonunda fare akciğerinin küçük çaplı kapillerler ve bol fibroblast içeren mezenseyal bağ dokusu içinde tek katlı prizmatik veya kübik epitelle döşeli kanallar içerdiği görüldü. Bu dönemde tek katlı yassı epitelle döşeli olgun alveollere rastlanmadı (Şekil 5). İntrauterin 3. haftanın sonunda, yani doğumdan 1-2 gün önce fare akciğerinin histolojik yapısı bir önceki haftadan farklıydı. Terminal bronşiyolleri hatırlatan tek katlı kübik epitelle döşeli kanallara ve alveolleri hatırlatan düzensiz boşluklara rastlandı. Bu boşluklar akciğerin periferik bölümlerinde dar, santralde daha geniş olarak izlendi. Primitif alveollerin duvarında yassı epitel hücrelerine ve lümene doğru çıkıntı yapan tip II hücrelere de rastlandı. İnteralveoler septum kalındı ve bu bağ dokusu içinde oldukça geniş çaplı kapillerler gözlemlendi (Şekil 6). Postnatal 1 günde akciğerin histolojik yapısı intrauterin

Duktus alveolarislerin genişleyerek sakkus alveolarisleri oluşturduğu, bu keselere de alveollerin açıldığı gözlemlendi. İnteralveoler septum genellikle

dönemde izlenenden oldukça farklıydı. Alveoller nisbeten geniş ve interalveoler septumlar incedi. Bronş yapıları gelişmişti ve damar desteği artmıştı. Bu dönemde tek katlı kübik epitelle döşeli düz duvarlı kanalların yer yer alveollere açıldığı izlendi. Lobların periferik bölümlerinde hala az havalanmış alveollere rastlamak mümkündür. Alveollerin duvarında tip I ve II hücreler izleniyordu. (Şekil 7,8). Yenidoğanın yaşı büyüdükçe akciğerlerin gelişerek erişkin akciğerinin özelliklerini kazandıkları izlendi. Santralden başlamak üzere periferik doğru alveollerin genişlediği ve olgunlaştığı izlendi (Şekil 9). Postnatal 7. günde akciğerin genel histolojik yapısı erişkin akciğerinden çok farklı değildi. Postnatal gelişime paralel olarak özel yöntemlerle boyanan kollagen, elastik ve retikulum liflerinin erişkindekine benzer organizasyon gösterdiği izlendi.

Tartışma

Sağ ve sol primer bronşlar sekonder bronşlara dallanarak akciğere girer. Sekonder bronşlardan tersiyer bronşlar oluşur. Bronşlarda epitel yalnızca çok katlı kinosilyalı prizmatik epitelidir. Bronşların çevresinde pulmoner kan damarlarını ve hyalin kıkırdak parçalarını içeren bağ dokusu vardır. Bronşlar çapları 1 milimetrenin altına indiğinde bronşiyol adını alır. Bronşiolerde kıkırdak bulunmaz, çevredeki bağ dokusu incedir. Bronşioler dallandıkça epitel tek katlı prizmatik veya kübik olur, siller ve goblet hücreleri ortadan kalkar. Terminal bronşioler respiratuar bronşiolere dallanır. Tek katlı kübik epitelle döşeli bu bronşiolere yer yer alveoller açılır. Respiratuar bronşioler tek katlı yassı epitelle döşeli kanallar olan duktus alveolarislerle devam eder. Bu kanalların genişleyerek oluşturduğu sakkus alveolarisler oval veya poligonallı şekilli alveoller açılır. Alveollerin duvarında biri yassı, diğeri küboid iki tip hücre bulunur (Tip I ve II hücreler). İnteralveoler septum kapiller damarları içeren gevşek bağ dokusudur (4). Memeli akciğerinin birbirini takip eden gelişim devreleri vardır. Psödoglandular dönemde önbarsaktan bir divertikül olarak gelişen epitelyal tüpler bölünüp mezenseşimal bağ dokusuna doğru ilerler. Kanaliküler ve sakküler devrelerde hava mesafelerinde genişleme izlenir. Alveoler dönemde interalveoler septumları oluşturacak sekonder septaların oluşması ile alveoller gelişir. Mikrovasküler dönemde ise septal doku kapiller ağını kazanarak

olgunlaşır. İnsanlarda alveol yapısı doğumdan önce kazanılırken, sıçanlar sakküler dönemdekine doğar (5-8). Sıçanlarda 17-18. günde mezenseşime dallanan küboid veya prizmatik epitelle döşeli epitelyal tüpler izlenir. Bu tüpleri düz kas hücrelerinin prekürsörü olan içi şeklinde interstisyel hücreler çevreler. Bu dönemde interalveoler septumda kapillerleri çevreleyen dağınık kollagen lifler vardır. 19-20 günde bu epitelyal tüplerde artış olur. 21-22. günlerde hava mesafelerinde dilatasyon ve interalveoler septumlarda incelmeye izlenir. Alveol duvarında tip II hücreler izlenmeye başlar. Buna paralel olarak kan damarlarında olgunlaşma olur. 23. günde, yani sakküler dönemde akciğerde spongiyöz bir görünüm ortaya çıkar, fibroblastlar belirginleşmeye başlar. Doğumdan sonraki ilk günde sakküler dönem devam etmektedir (5,8). Çalışmamızda intrauterin 2. ve 3. haftalık fare fetusları kullanıldı. 2. haftanın sonunda akciğerler küçük çaplı kapillerleri bulunduran mezenseşimal bağ dokusu içinde tek katlı kübik veya prizmatik epitelle döşeli kanallardan oluşmaktaydı. 3. haftanın sonunda ise hava mesafeleri genişlemiş, damar desteği artmış ve interalveoler septumlar incelmeye başlamıştı. Akciğerler sıçandakine benzer şekilde spongiyöz bir görünüm kazanmıştı. Piritif alveollerin duvarında tip II hücreler izlenmeye başlamıştı. Nitekim Demello ve ark (9) intrauterin 18 günlük fare fetuslarda tip II hücreleri de içeren alveoler mesafeler izlemişlerdir. Kikkawa ve ark (10), çalışmamıza benzer şekilde 19 günlük tavşan fetüslerinde akciğerlerin, prizmatik epitelle döşeli kanalları çevreleyen gevşek mezenseşimal bağ dokusundan oluştuğunu izlemişlerdir. 23. günde dallanan bu kanalların epitelinin yassılaştığını, gittikçe daha yoğun kapillerler içeren interalveoler septumların santralden başlamak üzere incelendiğini rapor etmişlerdir. Çalışmalarında intrauterin 28. günde duvarında tip II hücrelerin de yer aldığı çeşitli alveol figürleri gözlemişlerdir. Doğumdan önce alveol duvarında tip II hücreler koyun ve faredede izlenmiştir (6,11). Tip II hücreler surfaktan salgılayarak yüzey gerilimini azaltıp alveollerin havalanmasını kolaylaştırdığından dolayı (4), bu hücrelerin doğum sonrası solunuma hazırlık amacı ile doğumdan önce fonksiyon yapmaya başlaması doğaldır. Farklı memelilerde akciğerin maturasyonu farklı olmaktadır. Koyunlarda akciğerler intrauterin 80. güne kadar gevşek mezenseşimal bağ dokusu içinde epitelle döşeli tübüller içerir. Bu tübüller dallanarak kanalları oluştururken, bağ dokusu içinde vasküler elemanların artar ve 120. günden sonra olgun alveollere rastlanır. Doğumda koyun akciğeri insan akciğerine oranla çok daha iyi matüre olmuş durumdadır (6). Dimaio ve ark (12)'yi insanda 17-26 haftada (kanaliküler periyotta) mezenseşim içinde terminal

ve respiratuar bronşioollerin ve tek katlı prizmatik veya küboid epitel ile döşeli hava mesafelerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Kanalizasyon ilerledikçe kapillerlerin gelişerek hava mesafelerine yaklaştığı izlenmiştir. Fetusta interalveolar septumun gelişmesi ile kapillerler adultta izlenen organizasyonu kazanmaya başlamaktadır. Çalışmamızda erken fetal dönemde küçük çaplı kapillerleri mezensim içinde dağınık izlememiz, daha sonra daha geniş çaplı kapillerleri hava mesafelerine yakın görmemiz doğaldır. Memelilerde doğumda akciğerler tam gelişmemiştir, postnatal olarak yeni alveoller oluşur. Postnatal akciğer gelişimi insanda ve çeşitli hayvanlarda incelenmiştir (5,9,10,12,13). Burri (13) sıçanlarda, doğumda iletim bölümünün akciğerin büyük bölümünü kapladığını izlemiştir. Erişkindekinden daha kalın olan septumların postnatal 4. günde incelenerek küboid epitelinin yassılaştığını, kapillerlerin epitele yaklaştığını rapor etmiştir. Aynı çalışmada respiratuar bronşioollerin ancak 10-13. günden sonra belirginleştiği gözlenmiştir. 21. günden sonra erişkin akciğerine benzer şekilde duktus alveolaris, sakkus alveolaris ve alveoller izlendiği bildirilmiştir. Biz de benzer şekilde postnatal 1. günde interalveolar septumları kalın izledik. Bu dönemde tek katlı kübik epitel ile döşeli kanallar yer yer primitif alveollere açılmaktaydı, respiratuar bronşiooller yoktu. Erişkin akciğerine en yakın akciğer yapısını postnatal 7. günde saptadık. Bu da postnatal akciğer gelişiminin göstergesidir. Bazı araştırmacılar insan, fare ve sıçanda bütün alveollerin doğumdan sonra ortaya çıktığını, bazıları ise alveollerin doğumda bulunduğunu öne sürmektedir (13). Burri (5) sıçanlarda yaptığı çalışmasında doğum esnasında akciğerlerin immatür olduğunu, alveol ve alveolar duktusların bulunmadığı sonucuna varmıştır. Buna göre yenidoğanda gaz değişimi düz duvarlı kanallardan olmaktadır. Akciğerin yapısı kabaca postnatal 1-4 günler arasında pek değişmemektedir. 4-7 Günler arasında hızlı bir şekilde yeni alveoller oluşmaktadır (9). Demello ve ark (9)'nın farelerde yaptığı çalışmada ise yenidoğanda olgun alveollerin bulunduğu ve oldukça ince interalveolar septumların gözlemlendiği bildirilmiştir. Solunumun başlaması ile beraber intersakküler septumlar incelmekte ve hava mesafeleri genişlemektedir. Kapillerlerde de genişleme izlenmektedir. Genellikle gelişim sentrifugal olarak devam etmektedir (5,6). Biz de çalışmamızda postnatal 1. günde alveolleri, duvarlarında tip II hücrelerin de bulunduğu boşluklar

şeklinde izledik. Özellikle lobun periferik bölümlerinde hava mesafeleri dardı ve interalveolar septumlar kalındı. Gelişim ilerledikçe alveollerin genişlediğini ve interalveolar septumların incelendiğini saptadık. Bu şekilde, doğumdan sonra izlediğimiz alveollerin prematür olduğu ve doğum sonrası gelişerek erişkindeki özellikleri kazandığı sonucuna vardık. Nitekim Kikkawa ve ark (10) da sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında doğumdan hemen sonra özellikle lobun santralinden başlamak üzere akciğerde genişleme olduğunu ve tam olarak solumuş yenidoğan akciğerinin erişkin akciğerine benzer özellikler kazandığını bildirmişlerdir. Biz de fare akciğerinin doğumda henüz gelişimini tamamlamamış olduğu, doğumdan sonra gelişerek erişkin akciğerine benzer histolojik özellikleri kazandığı sonucuna vardık.

Kaynaklar

1. Sadler TW. Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık, 1990: 216-223
2. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. İstanbul: Beta Basım Dağıtım, 1986:190-191
3. Bancroft JD, Cook HC. Manual of Histological Techniques. Edinburg: Churchill Livingstone, 1984: 18,44,52,55
4. Leeson TS, Leeson CR, Paparo A. Text/Atlas of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 513-525
5. Burri PH, Moschopoulos M. Structural analysis of fetal rat lung development. Anat Rec 1992; 234: 399-418
6. Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PA. A morphologic and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. Anat Rec, 1981; 201: 655-667
7. Cutz E, Conen PE. Endocrine-like cells in human fetal lungs: An electron microscopic study. Anat Rec 1971; 173: 115-122
8. Cutz E, Chan W, Vong V, Conen PE. Endocrin cells in rat fetal lungs. Lab Invest, 1974; 30: 458-464
9. Demello DE, Heyman S, Govindarajan R, Sosenko IRS, Devaskar UP. Delayed ultrastructural lung maturation in the fetal and newborn hypothyroid mouse. Pediatric Res, 1994; 36: 380-386
10. Kikkawa Y, Motoyama EK, Gluck L. Study of the lungs of fetal and newborn rabbits. Resp Distress 1968; 52: 177-193
11. Have-Oproek AAWT, Dubbeldam JA, Otto-Verberne CJM. Ultrastructural features of Type II alveolar epithelial cells in early embryonic mouse lung. Anat Rec 1988; 221: 846-853
12. Dimairo M, Gil J, Ciurea D, Kattan M. Structural maturation of the human fetal lung: A morphometric study of the development of air-blood barriers. Pediatric Res 1989; 26: 88-93
13. Burri PH. The postnatal growth of the rat lung. III. Morphology. Anat Rec 1974; 180: 77-98

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Aysel TEMELLİ
Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi,
Biyoloji Bölümü /Erzurum
Tlf: 0 442 2331122-2236