

Sıçanlarda adriamisin ile oluşturulan özofagus atrezisi modelinde gestasyonun 15-18. günlerindeki histopatolojik bulgular*

Melih TUGAY, Serdar H. İSKİT, Esin KOTİLOĞLU¹, Suat AYYILDIZ, Tolga E. DAĞLI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji¹ Anabilim Dalları, İstanbul

Özet

Sıçanlarda adriamisin ile oluşturulan özofagus atrezisi (ÖA) modeli bu anomalinin embriyolojisinin araştırılmasında yeni bir çığır açmıştır. Ancak bu model ile yapılan çalışmaların çoğunda sadece gestasyonun 11-13. günlerine ait bulgular ortaya konmuştur. Çalışmamızda embriyogeneze ışık tutabilmek için, gestasyonun 15-18. günlerindeki histopatolojik bulgular incelenmiştir.

Sprague-Dawley türü 26 erişkin dişi sıçan çiftleştirilerek, gestasyonun 8,9 ve 10. günlerinde 19'una periton içi adriamisin (2 mg/kg/dose), kalan 7 gebe sıçana da aynı günlerde serum fizyolojik verildi. Elde edilen toplam 252 fetüsün yatay kesitleri histolojik olarak incelendi. Adriamisin alan gebe sıçanlardan elde edilen 183 fetüsün 50'sinde ÖA (% 27), ikisinde trakea atrezisi (TA) gelişti. Adriamisine maruz kaldığı halde ÖA veya TA gelişmeyen fetüslerin histolojik bulguları kontrol grubu fetüsler ile aynı idi. Özofagus ve trakea epitel ve duvar farklılaşmasının gestasyonun 17-18. günlerinde olduğu gözlemlendi. ÖA'lı fetüslerde trakeanın omurgaya uzaklığı korunmuştu. ÖA'lı fetüslerin trakeaları, TA'lı fetüslerin de özofagusları normal histolojik yapıdaydı. Adriamisine maruz kalış, ÖA gelişmediğinde özofagus histolojisini etkilememektedir. Bulgularımızın gestasyonun 15. gününden öncesini inceleyen değişik savlı bazı çalışmaları yer yer desteklemesi, embriyogenезin ortaya konmasında tüm gestasyon döneminin birlikte ele alınması gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Özofagus, atrezi, trakea, fistül, adriamisin, sıçan, embriyo

Summary

Histopathologic findings on gestational days of 15-18 in rats with adriamycin induced esophageal atresia

Presentation of adriamycin induced esophageal atresia model in rats is a new beginning for embryologic investigations of this congenital anomaly. Most of the histopathological studies with this model designed to examine gestational period between 11 to 13th days. The aim of this study is to describe the histopathological features of esophageal atresia on days 15 through 18. Adriamycin (2 mg/kg/dose) was administered intraperitoneally to 19 of 26 time-pregnant Sprague-Dawley rats on gestational days of 8,9, and 10. Normal saline was administered to the remaining seven rats. Horizontal sections of 252 fetuses from both groups were examined histopathologically. Fifty out of 183 (27 %) adriamycin-exposed fetuses developed esophageal atresia (EA), and tracheal agenesis (TA) was seen in other two. Histological findings of adriamycin-exposed fetuses without EA or TA were similar with control group fetuses. Differentiation of structures on esophageal and tracheal wall was observed on 17th and 18th gestational days. Distance between trachea and vertebral cartilage in fetuses with EA were comparable with in those without EA. Tracheal structure in EA, and esophageal structure in TA kept their normal histological appearance. Exposure to adriamycin did not altered esophageal histology in fetuses without EA. As our data can be adjusted to different theories, we recommend to investigate the entire gestational period to make more reasonable embryogenetic explanations.

Key words: Esophagus, atresia, trachea, fistula, adriamycin, rat, embryo

Giriş

Özofagus atrezisi (ÖA) embriyolojik gelişim sürecinde özofagus bütünlüğünün bozulması ve sıklıkla atretik poşlardan biri veya her ikisinin trakea ile bir-

leşmesi sonucu oluşmaktadır. ÖA ve eşlik eden anomalilerin yol açtığı sorunların tedavisinde, son on yılda büyük aşamalar kaydedilmiştir. Klinikte sağlanan bu aşamaya karşın, anomalinin etiyojisi, embriyolojik döngüsü ve eşlik eden anomaliler ile ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır. Birçok teorinin ortaya atılmasına karşın, uygun bir deneysel modelin yaratılamaması nedeniyle uzun yıllar embriyolojik kökenin sorgulanması olanaklı olmamıştır (7,8,19). Tovar

* XVI. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur (14-17 Ekim 1998, Antalya).

Adres: Dr. Serdar H. İskit, Marmara Üniversitesi Hastanesi, Tophanelioğlu Cad. 13-15, 81190, Üsküdar-İstanbul

Yayın Kabul Tarihi: 30.4.2000

ve ark. tarafından 1995'te adriamisin verilerek oluşturulan ÖA'lı sıçan modeli, daha önce oluşturulan yetersiz modellerin tersine, insanlardakine benzerliği ile göze çarpmış ve bu alanda çalışmaların yaygınlaşmasına öncülük etmiştir (3). Bu araştırmanın ardından histopatolojik incelemelerin ağırlıklı olduğu birçok çalışmada, gestasyonun 11-13. günleri arasında saptanan bulgular yayınlanmıştır (12,14,18,20). Çalışmamızda benzer model kullanılarak, gestasyonun 15-18. günleri arasında ÖA'lı embriyolarda histolojik bulguların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında, etik komite onayı alınarak yapılmıştır. Deney hayvanı olarak, ağırlıkları 220-310 gr arasında değişen Sprague-Dawley türü erişkin dişi sıçanlar kullanılmış; sıçanlar çiftleşme işlemi için üçerli gruplar halinde 24 saat süre ile bir erkek sıçan ile aynı kafeste tutulmuşlardır. Vajende mukus plağı bulunması ve kilo artışı kriterleri ile gebe olduğu belirlenen 26 sıçanın 19'una periton içi yolla adriamisin (Doksorubisin HCL Adriblastina, Carlo Erba) verilmiş, kalan 7 sıçana yalnız serum fizyolojik (SF) verilerek kontrol grubu fetüsleri oluşturulmuştur. Çiftleşme günü gestasyonun 0. günü olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubuna gestasyonun 8, 9 ve 10. günlerinde periton içi 2 mg/kg/gün tek dozda adriamisin, kontrol grubuna da aynı günlerde periton içi SF verilmiştir. Gebe sıçanlar incelemelerin yapılacağı gestasyon günlerine göre dört ana gruba ayrılmış ve planlanan gestasyon günlerine ulaştıklarında derin eter anestezisi ile öldürülerek uterusları laparotomi ile blok halinde çıkarılmıştır (Tablo I). Amniyon sıvısı ve vücut ağırlıkları belirlenen fetüsler % 10' luk tamponlu formol çözeltisi içinde sabitlenmiştir. Fetüslerin ağız boşluğu ile diafragmaları arasında kalan kısımlarından 3-5 µ kalınlığında yatay kesitler alınıp, Hematoxilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler "Student-t" ve "Ki-kare" testleri kullanılarak yapılmış; 0.05'in altındaki "p" değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda adriamisin verilen 19 gebe sıçandan 183, SF verilen yedi gebe sıçandan 69 olmak üzere, toplam 252 fetüs elde edilmiştir. Adriamisine maruz kalan fetüslerin 50'sinde ÖA, ikisinde ise TA gelişmiştir. Tüm gestasyon günleri esas alındığında ÖA gelişme sıklığı % 27 olup, gestasyon yaşının artması ile ÖA görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir (Tablo II). Fetüslerin SF verilen grupta % 14.2, adriamisin verilen grupta ise % 73.7 oranında rezorbe olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arasında fetüs ağırlıkları yönünden değişken bir ilişki saptanmıştır (Tablo III). Gestasyonun 15. ve 17. günlerinde kontrol grubu fetüslerin, diğer iki günde de adriamisin grubundakilerin ortalama ağırlıkları fazladır ve 16-18. günlerde gruplar arasında bu yönden saptanan fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Her iki grupta amniyon sıvılarının ortalama ağırlıkları gestasyon günü ilerledikçe artmıştır (Tablo IV). Bu artış tüm gestasyon günleri için ÖA'lı fetüslerde daha fazladır ve gruplar arasındaki fark 15. gün dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Histolojik Bulgular: Adriamisine maruz kalıp ÖA ya da TA gelişmeyen fetüslerin histopatolojik özellikleri kontrol grubu ile aynıdır. Bu fetüslerin özofagus ve trakea dışındaki göğüs içi organlarının histolojik yapıları arasında da bir fark gözlenmemiştir. Larinks

Tablo I. Çalışma gruplarındaki gebe sıçanların öldürüldükleri gestasyon günlerine göre dağılımları

Gestasyon günü	15	16	17	18
SF verilen	1	1	2	3
Adriamisin verilen	5	4	6	4

SF: Serum fizyolojik

Tablo II. Adriamisin verilen gebelerin fetüslerinde gestasyon günlerine göre ÖA gelişme sıklığı

Gestasyon günü	Fetüs sayısı	ÖA'lı fetüs sayısı	%
15	46	2	4.3
16	52	10	19.2
17	45	10	22.2
18	40	28	70
Toplam	183	50	27

ÖA: Özofagus atrezisi

Tablo III. Gestasyon günlerine göre fetüslerin ortalama ağırlıkları

Gestasyon günü	Kontrol grubu (gr±SD)	Adriamisin grubu (gr±SD)	p değeri
15	0.20±0.03	0.19±0.06	>0.05
16	0.33±0.03	0.47±0.11	<0.0001
17	0.92±0.06	0.70±0.23	<0.0001
18	0.93±0.23	1.10±0.32	<0.05

Tablo IV. Gestasyon günlerine göre fetüslerin amniyon sıvılarının ortalama ağırlıkları

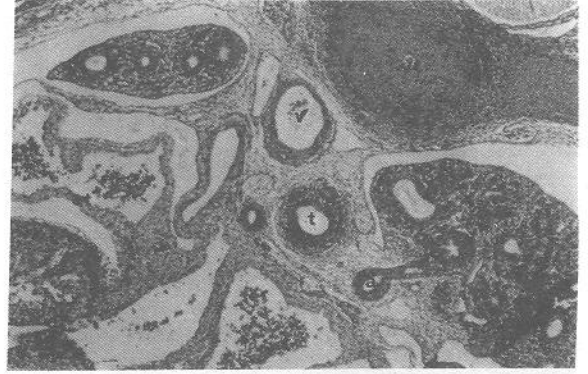
Gestasyon günü	Kontrol grubu (gr±SD)	Adriamisin grubu (gr±SD)	p değeri
15	0.19±0.05	0.23±0.07	>0.05
16	0.29±0.04	0.42±0.12	<0.0001
17	0.47±0.11	0.55±0.15	<0.05
18	0.54±0.15	0.71±0.17	<0.0001

gelişiminin ÖA ve TA'lı fetüslerde etkilenmediği görülmüştür. Tüm fetüslerde özofagus ve trakeanın komşuluğundaki fibrovasküler gevşek bağ dokusu içinde timus, tiroid, akciğerler ve kalbin yerleştiği saptanmıştır. ÖA gelişmeyen her iki gruptaki fetüslerde gestasyon yaşından bağımsız olarak; özofagus omurga kıkırdağı önünde, trakea ise onun ön-yan tarafında yuvarlak tübüler yapılar olarak izlenmiştir. ÖA gelişen fetüslerde özofagusun bulunmadığı kesitlerde, trakea yine omurga kıkırdağına olan uzaklığını korumuş gözükmekte ve bu aralığı gevşek bağ dokusu çevrelemektedir. Tüm gestasyon günlerinde, ÖA'lı fetüslerin lenfatikleri de dahil olmak üzere mediastinal damar yapılarının geniş olduğu dikkati çekmiştir. ÖA gelişen fetüslerde gestasyonun 15. ve 16. günlerinde, dil kökünden mideye kadar yapılan kesitlerde özofagus saptanmamıştır (Resim 1). Diğer fetüslerde bu günlerde özofagus ve trakea epiteli yalnız birkaç sıralı kübik hücreden oluştuğundan, bu iki yapının ayrımı yerleşimleri ve epitel özellikleri ile yapılabilmektedir. Özofagus, trakea ve TÖF'e ait histopatolojik özellikler aşağıda özetlenmiştir.

Trakea: Gestasyonun 15. ve 16. günlerinde özofagus ve trakea epitelleri benzerlik göstermekle birlikte trakeada epitel altı alan daha bol hücreli görünümde oval, yuvarlak ve şişkin hücrelerden oluştuğundan, özofagusta da bunun yerine gevşek bağ dokusu ve ince bir kas tabakası seçildiğinden birbirlerinden ayrılabilir. ÖA gelişen ve gelişmeyen fetüslerin trakealarının histolojik yapıları aynıdır. Trakeada

epitel farklılaşması gestasyonun 17. gününden itibaren oluşmakta ve birkaç sıralı kübik epitelden çok sıralı prizmatik epitele dönüşmekte, siliyalar ise 18. günde belirginleşmektedir. Membranöz trakeada düz kas demetleri gestasyonun 17. ve 18. günlerinde seçilebilmekte, kıkırdak oluşumu 17. günde başlamaktadır (Resim 2).

TA gelişen iki fetüste, larinksin distalinde trakeanın



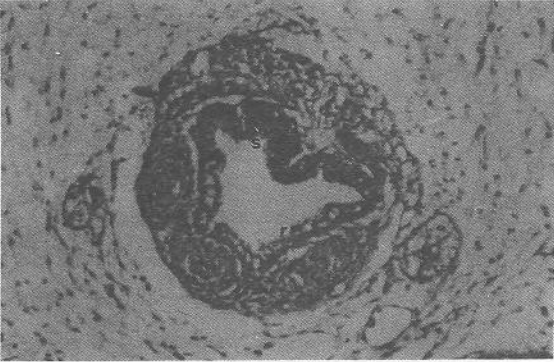
Resim 1. 16. gestasyon gününde özofagus atrezili fetüse ait kesitte, trakea ile omurga arasında özofagusa ait yapı izlenmemektedir (HEX40), a: arter, at: atriyum, ac: akciğer, t: trakea, v: ven, vt: omurga



Resim 2. 18. gestasyon gününde kontrol grubundaki fetüse ait kesitte, trakea ve özofagus duvar yapılarının farklı özellikler içerdiği gözlenmektedir (HEX40) a: arter, I: lenfatik, n: sinir, o: özofagus, t: trakea, tm: timus, v: ven, vt: omurga kıkırdağı (ok trakea duvarındaki kıkırdak adacığını göstermektedir).



Resim 3. 17. gestasyon gününde trakea atrezili fetüse ait kesitte, özofagusun önünde trakeaya ait yapı gözlenmemektedir (HEX40). ö: özofagus, vt: omurga.



Resim 4. 17. gestasyon gününde özofagus atrezili fetüse ait kesitte trakeoözofageal fistülün farklı döşeyici epitel özelliği izlenmektedir (HEX40). k: kırkırdak, m: düz kas, n: sinir, r: solunumsal epitel, s: çok katlı yassı epitel.

oluşmadığı, ana bronşların ise geliştiği saptandı (Resim 3). Bu iki fetüsün özofagus yapıları eş gestasyon günlerindeki diğerleri ile aynı idi.

Özofagus: Özofagusta epitel farklılaşması gestasyonun 17. gününden itibaren oluşmaktadır. ÖA gelişmeyen fetüslerde özofagus epiteli gestasyonun 17. ve 18. günlerinde aynı histolojik yapıdadır ve iki ya da üç sıralı şişkin, yüzeyde hafif yassılaşıma gösteren geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Gestasyon yaşı 18 gün olan beş ÖA'lı fetüsün proksimal özofaguslarının larinksten sonra gelen kesitlerinde, döşeyici epitel ve submukoza görülmeyen düzensiz demetlerden oluşan, ÖA gelişmeyenlere göre daha

kalın bir kas yapısı halinde olduğu gözlenmiştir. Yine gestasyon yaşı 18 gün olan dört ÖA'lı fetüsün distal özofaguslarının ÖA gelişmeyen fetüsler ile benzer histolojik özellikler gösterdiği dikkati çekmiştir.

TÖF: Gestasyon yaşı 17 gün olan 1 ve 18 gün olan 2 fetüste, farinksden sonra özofagus dokusuna rastlanmamış, ancak trakea çatallanması hizasında TÖF saptanmıştır. TÖF'ün döşeyici epiteli kısmen yalancı çok katlı siliyalı silindirik, kısmen de çok katlı yassı epitelden oluşmaktadır (Resim 4).

Tartışma

Tovar ve ark. 1995'te sıçanlarda ilk kez ÖA modeli oluşturarak bu anomalinin etiopatogenezini araştırmak için heyecan verici bir yol açmışlardır⁽³⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda, bu modelin insanlarda oluşan ÖA'ya hem atrezinin tipi hem de histolojik özellikleri yönünden büyük benzerlik gösterdiği saptanmıştır^(3,11). Bu çalışmalardaki modellerin oluşturulmasında çiftleşme süresi, adriamisin uygulama gün ve dozu farklılıklar göstermektedir^(1,3,11,13,15). Laboratuvarımız koşullarında çiftleşme süresi 24 saat olduğundan, embriyolojik pencerenin (gestasyonun 8. ve 9. günleri) yakalanabilmesi amacıyla adriamisin Hutson ve ark.'nın önerdiği doz esas alınarak üç gün verilmiştir⁽¹¹⁾. Yöntemimiz bu şekli ile doz dışındaki unsurlar yönünden özgündür ve diğer benzer çalışmalardan incelenen gestasyon günleri yönünden farklılık gösterdiğinden, fetüs ağırlıklarının karşılaştırılmasını yapmak olanaklı değildir. Yine de Tovar ve ark. tarafından kilo kazanımı açısından adriamisin verilen ve verilmeyen gebe grupları arasında saptanan anlamlı farkın, kullandığımız adriamisin dozu daha fazla olduğu halde çalışmamızda saptanmadığını söyleyebiliriz⁽¹⁵⁾. Adriamisin doz ve uygulama süresi farklılığının yarattığı sonuçların çok değişken olduğunu destekleyen bir diğer bulgumuz da, değişik gestasyon günlerinde atrezi gelişme sıklığındaki değişkenliktir. Aynı laboratuvar koşullarında yapılmış çalışmalarda bile ÖA gelişme sıklığı farklı olabilmektedir^(11,16,17). Bu nedenle doz uygulama süresi ve atrezi sıklığı arasındaki ilişkilerin basit olmadığını düşünmekteyiz. Bulgularımız diğer çalışmalarda 13. gestasyon gününe kadar gösterilmiş olan ÖA ve polihidramnios birlikteliğinin, gestasyonun 15-18. günlerinde de sürdüğünü göstermektedir⁽³⁾. Amniyon sıvısındaki artışın, gestasyonun 15. gü-

nünde kontrol ve atrezi grupları arasında anlamlı fark göstermesi, bu modelin insandaki özellikler ile uyumluluğunu arttırmaktadır.

Özofagus atrezisinin oluşum mekanizmasını açıklamak için tüm embriyolojik gelişim döneminin incelenmesi gerektiğini düşündüğümüzden çalışmamızda, daha önceki yayınlarda ayrıntılı bilgi edinemediğimiz özellikle gestasyonun 15, 16, 17 ve 18. günlerindeki histolojik bulgular incelendi. Saptadığımız ilginç bulgulardan biri adriamisine maruz kalan ama ÖA gelişmeyen fetüslerde özofagusun histolojik yapısının etkilenmemiş olmasıdır. Hutson ve ark.'ın yaptığı çalışmada bu fetüslerde özofagus mukozasının atrofik, kas liflerinin de çok az sayıda ve ince olduğu gözlenmiştir ⁽¹¹⁾. Diğer çalışmalardan farklılık gösteren bir diğer bulgumuz da, ÖA'lı fetüslerde trakeanın topografik olarak omurgaya olan uzaklığını korumuş olmasıdır. Özofagusun olması gereken yerde kontrol grubu fetüslerden farklı histolojik özelliklere rastlamadık. Bizden farklı olarak term fetüsleri inceleyen Tovar ve ark. ÖA'lı fetüslerde 21. günde trakeayı omurgaya yaklaşmış konumda bulmuşlardır ⁽³⁾. Bu nedenle gestasyonun 18-21. gününde trakeanın omurgaya yaklaştığı düşünülebilir. Buna mezenkimdeki değişikliklerin yol açma olasılığı da bulunduğu ^(14,20), mezenkim yapısının bir başka araştırma ile incelenmesi gerektiği fikrindeyiz.

Qi ve ark. TA'lı fetüslerin orta özofagus düzeyinde solunumsal epitel bulduklarını belirtmektedir ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızın en ilginç bulgularından birisi TA'lı fetüslerde özofagusun boylu boyunca kontrol grubu ile aynı histolojik yapıda olmasıdır. Ayrıca ana bronşlar ve akciğer dokusu da normal histolojik yapısını korumuştur. Başka bir deyişle adriamisin etkisi seçici bir şekilde yalnız trakea gelişimi üzerine olmuştur. İnsanlarda da bu şekilde tek başına TA'lar bildirilmiştir ^(5,6). Bu olgularda tanımlanan histopatolojik bulgular, sıçan fetüslerinde saptadıklarımızla şaşırtıcı bir benzerlik göstermektedir. Ayrıca aynı etkenin embriyonel gelişim sırasında hem ÖA hem de TA'ya neden olması, bu iki yapının gelişimlerinin ortak olduğunu düşündürmektedir ⁽¹⁸⁾.

İnsan özofagusunun embriyogenezinde ön bağırsağın trakea ve özofagusa ayrılması birbirinden bağımsız üç adımla olmaktadır ⁽⁶⁾. Bunlardan ilki önbağırsağın iki kenarındaki organ oluşumları olup,

bundan büyük olasılıkla mezodermden gelişen iki farklı bölge sorumludur. Endoderm bu iki bölgenin kontrolünde önde trakea mukozasına, arkada ise özofagus mukozasına farklılaşır. Öndeki epitel arkadından üç kat daha kalındır. Çalışmamızda bu gelişimin izleri kontrol grubu fetüslerde özofagus ve trakea lümenlerini döşeyen epitel hücrelerinin değişimi ile izlenebilmiştir. ÖA ve TA'lı fetüslerde ise özofagus ve trakea epitelleri adriamisinden ayrı ayrı etkilenebilmektedir. Önbağırsağın özofagusu geliştirecek olan arka kısmı ön kısmından daha incedir. ÖA'nın TA'dan daha sık görülmesi, adriamisin, ince olan bu bölgeyi daha kolay ve şiddetli etkilediğini düşündürmektedir ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda ÖA'lı fetüslerde proksimal özofagusun bir kitle şeklinde görülmüş olması, önbağırsağın farklılaşma sürecinin erken dönemlerinde etkilendiği varsayımını akla getirmektedir. Ayrıca çalışmamızda ÖA'lı fetüslerin proksimal özofaguslarının lümenlerinin olmayışı, Kreuter'in özofagusun embriyolojik gelişiminde tanımladığı "içi dolu evre"ye benzemektedir ⁽¹⁰⁾.

İkinci adım önbağırsağın her iki yan bölgesinin lümenine doğru çıkıntı yapması ile birlikte, özofagus ve trakea lümenlerinin birbirlerinden tamamen ayrılmasıdır. Kluth ⁽⁹⁾ ve Zwa-Tun ⁽²¹⁾ çalışmalarında, aslında trakeal bölmenin hiç oluşmadığını öne sürmektedirler. Çalışmamızda bu ayrımın oluşmadığı veya geciktiğini gösteren bir bulgu saptanmaması bu görüşü destekler niteliktedir.

Üçüncü adım ise özofagus ve trakeanın ilk taslaklarından aşağı doğru uzamasıdır. Trakeanın gelişimi ana bronşlar ve akciğerlerin gelişiminden bağımsız olmaktadır. ÖA'lı fetüslerde adriamisin bu uzamayı şiddetli etkilediği, hatta proksimal atretik özofagusun gelişimini ilk evrelerde durdurduğu gözlenmiştir. Trakeal bölge özofagusa oranla daha kalın olduğundan TA'lı fetüs sayısı çok azdır. TA'lı fetüslerde embriyogenez teorisini destekleyecek şekilde, ana bronş ve akciğer gelişiminin normal olduğunu gözledik.

TÖF'lerin oluşumu da bu teori ile açıklanabilir. Arka bölgesi etkilenip ÖA oluşturan önbağırsağın ön bölgesinden trakea gelişirken; trakeaya yapışık kalabilecek özofagus taslak hücreleri trakeanın aşağı uzaması ile taşınarak, atrezi oluşturan tetik mekanizmanın ortadan kalkması sonucu proksimal atretik

özofagus segmentinin distalinde fistül ile birlikte distal özofagusu oluşturabilir. Trakea ve özofagus endoderminin bu yakın ilişkileri fistül yolunda, hatta daha distalindeki lümeninde iki farklı epitel hücrelerinin gelişimine yol açabilir. Hutson ve ark.'ın çalışmasında gestasyonun 11-13. günlerindeki bulgulara dayanılarak, aslında trakeanın gelişmediği, bunu karşılayabilmek için özofagusun trakealaşmaya giderek ÖA'ya neden olduğu öne sürülmüştür (12). Bu görüş ÖA'nın bütün tiplerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Crisera ve ark. distal özofagusun, trakeanın üçlü çatallanması ile gerçekte solunumsal bileşenden gelişerek 13.5. gestasyon gününde mideye açıldığı varsayımını ortaya atmışlarsa da, çalışmamızda distal özofagus epitelinin normal yapıda bulunmuş olması bu görüşü desteklememektedir (2).

Bulgularımız, hayvan modellerinde oluşturulan trakea ve özofagus anomalilerinin, Hutson ve ark.'ın öne sürdüğü; özofagusun normal embriyonel gelişimindeki bir durma veya duraklamadan oluştuğu görüşünü desteklemektedir (11). Adriamisin bu gelişimi özgün şekilde etkilemektedir. Bu etki Glackin ve ark.'ın deneysel çalışmalarında gösterilmiştir (4).

Adriamisin ile oluşturulan ÖA sıçan modeli; kolay uygulanabilirliği, ucuz olması, tekrarlanabilmesi ve insanda görülen ÖA'ya birçok yönden benzerliği gibi özellikleri ile deneysel araştırmalar için ideal bir model izlenimi vermektedir. Bulgularımızın değişik embriyogenez teorilerini destekler nitelikte oluşu, bu anomalinin gelişiminin çok karmaşık olduğunu ve ÖA hayvan modelinde değişik unsurların sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Bulgularımıza dayanarak bu modelde özofagus ve trakeaya ek olarak mezenkimin de sorgulanması gerektiği fikrindeyiz.

Kaynaklar

1. Cheng W, Bishop AE, Spitz L, et al: Abnormalities of neuropeptides and neural markers in the esophagus of fetal rats with adriamycin-induced esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 32:1420, 1997
2. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, et al: Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: Suggested mechanism in faulty organogenesis. *J Pediatr Surg*

34:204, 1999

3. Diez-Pardo JA, Qi B, Navarro C, et al: A new rodent experimental model of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Preliminary report. *J Pediatr Surg* 31:498, 1996
4. Glackin CA, Murray EJB, Murray SS: Doxorubicin inhibits differentiation and enhances expression of helix-loop-helix genes *id* and *mTwi* in mouse osteoblastic cells. *Biochemistry International* 28:67, 1992
5. Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for Surgeons*. Philadelphia, WB Saunders, 1972, pp:63-100
6. Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for Surgeons*. Philadelphia, WB Saunders, 1972, pp:293-322
7. Kalter H, Warkany J: Congenital malformations in inbred strains of mice induced by riboflavin deficient, galactoflavin containing diets. *J Exp Zool* 136:531, 1957
8. Kleckner SC, Pringle KC, Clark E: The effect of chick embryo hyperflexion on tracheoesophageal development. *J Pediatr Surg* 31:498, 1996
9. Kluth D, Steding G, Seidl W: The embryology of foregut malformations. *J Pediatr Surg* 22:389, 1987
10. Kreuter E: Die angeborenen verschlüssen und verengungen des darmkanals im lichte der entwicklungs-geschichte. *Dtsch Z Chir* 79:1, 1905
11. Meri JM, Kotsios C, Hutson J, et al: Histopathologic study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in an animal model. *J Pediatr Surg* 32:12, 1997
12. Meri JM, Hasthorpe S, Farmer P, et al: Relationship between of esophageal atresia and vertebral anomalies in mammalian embryos. *J Pediatr Surg* 33:58, 1998
13. Orford JE, Cass DT: Dose response relationship between adriamycin and birth defects in a rat model of VAT-ER association. *J Pediatr Surg* 34:392, 1999
14. Possögel AK, Diez-Pardo JA, Morales C, et al: Embryology of esophageal atresia in the adriamycin rat model. *J Pediatr Surg* 33:606, 1998
15. Qi B, Diez-Pardo JA, Navarro C, et al: Narrowing the embryologic window of the adriamycin-induced fetal rat model of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 11:444, 1996
16. Qi BQ, Meri J, Farmer P, et al: The vagus and recurrent laryngeal nerves in the rodent experimental model of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 32:1580, 1997
17. Qi BQ, Uemura S, Farmer P: Intrinsic innervation of the oesophagus in fetal rats with oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 15:2, 1999
18. Qi BQ, Beasley SW: Pathohistological study of adriamycin-induced tracheal agenesis in the fetal rat. *Pediatr Surg Int* 15:17, 1999
19. Warkany J, Roth CB, Wilson JG: Multiple congenital malformations: A consideration of etiologic factors. *Pediatrics* 1:462, 1948
20. Zhou B, Hutson JM, Farmer PJ, et al: Apoptosis in tracheoesophageal embryogenesis in rat embryos with or without adriamycin treatment. *J Pediatr Surg* 34:872, 1999
21. Zwa Tun HA: The trachea esophageal septum-fact or fantasy? *Acta Anat* 114:1, 1987