

İnsan fetüsünde duodenumun morfometrik analizi

Sevil Karabağ¹ , Kıvılcım Eren Erdoğan² , Perihan Alsancak³ , Nazlı Soygun⁴ , Figen Doran² 

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

³Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

⁴Adana Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Adana

Özet

Amaç: Duodenum mukozası parmak benzeri villuslarla kaplıdır. Yetişkinlerde villusun boy/en oranı yaklaşık 4–5:1’dir. Çalışmamızın amacı, insan fetüsünde villus boy/en oranını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya 81 fetal otopsi dahil edildi. Rastgele 3 villus X ve Y eksenlerinde ölçüldü. İstatistiksel analiz Pearson korelasyonu, Kolmogorov-Smirnov, ki kare ve lineer regresyon testleri ve Student t testiyle yapıldı.

Bulgular: Çalışmada 29 dişi ve 52 erkek fetüs mevcuttu. Yaş aralığı gebeliğin 12. ve 40. haftaları arasındaydı. Seksen bir fetüsün 2’si birinci trimesterde, 73’ü ikinci trimesterde ve 6’sı üçüncü trimesterdeydi. Birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki ortalama villus boy/en oranları sırasıyla 2.75 ± 0.37 , 3.21 ± 0.17 ve 3.76 ± 0.6 idi. Gebelik haftası ile duodenum villus boy/en oranı arasında korelasyon yoktu ($p=0.080$). Dişi ve erkek fetüslerde ortalama villus boy/en oranları sırasıyla 3.62 ± 1.28 ve 3.02 ± 0.84 idi ($p=0.014$).

Sonuç: Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda, gebelik haftasından bağımsız olarak villuslar, yetişkinlere kıyasla fetüslerde daha künt ve kısaydı ancak çocuklarda öyle değildi. Villusların doğumdan sonra kademeli uzayışı çevresel faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Anahtar sözcükler: Duodenum, fetüs, villus boy/en oranı.

Abstract: Morphometric analysis of duodenum in human fetus

Objective: The mucosa of the duodenum is lined by finger-like villi. In adults, the villus height to width ratio is about 4–5:1. The aim of this study is to evaluate the villus height to width ratio in the human fetus.

Methods: Eighty-one human fetal autopsies were included in the study. Three random villi were measured with the X and Y-axes. The statistical analysis was performed by Pearson correlation, Kolmogorov-Smirnov, chi-square, linear regression tests, and Student’s t-test.

Results: There were 29 female and 52 male fetuses. The age range was between 12 and 40 weeks of gestation. Of 81 fetuses, 2 were in the first trimester, 73 in the second trimester, and 6 in the third trimester. The mean villus height to width ratios in the first, second, and third trimesters were 2.75 ± 0.37 , 3.21 ± 0.17 , and 3.76 ± 0.6 , respectively. There was no correlation between the week of gestation and duodenum villus height to width ratio ($p=0.080$). The mean villus height to width ratios among females and males were 3.62 ± 1.28 and 3.02 ± 0.84 , respectively ($p=0.014$).

Conclusion: In our study, villi were blunter and shorter in fetuses than in adults but not in children regardless of weeks of gestation compared to the literature. The gradual elongation of villi after birth may be attributed to environmental factors.

Keywords: Duodenum, fetus, villi height to width ratio.

Giriş

İnce bağırsağın ilk kısmı olan duodenum, 6. haftada mezenkimal dokuyla çevrili olan tek katmanlı epitelyal mukozadan oluşan basit bir kanaldır. Dördüncü haftanın başlarında duodenum ön bağırsağın kaudal ucundan, orta bağırsağın kranial ucundan ve bunların endodermal

kısımları arasındaki bağlantı olan splanknik mezoderm-den gelişmeye başlar.^[1] Villuslar ve Lieberkuhn kriptaları sırasıyla 8. hafta ve 3. ay esnasında ortaya çıkmaya başlar.^[2] Ek olarak, Brunner bezleri 12–14. haftalara kadar proksimal duodenumda ortaya çıkar.^[1,2]

Olgun duodenum, jejunum ve ileumda bulunanlardan daha kısa ve künt olan parmak benzeri villuslarla

Yazışma adresi: Dr. Sevil Karabağ, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ.

e-posta: eesevil-krbg@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 17 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021

Bu yazının atfı künyesi: Karabağ S, Eren Erdoğan K, Alsancak P, Soygun N, Doran F. Morphometric analysis of duodenum in human fetus. Perinatal Journal 2021;29(3):245–249. doi:10.2399/prn.21.0293011

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293011

ORCID ID: S. Karabağ 0000-0002-8855-3798; K. Eren Erdoğan 0000-0002-4951-8703; P. Alsancak 0000-0001-7327-5038;

N. Soygun 0000-0002-1318-6831; F. Doran 0000-0002-2757-2119

kaplıdır. En kısa villuslar proksimal duodenumda yer alır ve progresif şekilde distale doğru uzar.

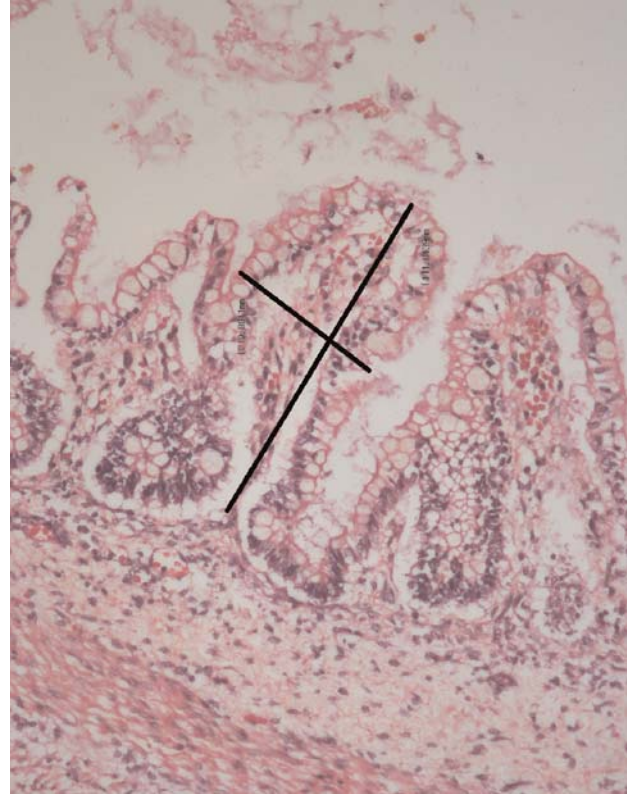
Özellikle tropikal bölgelerdeki gelişmekte olan ülkelerde, yüksek oranda sağlıklı görünen asemptomatik olgularda duodenal mukozanın histolojik anomalileri bildirilmiştir.^[3] Villus boy/en oranı, duodenumun farklı bölgelerinde değişkendir; örneğin duodenumun farklı kısımlarının oranı yetişkinlerde 4–5:1 iken, proksimal kısmın oranı 2–3:1'dir. Bu oran çocuklarda 2–3:1'dir.^[2] Duodenal villusların, endüstrileşmiş uluslara kıyasla gelişmekte olan ülkelerdeki sağlıklı bireylerde daha kısa olduğu bildirilmektedir.^[3–5] Villus atrofisi çölyak hastalığında ve otoimmün enteropatide meydana gelmektedir. Bazı çalışmalar, gebelik trimesterleri ve gebelik haftaları ile kıyaslayarak bu ölçümü hayvan modelleriyle birlikte açıklamıştır. Çölyak hastalığının, yiyeceklere yönelik anormal bir immün yanıtın sonucu olarak intestinal villuslarda kısalma ile karakterize olduğunu biliyoruz.^[6] Ancak, fetüste duodenal villus boyutu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bugüne kadar insan fetüsünde normal duodenum gelişiminin çeşitli yönlerini açıklayan sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Biz de normal insan fetüsünde intestinal villus gelişimini açıklamak istedik. Bu çalışmanın amacı, insan fetüsünün duodenumunda villus boy/en oranını değerlendirmektir. Bu şekilde, gebelik trimesterleri arasında villus gelişimini ve fetal otopsilerde konjenital anomaliler ile duodenal villus boyutu arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı amaçlıyoruz.

Yöntem

Çalışmaya 2016 ile 2017 yılları arasında kliniğimizde otopsi yapılan toplam 81 insan fetüsü dahil edildi. Dokulardaki otolizi önlemek amacıyla çalışma prospektif olarak panlandı ve otopsiler fetal örneklerin alınmasından hemen sonra yapıldı. Her olgu için tek bir duodenum parçası örneği alındıktan sonra rastgele olarak üç villus, ışık mikroskopuyla 200× büyütme ile X ve Y eksenlerinde ölçüldü. Bu villusların eni ve boyu, mikroskoba uygulanan yazılım ile hesaplandı ve ardından her örnek için ortalama oranlar belirlendi (Şekil 1 ve 2).

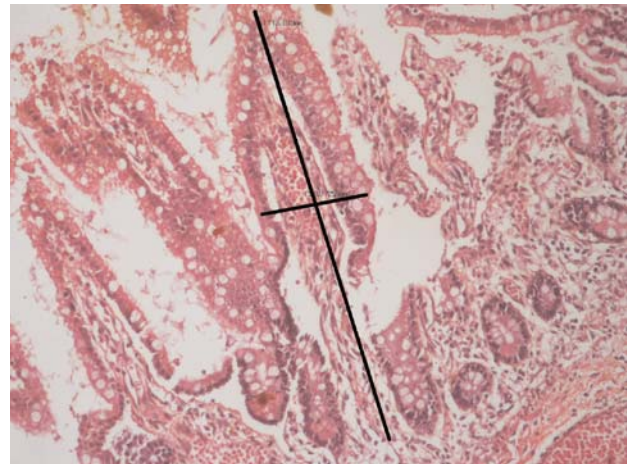
Gebelik haftası, cinsiyet, fetüslerin duodenal villus eni ve boyu ile konjenital anomaliler kaydedildi. Fetüsler önce gebelik trimesterlerine göre üç gruba ayrıldı (ilk 13 hafta birinci trimester, 14–26. haftalar ikinci trimester ve



Şekil 1. 21 haftalık fetüste villus boy/en oranı (H&E x200).

27 hafta ve üzeri üçüncü trimester). Ayrıca, fetüsler gebelikte <20 ve ≥20 hafta olarak gruplandı.

Çalışma, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.



Şekil 2. 40 haftalık fetüste villus boy/en oranı (H&E x200).

İstatistiksel analiz için SPSS Windows sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki klinik ve demografik özellikler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında değişkenleri karşılaştırmak için Pearson korelasyonu, Kolmogorov-Smirnov, ki kare ve lineer regresyon testleri ile Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 81 fetüsün 52'si erkek (%64.2), 29'u dişiydi (%35.8). Yaş aralığı gebeliğin 12 ve 40. haftaları arasındaydı. Konjenital anomalilerin büyük çoğunluğu sinir sistemi bozuklukları iken (on fetüste ventrikülomegali, yedi fetüste nöral tüp defekti, üç fetüste ensefalosel, iki fetüste anensefali, bir fetüste şizensefali, bir fetüste holoprosensefali ve bir fetüste fetal akrani), bunları anhidramniyos veya oligohidramniyos (sekiz fetüs), renal agenezi (üç fetüs), kardiyak defektler (üç fetüs) ve ekstremitte anomalileri (üç fetüs) takip etti. Gebelik trimesterlerine göre ortalama villus boy/en oranları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Gestasyonel yaştan bağımsız olarak ortalama villus boy/en oranı 3.24 ± 0.56 idi. Ayrıca, dişi ve erkek fetüslerde ortalama villus boy/en oranı sırasıyla 3.62 ± 1.28 ve 3.02 ± 0.84 'tü ($p = 0.014$). Fetüsler gebelik trimesterlerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci trimester grubu, gebeliğin 12 ve 13. haftalarında ve villus boy/en oranı sırasıyla 2.69 ve 2.8 olan, kistik higroma ve anensefalili 2 fetüsten oluşmaktaydı. Birinci trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 2.75 ± 0.37 idi. İkinci trimester grubu 73 fetüsten oluşmaktaydı. Bu fetüslerin 22'sinde merkezi sinir sistemi bozukluğu, 8'inde oligo/anhidramniyos, 3'ünde kardiyak anomali, 3'ünde renal agenezi, 3'ünde ekstremitte anomalileri, 2'sinde orak hücreli anemi, 2'sinde yarı dudak, 1'inde Down sendromu, 1'inde omfalosel mevcutken kalan 28 fetüste hiçbir anomali yoktu. İkinci trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 3.21 ± 0.17 idi. Üçüncü trimester grubunda oligohidramniyos, kraniyal agenezi ve ventrikülomegalisi olan 6 fetüs vardı ve 3 fetüste hiçbir anomali yoktu. Üçüncü trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 3.76 ± 0.6 olarak bulundu.

Seksen bir fetüsün 2'si birinci trimester, 73'ü ikinci trimester ve 6'sı üçüncü trimesterdeydi. Pearson korelas-

Tablo 1. Gebelik trimesterlerine göre ortalama villus boy/en oranı.

Trimester	n	Villus boy/en oranı (ortalama \pm SS)
1.	2	2.75 \pm 0.37
2.	73	3.21 \pm 0.17
3.	6	3.76 \pm 0.6

n: Sayı; SS: Standart sapma.

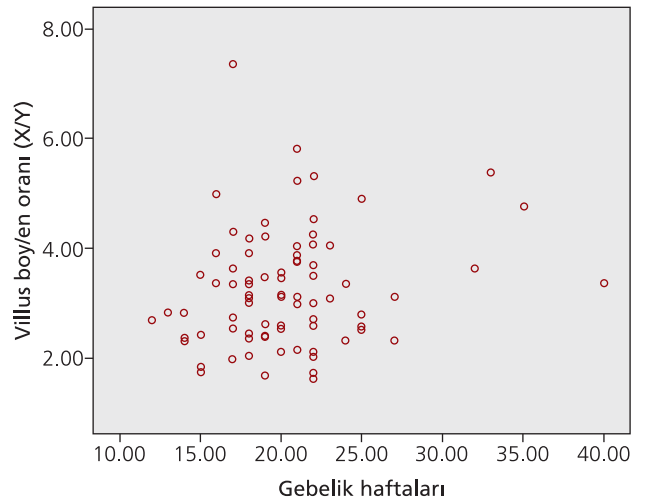
yon testi uygulandığında gebelik haftaları ve duodenal villus boy/en oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p = 0.080$, $r = 0.196$). Gebelik haftalarına göre villus boy/en oranı korelasyon grafiği **Şekil 3**'te verilmiştir.

Gebelik yaşı 20 haftadan daha az olan 37 fetüsün ortalama villus boy/en oranı 3.12 ± 1.09 'du. Gebelik yaşı ≥ 20 hafta olan 44 fetüsün ortalama villus boy/en oranı 3.35 ± 1.03 'tü. Bu iki grubun ortalama oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.334$).

Merkezi sinir sistemi anomalileri olan fetüsler (25 fetüs) ile kalan olguların ortalama villus boy/en oranı sırasıyla 3.22 ± 0.97 ve 3.25 ± 1.10 'du ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.873$).

Tartışma

Bu çalışma, insan fetüsündeki üç farklı trimesterde duodenum villus boy/en oranına ilişkin ilk normatif verileri sunmaktadır. Tarihsel olarak, çıkarılmış bağırsak-



Şekil 3. Gebelik haftalarına göre villus boy/en oranlarının korelasyon grafiği (X/Y).

lar üzerinde yapılan anatomik ve histolojik çalışmalar, örneklerin olmaması ve otoliz nedeniyle kısıtlıydı. Bu karıştırıcı faktörleri ortadan kaldırmak amacıyla, çalışmamızı fetal örnekler alındıktan hemen sonra gerçekleştirdik. Her gestasyonel yaş grubunda duodenumun ayrı histolojik özelliklerine rastladık. Çalışmamız, ortalama villus boy/en oranının 3.24 ± 0.56 olduğunu göstermiştir. Bu oran, daha önceki çalışmalarda çocuklarda tespit edilen değer aralığı içindedir.^[1,2] Bu oran sağlıklı yetişkinlerdeki duodenumda 4–5:1 iken, jejunumda 6.8'dir.^[7]

Duodenum, villusların gerçekleştirdiği absorpsiyon için gastrointestinal kanalın önemli bir parçasıdır. Çölyak hastalığı, en yaygın görülen dişi eğilimine sahip malabsorpsiyon sendromudur.^[8] İlginç bir şekilde çalışmamızda, dişi fetüslerin erkek fetüslerden daha uzun villuslara sahip olduğunu gözlemledik ($p < 0.05$).

Gestasyonel yaşları < 20 ve ≥ 20 hafta olan fetüsler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Birinci grup 37, ikinci grup 44 fetüsten oluşmaktaydı. Bu iki grup, Student t testiyle analiz etmeye yetecek sayıda olguya sahipti.

Sinir sistemi anomalileri, çalışmamızda fetüslerin sonlandırılmalarının en yaygın sebebiydi. Sinir sistemi anomalileri olan fetüsler ile kalan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda, sağlıklı bireylerde daha kısa villuslar ve enflamasyon bildirilmiştir.^[3-5] Bazı yazarlar, histopatolojik veya ultra yapısal olarak hipoplastik villus ve anormal müsünli düz mukozaya sahip konjenital mikrovillus atrofi veya ailesel enteropati bildirmiştir.^[9-11]

Cinsiyet ve villus boy/en oranı arasında lineer regresyon testi uygulandığında, çalışmamız villus boy/en oranını etkileyen en önemli faktörün cinsiyet olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda villus boy/en oranı üçüncü trimestere doğru artmaktadır. Ancak örnek sayılarının gebelik trimesterleri bakımından üç grup arasında eşit olarak dağıtılmaması nedeniyle gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak değerlendiremedik. Birinci trimesterde sonlandırılan fetüsler genellikle intestinal örnekleme dahil tam otopsi için yeterli değildir ve bu durum, çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. Çalışmamızın kısıtlaması, otopsi için patoloji laboratuvarında incelenen fetüslerin büyük çoğunluğunun ikinci trimesterde olması ve birinci ve üçüncü trimesterdeki fetüslerin sayı-

sının oldukça düşük olması ve bu nedenle olguların normal şekilde dağıtılmamış olmasıdır.

Sonuç

Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda, gebelik haftasından bağımsız olarak villuslar, yetişkinlere kıyasla fetüslerde daha künt ve kısaydı ancak çocuklarda öyle değildi. Villusların çevresel nedenlerden etkilenebilmeleri nedeniyle doğumdan sonra kademeli olarak uzamaya devam ettiğini düşünüyoruz. Çalışmamızdan elde edilen veriler, duodenumun mukozal anomalilerinin ve villus atrofisinin patolojilerini belirlemek için diğer çalışmalara katkı sağlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, insan fetüslerinde duodenal villus boyutunu araştıran ilk çalışmadır. Bu konudaki çalışmaların seyrekliği dikkate alındığında, raporumuz dikkate değerdir. Daha büyük örneklem boyutlarına sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Desdicioglu K, Malas MA, Evcil EH. Development of the fetal duodenum: a postmortem study. *Fetal Diagn Ther* 2009;26: 16–23. [PubMed] [CrossRef]
2. Wigglesworth JS, Singer DB, editors. Textbook of fetal and perinatal pathology. 2nd ed. New York, NY: Blackwell Science; 1985. p. 815.
3. Bennett MK, Sachdev GK, Jewell DP, Anand BS. Jejunal mucosal morphology in healthy North Indian subjects. *J Clin Pathol* 1985;38:368–71. [PubMed] [CrossRef]
4. Cook GC, Kajubi SK, Lee FD. Jejunal morphology of the African in Uganda. *J Pathol* 1969;98:157–69. [PubMed] [CrossRef]
5. Lindenbaum J, Gerson CD, Kent TH. Recovery of small intestinal structure and function after residence in the tropics. I. Studies in Peace Corps volunteers. *Ann Intern Med* 1971;74: 218–22. [PubMed] [CrossRef]
6. Condino AA, Barleycorn AA, Lu W, Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Abnormal intestinal histology in neonates with congenital anomalies of the gastrointestinal tract. *Biol Neonate* 2004;85:145–50. [PubMed] [CrossRef]
7. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhart CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans.

- JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19:453–60. [PubMed] [CrossRef]
8. Suci N, Pop L, Panaitescu E, Suci ID, Popp A, Anca I. Fetal and neonatal outcome in celiac disease. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:851–5. [PubMed] [CrossRef]
 9. Carruthers L, Dourmashkin R, Phillips A. Disorders of the cytoskeleton of the enterocyte. Clin Gastroenterol 1986;15: 105–20. [PubMed]
 10. Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. Familial enteropathy: a symptom of protracted diarrhea from birth, failure to thrive and hypoplastic villous atrophy. Gastroenterology 1978;131:75:783–90. [PubMed] [CrossRef]
 11. Phillips AD, Jenkins P, Razaat F, Walker-Smith JA. Congenital microvillus atrophy: specific diagnostic features. Arch Dis Child 1985;60:135–9. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.