

8. BÖLÜM

EMBRİYOGENESİS

8.1 Giriş

Eşeyli üreyen canlılarda erkek ve dişi üreme hücrelerinin çekirdeklerinin birleşmesinden sonra meydana gelen yapı (syngami, singami) embriyo olarak gelişimini sürdürmektedir. Embriyo, gelişmenin başlangıç evrelerindeki organizma olarak tanımlanır. Genellikle embriyo görünüşte özel bir türün kolaylıkla tanımlanabilen anatomik şekline sahip değildir. Örneğin deneyimli embriyologlar hariç gelişmenin erken evrelerinde domuz embriyosu sığır embriyosundan ayırt edilemez. Benzer şekilde insan embriyosu da gelişmenin erken evrelerinde daha aşağı yapıdaki türlerin embriyolarından görünüş olarak ayırt edilememektedir.

Fötüs uterusda bulunan bir döl olarak tanımlanır, fakat morfolojik olarak da belli bir türün üyesi olarak tanınabilir. Çoğu fizyologlar fötüsü embriyonun daha gelişmiş hali olarak düşünürler. Embriyo, konseptus (gebelik ürünü) ve fötüs geliştirmekte olan bir organizmayı tanımlamak için genellikle birbirini yerine kullanılmaktadır.

Gebelik ürünü (konseptus) gebeliğin oluşmasıyla birlikte ortaya çıkan yapıların tümü gebelik ürünü olarak tanımlanır. Bu kavram (konseptus);

- 1) erken gelişme evresindeki embriyoyu,
- 2) implantasyon öncesi dönemde embriyo ve embriyo zarlarını ve
- 3) tutunma sonrasındaki fötüs ve plasentayı içermektedir.

Memelilerde döllenme üç önemli olayın gerçekleşmesini gerektirmektedir. Bunlar;

1) Eğer yumurta hücresi etrafında kumulus hücreleri var ise (bazı türlerde ovulasyon ile yumurta hücresinin etrafındaki kumulus ve korona radiata hücreleri yumurta hücresinden ayrılmaktadır) sperm hücrelerinin bu hücreleri geçmesi,

2) Sperm hücrelerinin yumurta hücresinin etrafını çevreleyen zona pellusidaya tutunması ve zona pellusidadan vitellin boşluğa doğru ilerlemesi ve

3) Sperm hücresi ve yumurta hücrelerinin plazma zarlarının birleşmesidir.

Tavşan yumurta hücrelerini çevreleyen kumulus ooforus (cumulus ooforus) hücreleri tarafından üretilen bazı maddelerin sperm hareketini uyarabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu faktör sperm yumurta hücresi karşılaşmasında ikinci bir rol oynayabilir. Çünkü yumurta kanalının ampulla kısmının peristaltik kontraksiyonları yumurta hücresi sperm temasındaki şansı artırmaktadır. Kemirgenlerde kumulus ooforus hücrelerinin sperm tutunmasında gerekli olmasına rağmen, evcil hayvanlarda özellikle ineklerde ovulasyondan sonraki 3-4 saatte kumulus ooforus hücrelerinin bulunmaması nedeniyle tutunmadaki rolleri tartışmalıdır. Boğa sperm akrosomlarında bulunan *hyalüronidaz enzimi* kumulus ooforus'un geçilmesini sağlamaktadır. Domuz sperm akrosomlarında bulunan *arylsülfataz enzimi* de bu türde kumulus ooforus'un dağılmasına neden olmaktadır. Bu olaylar kumulus ooforus engelini aşılması için enzim reaksiyonlarına gerek olduğunu göstermektedir.

Döllenmeden sonra, embriyo uterusu tutunmadan önce dört önemli gelişme gerçekleşmelidir. Bunlar,

- 1) zona pellüsida sınırları içinde gelişme,
- 2) Zona pellüsidadan blastosistin çıkışı,
- 3) gebeliğin ana tarafından kabulü ve
- 4) dış embriyo zarlarının oluşumudur.

Yumurta hücresinin stoplazması içerisinde dişi ve erkek çekirdekçiklerinin varlığı yeni döllenmiş yumurta hücresinin gelişimini belirtmektedir. Dişi ve erkek çekirdekler görülebildiğinde hücre ootid olarak isimlendirilir.

Ootid vücutta en büyük tek hücredir ve çekirdek hacmine oranla en fazla sitoplazmik hacme sahip olarak nitelenir. Bu özellik önemlidir, çünkü zona pellüsida sınırları içinde gerçekleşecek hücre bölünmeleri sitoplazmanın gittikçe küçülen hücresel birimlere bölünmeleriyle sonuçlanmaktadır.

Dişi ve erkek çekirdekçiklerinin birleşmelerini takiben zigot olarak isimlendirilen tek hücreli embriyo yarılanma bölünmeleri olarak isimlendirilen bir dizi mitoz bölünmeye maruz kalmaktadır (Cleavage division). İlk yarılanma bölünmesi her bir hücresi blastomer olarak isimlendirilen 2 hücreli embriyoyu meydana getirir. İki hücreli embriyodaki her bir blastomer hemen hemen aynı büyüklükte ve tek hücreli zigotun tam yarısını temsil etmektedir. Her bir blastomer 4, 8 ve 16 kardeş hücre ile süren bölünmelere uğrar.

Embriyo oluşumunun başlangıç evrelerinde her bir blastomer ayrı dölleri olarak gelişme

potansiyeline sahiptir. Aynı yumurta ikizleri her biri ayrı embriyolar oluşturmak için bağımsız olarak bölünen iki hücreli embriyo blastomerlerinden köken almaktadır. 2, 4 ve 8 hücreli embriyo blastomerleri totipotent özelliğe sahiptirler. Totipotensi bir hücrenin (blastomer) tam bir birey oluşturma yeteneğini belirtmek için kullanılan terimdir. Aynı yumurta ikizleri laboratuvar şartlarında blastomerleri suni olarak birbirinden ayırıp konukçu dişilere aktarmak suretiyle üretilebilir.

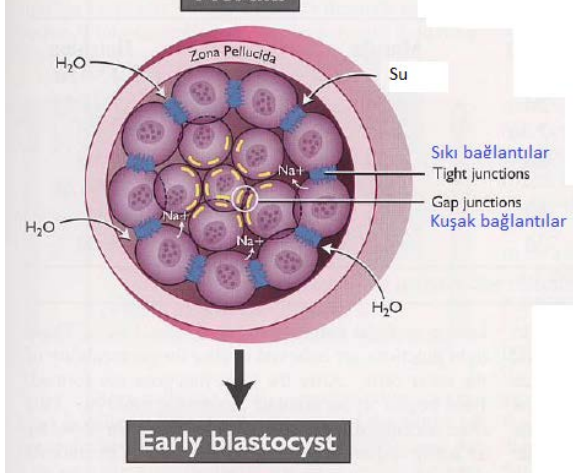
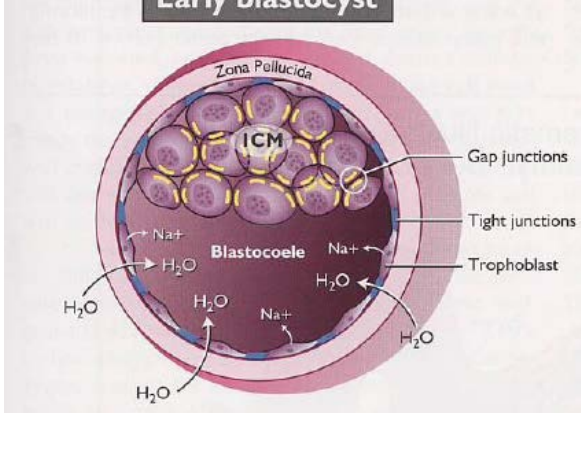
Her bir blastomerin bölünmesi genellikle eş zamanlı olarak meydana gelir, fakat her bir bölünme kendine özgüdür, her bir blastomerden iki hücre üretilir, fakat sitoplazmik kütlede belirgin bir değişiklik yoktur. Benzersiz mitoz bölünmeler yarılanma bölünmesi (cleavage division) olarak isimlendirilir ve bir hücre ile blastosist evresi arasında meydana gelmektedir. Yarılanma bölünmeleri sonucu olarak embriyo hücre sayısı artar fakat halen tek hücreli zigotta olduğu gibi aynı sitoplazma büyüklüğü içermektedir. Yarılanma bölünmelerinin tümü tüm işlem boyunca sabit bir hacimde tutulan zona pellusida içerisinde gerçekleşir.

Katı bir hücre topu oluştuğunda ve artık blastomer birimleri sayılamadığında erken embriyo morula olarak isimlendirilir (Şekil 8.1). Morula oluştuğunda dış hücreler merkezdeki hücrelerden daha fazla sıklaşırlar. Böylece morula evresinde hücreler iç ve dış hücreler olmak üzere iki farklı topluluğa ayrışırlar. Morulanın iç kısmındaki hücrelerden hücreler arası iletişimi sağlayacak olan gap junction gelişir ve iç hücrelerin belirli bir salkım halinde kalmasını mümkün kılabilir.

Morulanın dış hücreleri tight junction olarak bilinen hücre-hücre birleşmelerine gelişir. Bu tight junctionların dış hücrelerin geçirgenliğini değiştirdiğine inanılmaktadır. Tight junctionlar oluşturulduktan sonra sıvı embriyo içinde birikmeye başlar. Bu sıvı birikiminin morulanın dış hücrelerindeki aktif sodyum pompasının sodyum iyonlarını morulanın orta kısmına doğru pompalamasıyla meydana getirildiğine inanılmaktadır. Bu iyon takviyesi morulanın iç hücrelerini çevreleyen sıvının iyon konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Morulada içinde iyonik gerilim artarken, su zonapellusidadan embriyo içine doğru dağılır ve blastosel olarak isimlendirilen su ile dolu bir boşluk oluşmaya başlar.

Blastosistin serbest bırakılması veya blastosist ovulasyonunda üç faktör etkilidir.

- 1) Blastosist içerisinde büyüme ve su birikimi,
- 2) trofoblast hücreleri tarafından enzimlerin üretimi ve
- 3) blastosistin gerilimi.

	
<p>Şekil 8.1 Erken Blastosist gelişimi</p> <p>Sıkı bağlantılar (Tight junction) morulanın dış hücreleri arasında meydana gelmektedir. Kuşak bağlantılar iç hücre topluluğu arasında meydana gelmektedir ve böylece iki grup hücre meydana gelmektedir. Sodyum morulanın dış hücreleri tarafından hücreler arası boşluğa pompalanır ve bunu osmotik olarak su moleküllerinin hücreler arası boşluğa birikimi takip eder. Böylece morula içerisinde su birikmeye başlar.</p>	<p>Şekil 8.1b. Erken Blastosist gelişimi</p> <p>Sıvı birikirken dış hücreler katmanlaşır ve blastosel adı verilen bir boşluk oluşur. Morulanın iç hücrelerini bağlayan kuşak bağlantıları (Gap junction) bu hücrelerin bir grup olarak polarize olmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak iki farklı hücre katmanı meydana gelir. Bunlar iç hücre topluluğu ve trofoblast hücrelerdir.</p>

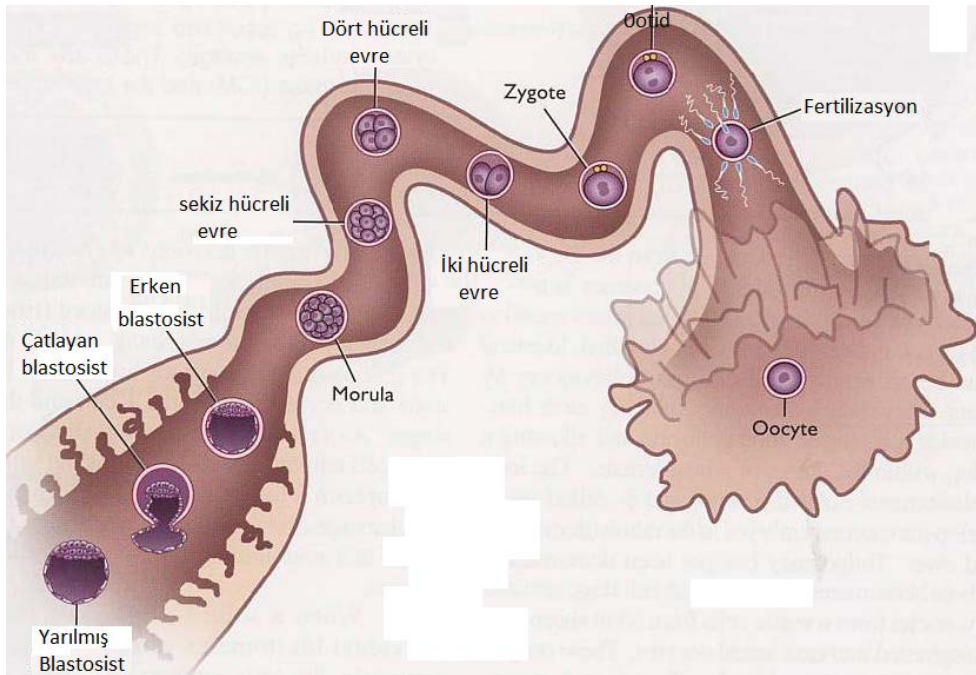
Ayrı bir boşluk fark edildiğinde embriyo blastosist olarak isimlendirilir. Dış hücrelerde bulunan tight junctionun (sıkı bağlanmalar) ve iç hücrelerde bulunan gap junctionun (kuşak, grup, generasyon bağlanmaları) yapısından dolayı embriyo iki farklı hücre popülasyonuna bölünmüş durumdadır. Bunlar iç hücre topluluğu (inner cell mass) ve trofoblast olarak bilinmektedir. İç hücre topluluğu embriyonun gövdesini oluşturacaktır. Trofoblast hücreleri zamanla korionu meydana getirecektir. Korion plasantanın fetal bileşeni olacaktır.

Blastosist mitoz bölünmelerini sürdürürken sıvı boşluğu doldurmayı sürdürür ve embriyo içerisindeki basıncı artırır. Büyüme ve sıvı birikimi ile eş zamanlı olarak trofoblast hücreleri tarafından proteolitik enzimlerin üretimi de sürmektedir. Bu enzimler blastosist büyümesi devam ederken zona pellucidanın patlamasını kolaylaştırmak amacıyla onu zayıflatır. Sonuçta blastosist kendi kendine kasılıp gevşemeye başlar. Bu davranış aralıklı basınç pulslarına neden olur. Bu basınç pulsları devam eden büyüme ve enzimatik yıkımlarla birlikte zona pellucidanın çatlamasına neden olmaktadır.

Zona pellucidada küçük bir çatlak veya delik gelişirken blastosist hücreleri sınırlarını terk ederek açıklığın dışına çıkarlar. Bu durumda blastosistler uterus içerisinde serbest yüzen

bir embriyo haline gelir ve yaşam için tamamen uterus çevresine bağlıdır. Bu durumda başlangıçta embriyo yaşamı yeterli lüteal fonksiyona, yeterli progesteron sentezine ve uterusun progesterona tepkisine bağlıdır. Şekil 8.3 embriyonun değişik tutunma öncesi evrelerinin anatomik yerleşimini göstermektedir.

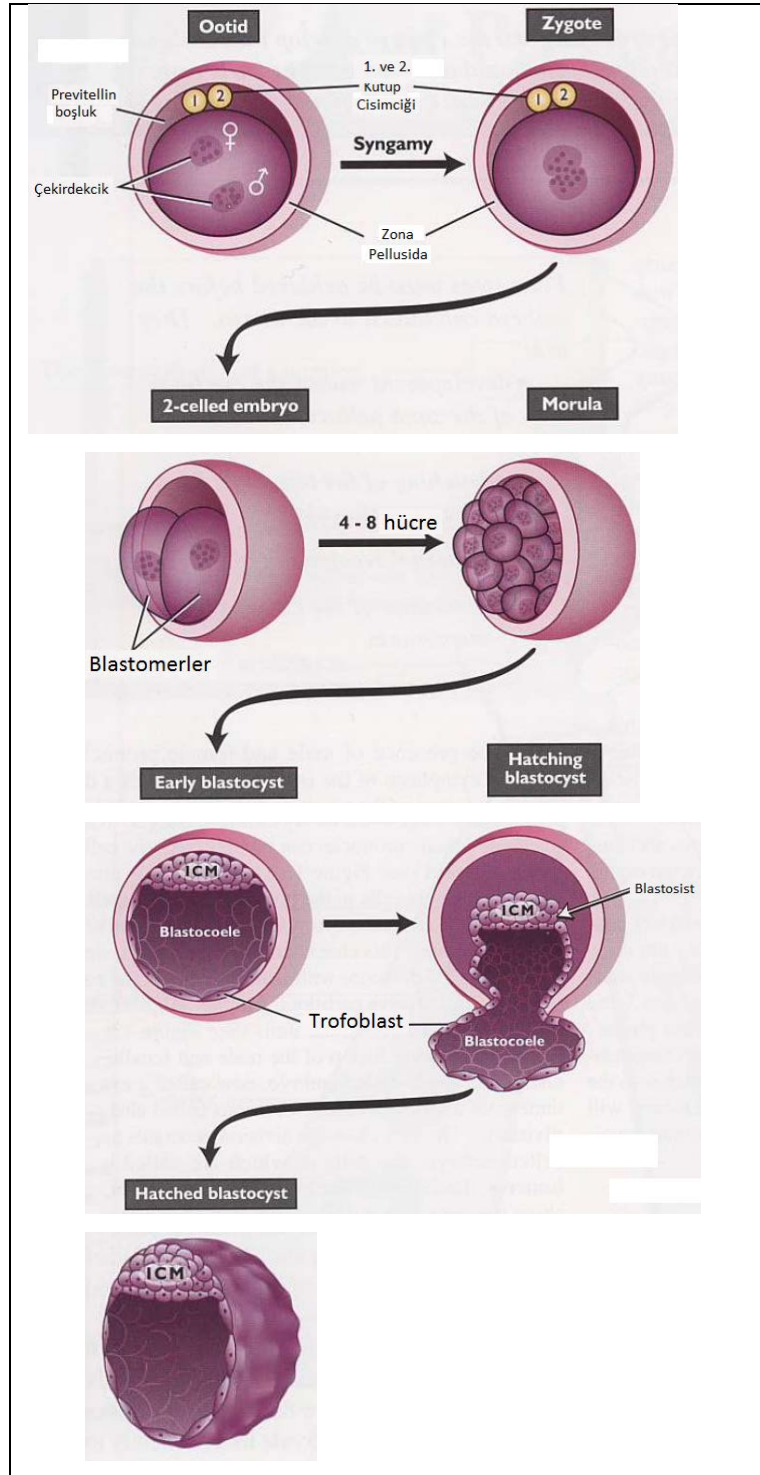
Embriyo zona pellusidadan çıktıktan sonra gebelik ürünü kitlesel büyümeye maruz kalmaktadır. Örneğin inekte gebeliğin 13. gününde yaklaşık 3 mm çapındadır. Gelecek 4 gün boyunca inek blastosistleri 250 mm uzunluğuna (yaklaşık bu sayfanın baskı kısmının dikey uzunluğu kadar) olacaktır ve lifli bir iplik gibi gözükecektir. Gebeliğin 18. gününe kadar blastosist her iki uterus boynuzunda boşluk işgal eder. Sığır ve koyunda blastosist tutunma öncesi oldukça hızlı büyürken, domuz blastosistleri daha dikkat çekici şekilde büyümektedir. Gebeliğin 10. gününde domuz blastosisti 2 mm'lik küre şeklindedir. Bunu takibeden 24 ile 48 saatte bu 2 mmlik blastosist yaklaşık 200 mm uzunluğa ulaşmaktadır. Bunun anlamı blastosist büyüme oranı saate 4 ile 8 mm civarındadır. Gebeliğin 16. güne kadar domuz blastosistleri 800 ile 1000 mm uzunluğa ulaşmaktadır.



8.2 Dişi üreme kanalında bir canlının meydana gelmesi için gerçekleşen olaylar

Memeli embriyoları iki önemli alt gruba ayrılmaktadır. Birinci grupta (çoğu evcil hayvanları içermektedir) uterus içerisinde tutunma öncesi dönem birkaç hafta sürmektedir. Bu sırada ekstansif dış embriyo zarları amnion, korion ve allantokorionu meydana getiren bir

katlanmayla oluşmaktadır. İkinci grupta (primatlar) blastosist uterusu girdikten çok kısa bir süre sonra tutunur. Dış embriyonik zarlar implantasyon veya tutunma sonrası oluşur. Burada yoğun olarak birinci grubu anlatacağız.



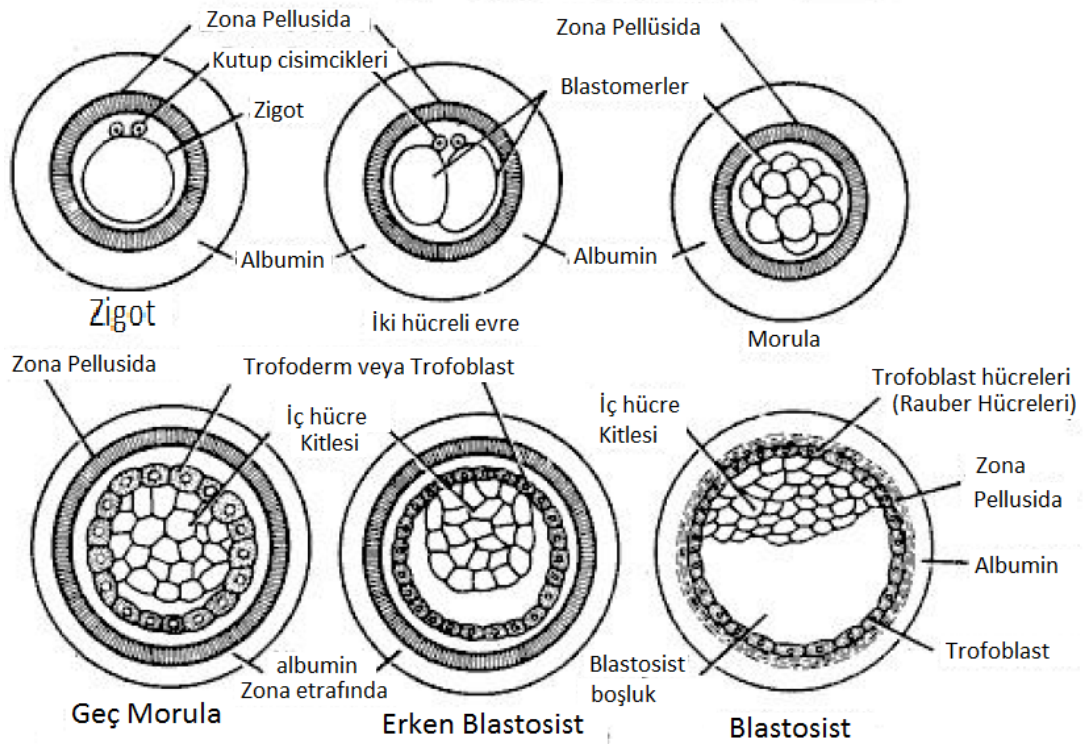
8.3. Fertilizasyon ve sonrası gelişmeler

Tutunma öncesi embriyonun dış zarları yumurta kesesi, korion, amnion ve allantoisden meydana gelmektedir.

Gebelik oluşumlarının en dikkat çekici büyümesi dış zarlar olarak isimlendirilen zar setinin gelişimiyledir. Domuz, koyun ve inek tutunma öncesi lifli veya iplik benzeri blastosistlere sahip olan hayvanlar olarak karakterize edilirler. Kısırakta blastosistler ip benzeri yapıya değişmemekte fakat küresel halde kalmaktadır.

Embriyonun dişi uterusuna tutunma kabiliyeti kazanmasında dış zarların oluşumu zorunlu bir aşamadır. Dış zarlar trofoblast, endoderm, mezoderm ve embriyodan orijin alan anatomik olarak farklı dört settir.

Trofoblast primitif endoderm ve mezoderm ile birlikte korion ve amnionu meydana getirmektedir. Yumurta kesesi primitif endodermden gelişmektedir. Korion zamanla uterusu tutunacakken amnion gelişen fötüs için sıvı dolu koruyucu bir kese sağlayacaktır.

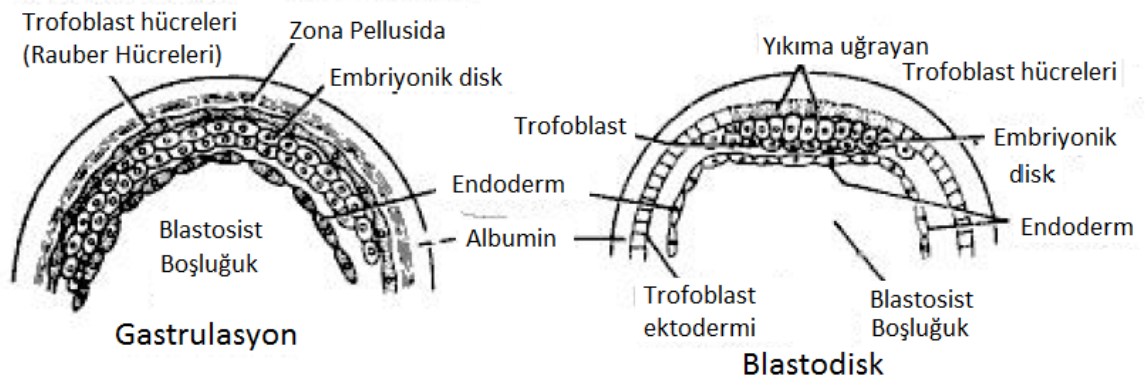


Şekil 8.4. Fertilizasyondan sonraki gelişme

Blastosist zona pellüsidadan çıktığında büyümeye başlar, tam altta fakat iç hücre topluluğu ile temasta ek bir tabaka gelişir. Bu hücre tabakası primitif ektoderm olarak isimlendirilir ve aşağı yönde zamanla trofoblast hattı doğrultusunda gelişimini sürdürecektir. Aynı zamanda primitif endoderm trofoblastın iç hattı olarak gelişir, hatta iç hücre topluluğunun ön kısmında bir evaginasyon oluşturur. Bu evaginasyon yumurta kesesini oluşturur. Evcil hayvan embriyolarında yumurta kesesi gebelik oluşumları gelişirken hacimce

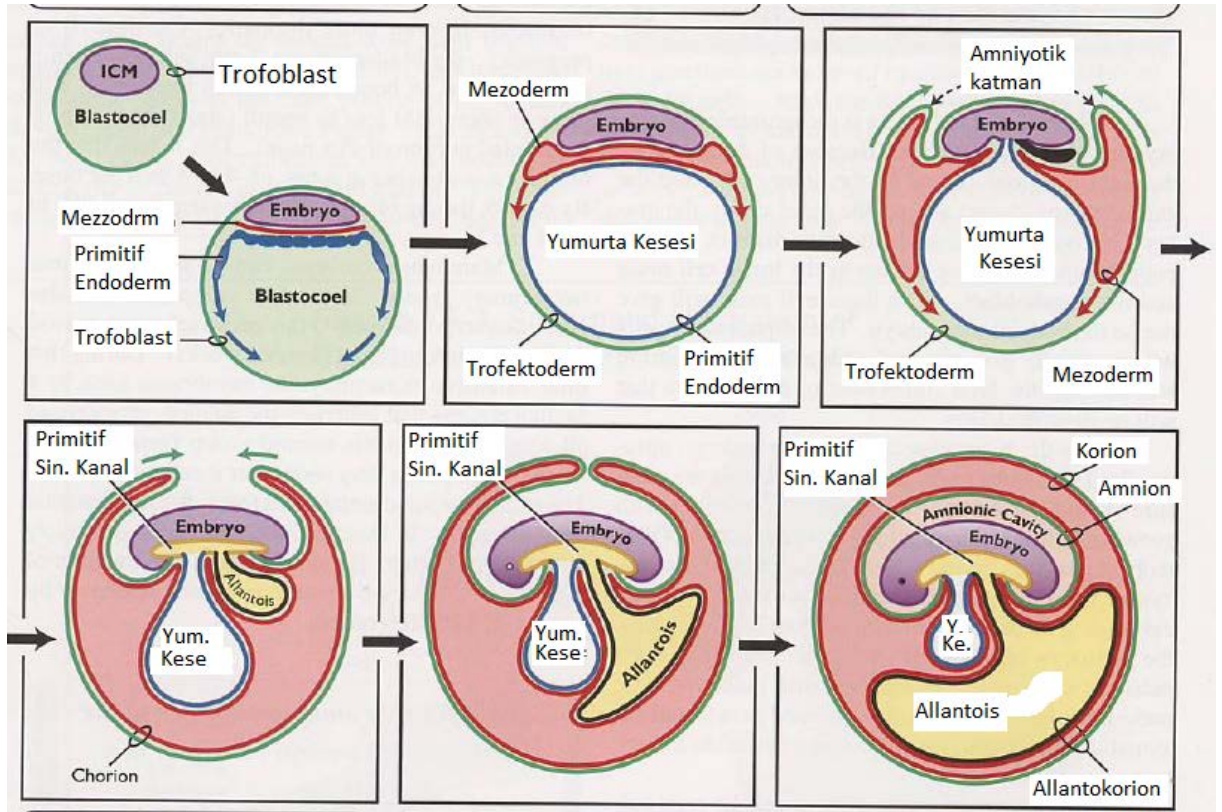
yıkılan geçici bir dış embriyonik zardır. Bu yumurta kesesi primitif cinsiyet hücrelerinin genital çıkıntıya göçmesine katkıda bulunmaktadır.

Blastosist genişlemeye devam ederken yeni oluşan çift zar (trofoblast ve mezoderm) korionu oluşturur. Embriyo gelişirken gebelik oluşumlarının üst yan bölgesinde korion embriyoyu yukarı doğru iter ve embriyoyu çevrelemeye başlar. Korion embriyo üzerine kanat benzeri salınımlar göndermeye başladığında, amniyon oluşmaya başlar. Korion embriyonun sırt kısmı üzerinde birleştiğinde embriyonun etrafında tam bir kese oluşur. Bu kese amniyondur. Amnion sıvı ile doludur ve embriyoyu mekanik rahatsızlıklardan su ile korumak için hizmet etmektedir. Amnion sıvısı hızlı gelişen embriyoda dokuların bir diğeri ile yapışmasını önleyen anti yapıştırıcı madde olarak görev yapmaktadır. Amniyotik yapı inekte 30 ve 45.'inci günler arasında elle yoklanabilir ve uterusun içerisinde şişmiş küçük bir balon gibi hissedilir. Bununla birlikte embriyo bu erken dönemde oldukça kırılgandır ve amniyotik kesenin elle muayenesi dikkatle yapılmalıdır.



8.5. embriyo tabakalarının oluşum aşaması

Amniyonun geliştiği aynı zaman süresinde ilkel sindirim kanalının arka bölgesinden küçük bir evaginasyon oluşmaya başlar. Bu kese benzeri evaginasyon (öne doğru oluşan çıkıntı) allantois olarak isimlendirilir. Allantois embriyodan gelen sıvı artıkları toplayan sıvı dolu bir kesedir. Embriyo büyürken allantois genişlemesini sürdürür ve zamanla korionla temas kurar. Allantois belli bir hacme ulaştığında koriyona karşı baskı oluşturur ve zamanla onunla birleşir. Birleşme gerçekleştiğinde iki zar allantokorion olarak isimlendirilir. Allantokorion zarı plasentaya fetal katkıdır ve endometriuma tutunma için yüzey sağlayacaktır (Şekil 8.6).



8.6. Emriyo tabakalarının oluşumu

Gebelik oluşumunun, uterus ile yakın fakat geçici ilişki oluşturmak için tutunması, gebelik oluşumuna önemli avantajlar sağlamaktadır. Uterus içi gelişme olayı, gelişmekte olan gebelik ürünü/veya ürünlerine gelişme sırasında yeterli besin elde etmeyi ve korunma sağlamayı garanti etmektedir. Buna karşın düşük yapılı hayvanlar yumurtlamaktadır (oviparous). Yumurtlayan hayvanlar, yumurtalarını ve yavrularını dış çevrenin olumsuz etkilerinden ve bu çevrede döllerine zarar verebilen diğer hayvanlardan tam olarak koruyamamaktadırlar.

Plasentalı memeliler (eutherian hayvanlar) bu nedenle yumurtlayan hayvanlarla mukayese edildiğinde yavru doğana kadar tam bir koruma sağlamaktadır.

Doğum öncesi son üreme aşamaları şunlardır,

- 1- plasantanın oluşması,
- 2- plasantanın endokrin fonksiyon kazanması ve
- 3- doğumun başlaması

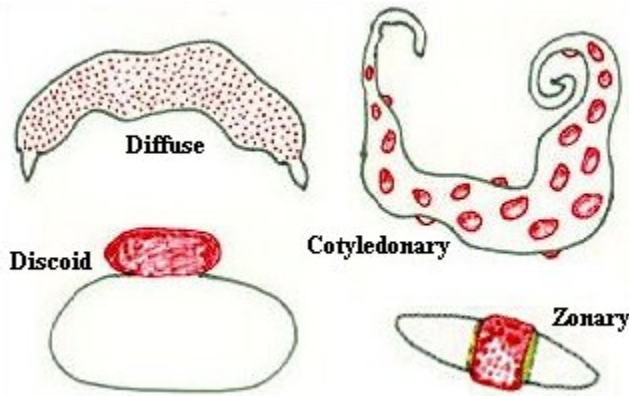
İmplantasyon terimi genellikle çoğu memelilerde plasenta zarlarının uterus endometriumuna tutunması anlamında kullanılmaktadır. Gerçekte tam implantasyon

kemirgenlerde ve insanda gebelik ürünlerinin kendisini uterus endometriumu içerisine gömmesi olayıdır. Bunlarda gebelik ürünleri geçici olarak yüzeyin altında gizlenmektedir. Diğer türlerin çoğunda gebelik ürünü gerçekte implante olmamaktadır, fakat endometrial yüzeye oldukça iyi tutunmaktadır ve luminal bölümde asla kaybolmamaktadır.

Gebelik ürünü embriyo ve embriyo dış zarları (amnion, allantois ve korion) dan meydana gelmektedir. Korion plasentaya fötüsün katkısıdır. Fötüs plasentanın fonksiyonel bölümü korionik villilerdir. Korionik villiler korion üzerindeki küçük parmak benzeri yapılardır. Bu ince zarif çıkıntılar koriondan uterus endometriumuna doğru çıkıntılar yapmaktadır.

Plasentalar, korionik villilerin dağılımına göre sınıflandırılmaktadır. Bu dağılım her bir plasenta tipine farklı anatomik görünüm kazandırmaktadır. Bunlar;

Diffuse (Dağınık), zonary (Bölgesel), discoidal (disk şeklinde) ve Cotyledonary (kotiledon benzeri) tipleridir.



8.7. plasenta tipleri

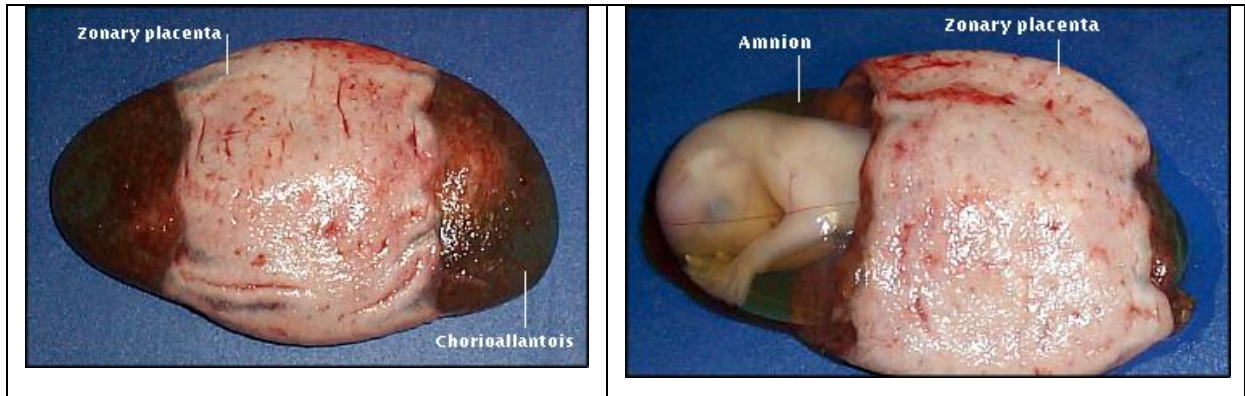
Plasentalar ana ve fetal kanı ayıran tabakaların sayısına göre de sınıflandırılmaktadır.

Diffuse dağınık plasenta tipi at ve domuzda bulunur. Domuz diffuse plasentası korionun tüm yüzeyinde dağılmış olan yakın aralıklı bir çok korionik villiler kadife benzeri bir yapıya sahiptir. Başlangıç tutunması yaklaşık 12. günde başlar ve ovulasyondan sonraki 18-20. günde tam oluşumunu tamamlar.

Kısırta diffuse(dağınık) plasenta mikro kotiledon olarak isimlendirilen bir çok özelleşmiş korionik villi (çıkıntı) mikrobölgelerine sahip olmakla karakterize edilmektedir. Bu mikrokotiledonlar fötüs-ana ara yüzeyinde mikroskopik olarak farklı bölgelerdir. Diffuse plasentalar korion yüzeyini homojen olarak kaplayan korionik villilere (çıkıntılara) sahiptir. Korionun tüm yüzeyi düzgün olarak dağılmış korionik çıkıntılarla kaplıdır. Kısırak plasentası

endometrial cup- endometrial kupalar olarak bilinen muhteşem geçici yapılara sahiptir. Bunlar birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişen çaplara sahip farklı bölgelerdir. Bu endometrial kupalar hem endometrial hem de trofoblast kaynaklıdır. Plasentanın yüzeyine dağılmış 5-10 endometrial fincan-kupa vardır. Bu kupalar kısarak korionik gonadotropin (eCG) üretirler ve gebeliğin 35-60. günlerinde gelişirler. 60. günü takiben endometrial kupalar uterus lümenine gömülürler ve artık fonksiyonel değildir. Gebelik oluşumlarının endometriuma tutunması yaklaşık 24. günde başlamaktadır ve 36-38 günde tamamen tutunma tamamlanmış olur.

Zonary (bölgesel) plasenta tipi kedi ve köpeklerde bulunur. Bölgesel plasenta gebelik oluşumunun ortasına yakın korion etrafında karşılıklı madde alış verişini sağlayan bir bantla çevrili belirgin bir yapıdır. ikinci bölge orta bölgenin her iki ucunda oldukça pigmentli bir halka içermektedir. bu pigmentli bölge küçük kanlı pıhtılar içermektedir. pigmentli bölge paraplamenta olarak da isimlendirilir ve anadan fötüse demir taşınmasında önemli olduğu düşünülür. bununla birlikte bu bölgenin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. üçüncü bölge çok az kan damarlarına sahip olan korionun merkezden uzak uç kısımlarındaki saydam kısımdır. bu bölge uterus lumeninden doğrudan madde emiliminde görev alabilir.



8.8. Zonary plasenta tipi

Diskoidal plasenta kemirgenlerde ve primatlarda bulunur. Bir yada iki birbirine bitişik diske sahip olmakla karakterize edilir. Bu diskler endometrium ile arayüz oluşturan korionik çıkıntıları içermektedir ve besin maddesi ve metabolik atık değiş tokuşu sağlamaktadır.

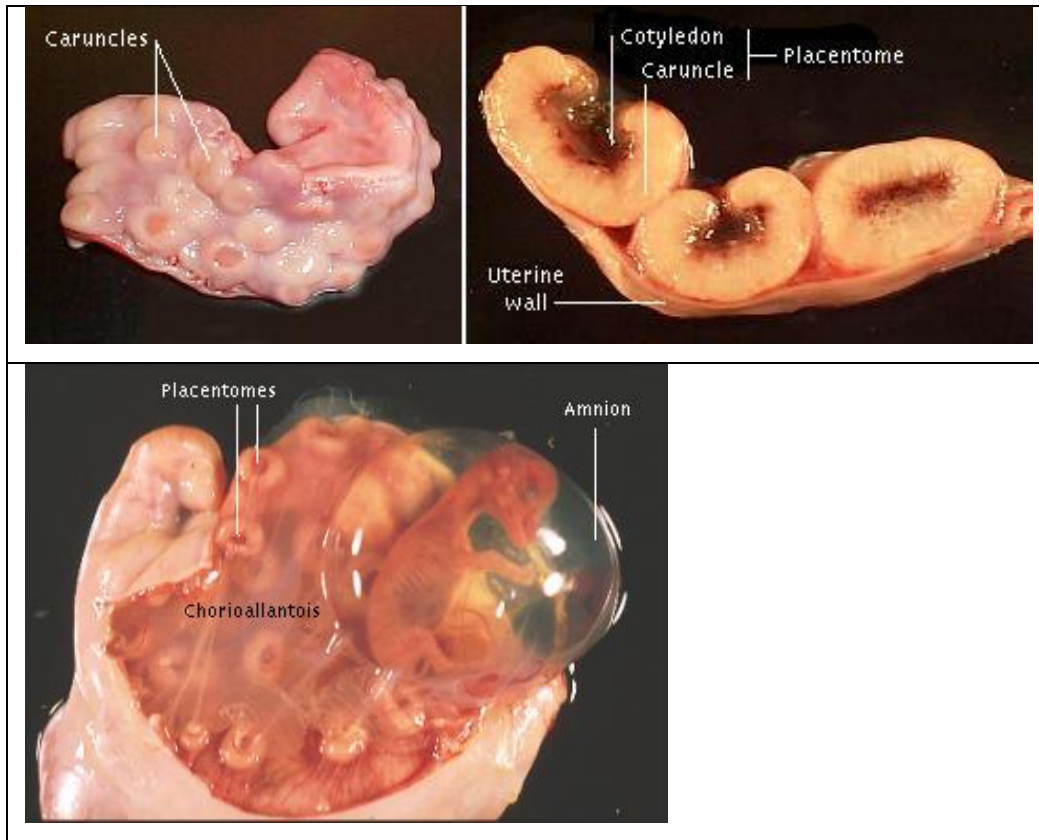
Kotiledonar plasenta

Çok sayıda kotiledon olarak isimlendirilen düğme benzeri yapılara sahiptir. Ruminantlar

kotiledonlu plasentaya sahiptirler. Kotiledon çok sayıda kan damarı ve bağ doku içeren trofoblast orijinli plasenta birimleri olarak tanımlanmaktadır. koyunda korion üzerinde dağılmış 90-100 kotiledon, inekte 70-120 kotiledon bulunmaktadır. kotiledonlu plasentada arayüz noktası plasentom korion tarafından meydana getirilen fetal kotiledon ve uterusun karinkular bölgelerinden kaynaklanan anaya ait kotiledondan meydana gelmektedir. koyunda yaklaşık 16. günde vesigırlarda yaklaşık 25. günde korion uterusun karinkulalarına tutunmaya başlamaktadır. bu süreden önce plasenta esasen diffüs niteliktedir. plasentomların oluşması sırasında korionik çıntı karinkular dokuda içeri doğru çıkıntılar yapmaktadır. Embriyonun uterusu tutunması koyunda 30. güne doğru ve inekte 40. güne doğru sağlam bir şekilde gelişmiştir.

Kotiledon (Cotyledon) plasentanın fötüse ait kısmıdır.

Karunkula (Caruncle) Plasentanın anaya ait kısmıdır. Karunkula ve kotiledonun birlikte oluşturduğu yapıya plasentom (Placentome) adı verilir. Şekilde de görüldüğü gibi karunkulalar oval yapıdadırlar.



8.9 Kotiledonar plasenta tipi

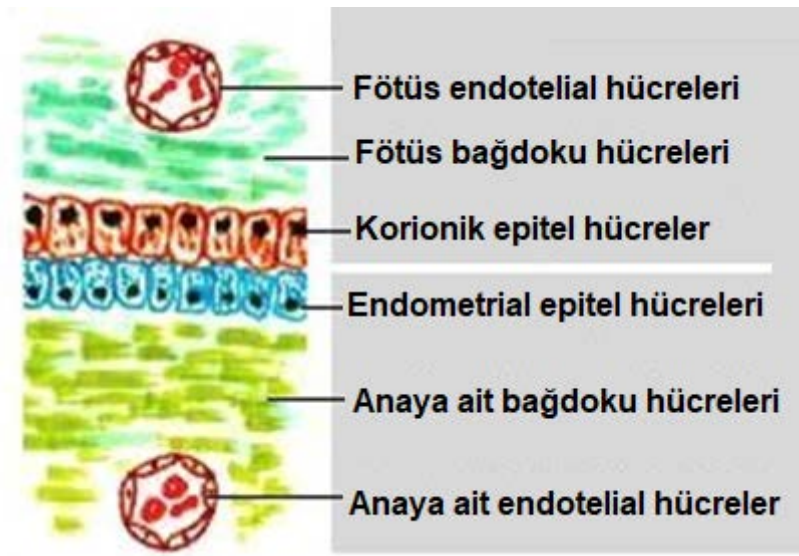
İnekte plasentomlar konveks yapıda iken koyunlarda konkavdır. Gebelik sırasında kotiledonlar çap olarak bir kaç kat artacaktır. Gerçekte kotiledonlar gebeliğin sonuna doğru çap olarak 5-6 cm'ye ulaşmaktadır. Bu büyüme anadan besin maddelerinin ve yavrudan metabolik atıkların plasental taşınmasını destekleyebilecek büyük yüzey alanları sağlamaktadır.

Mikroskopik görünüşe göre plasentaların sınıflandırması fötüs kanını ana kanından ayıran plaseenta tabakalarının sayısına dayanmaktadır. Plaseenta oluşumundan hemen sonra ana ile yavru kan dokularını ayıran toplam 6 katman oluşmaktadır. Bunların 3'ü anaya ait 3'ü de tüm korioallantoik plasentalı memelilerde fötüsün (yavrunun) dış emrionik zarlarına aittir. Gelişimini tamamlamış plasentada yavruya ve anaya ait olanlar (Şekil 8.10);

1. Endotelyum allantoik damar hattı
2. Korioallantoik mezodermdaki bağ doku
3. Korionik epitelium, trofoblastlardan meydana gelen fötal zarların dış katmanı

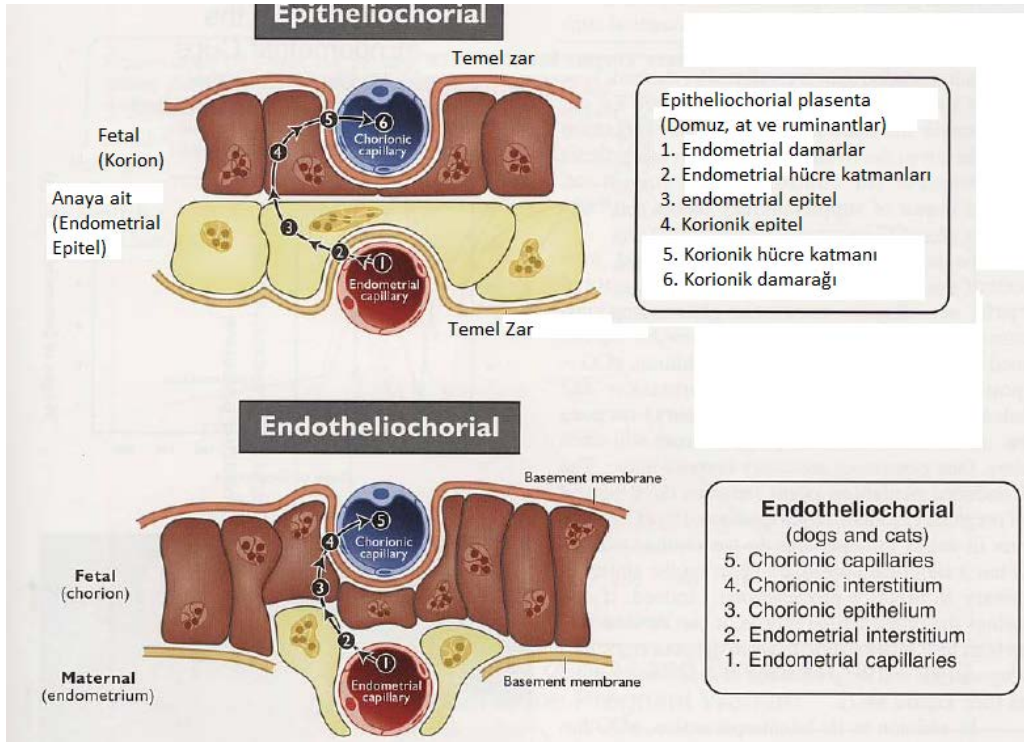
Gelişimini tamamlamış plasentada ana tarafında da üç katman bulunur, Bunların bir kısmı tahrip edilmeden varlıklarını korurken bir kısmı fötüse ait katmanlar tarafından tahrip edildiklerinden gebelikte bu katmanların sayısı türlere göre değişmektedir.

1. Endometrial kan damarları hattındaki epitel hücreler
2. Endometriumun bağ dokusu
3. Endometrial epitel hücreleri



8.10. Ana ve yavru kan damarlarının ayrımı açısından plaseenta tipleri

Plasental yakınlığı tanımlamadaki isimlendirme kelimenin önündeki anaya ait plasenta dokusunu ilk tanımlamayla yapılmaktadır. Fetal plasentanın dokusu son ek olarak gelmektedir. Karşılıklı değişimler 6 doku kadar olduğunda ve 3 kadar az olduğunda meydana gelebilir. Her bir plasenta tipinin ön ek ve son ekin ismi var olan doku katmanlarının sayısına göre değişmektedir.



8.11. epiteliokorial ve endoteliokorial plasenta tipleri

Epithelio chorial = epitheliochorial plasenta

Epitheliochorial plasenta; plasenta tipleri arasında ana ve yavruya ait tabakalar bakımından en az ilişki olanıdır, tüm tabakalar mevcuttur. Yani hem endometrial epitel hem de korion epiteli tamdır. Domuz ve kısırta bulunur. Bu türler diffüze plasentaya sahiptirler. Ruminatlar da epitheliochorial plasentaya sahiptirler. Ancak bunlarda endometrial epitelyum geçici bir erozyona uğramakta ve daha sonra yeniden gelişmektedir. Bu anaya ait kılcal kan damarlarının orta derecede fötüsün chorionik epitelyumununa maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Bu tip plasenta sindesmokorial (syndesmochorial) olarak da isimlendirilmektedir.

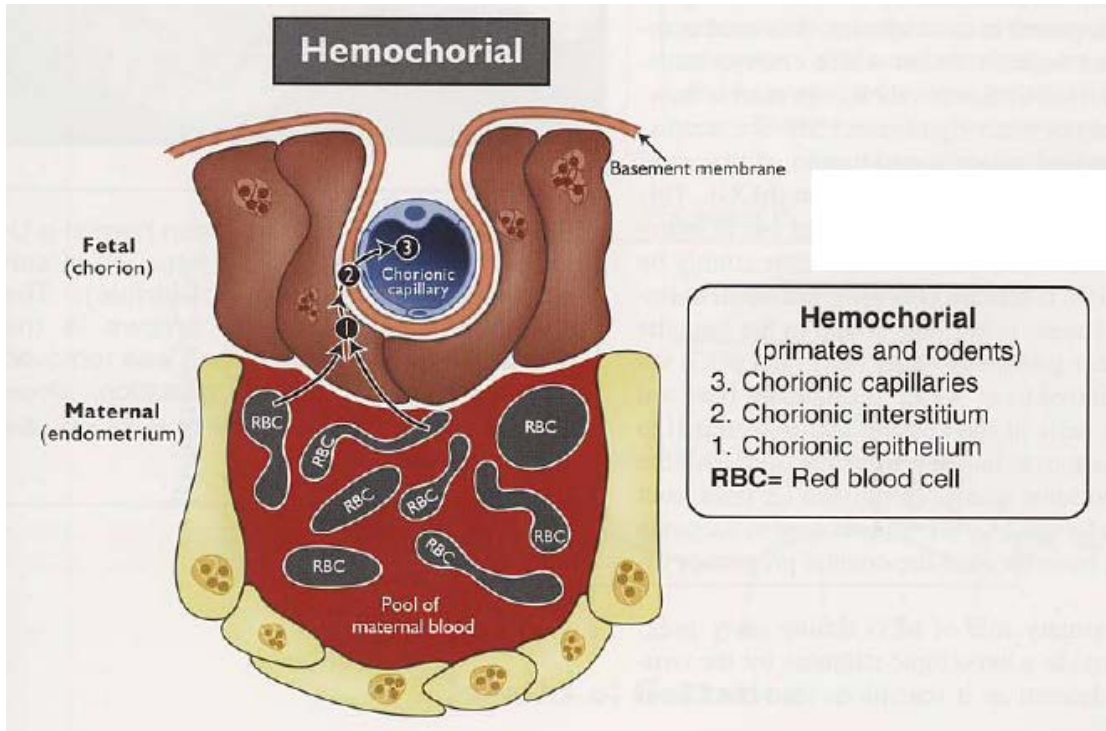
Endometrial epitelyumun geçici olarak erozyonuna ilaveten ruminant plasentasında, tipine az rastlanan ve çift çekirdekli dev hücreler olarak da isimlendirilen hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler koyunlarda yaklaşık 14. günde, inekte ise 18-20. günler arasında görülmektedir. Bu hücrelerin trofoblast orijinli olduklarına ve gebelik süresince meydana geldiklerine inanılmaktadır. Bu çift çekirdekli dev hücreler fetal plasentanın yaklaşık %20'sini oluştururlar. Gelişme sırasında bu dev hücreler korionik (chorionik) epitelyumdan geçerek endometrial epitelyumu işgal ederler. Çift çekirdekli dev hücrelerin fütüsten anaya ait plasentaya çok kompleks olan molekülleri taşıdığına inanılmaktadır. Ayrıca bu dev hücreler plasental laktojenler, gebelikle ilgili glikoproteinler olarak isimlendirilen gebeliğe özgü protein B salgılamaktadır. Bu proteinler ruminantlarda gebeliğe özeldir. Dev hücreler progesteron ve östrojen gibi steroid üretim yerleri için de önemlidir.

Endotheliochoral plasenta

Anaya ait endometrial epitelyum hücrelerin tamamen aşınması ile karakterize olmaktadır ve intertitiyumun altına gitmektedir. Bundan dolayı anaya ait kılcal kan damarları tamamen fütüsün chorionik epitelyum hücrelerinin işgaline maruz kalmaktadır. Chorion epitelyum hücreleri anaya ait kan damarları etrafında toplanmaktadır. Endometrial epitel hücreler bu plasenta şeklinde olmadığından epiteliochoral plasentadan daha sıkı bir ilişki içindedir. Kedi ve köpekler endothelial plasenta tipine sahiptirler.

Hemochorial plasenta: insan, maymun ve kemirgenlerde fütüsün korionik epitelyum hücrelerindeki villiler ananın kanına dalmaktadır. Çünkü korionik villiler anaya ait endotel hücreleri erozyona uğratmıştır.

Hipofiz bezi, dişi ve erkek üreme kanallarının embriyonik oluşumu, nihai olarak fonksiyonel üreme bezeleri ve organlarını oluşturacak bazı doku tipinin birleşmesini içeren önemli bir eş zamanlı olaylar serisini içermektedir. Memelilerde ürogenital sistemin normal gelişimi tüm organ sistemlerinin en karmaşık olaylarından biridir ve normal bir gelişme için kritik bir zamanlama gereklidir. Üreme sisteminin embriyonik gelişimi pratik açıdan önemlidir. Çünkü embriyonik gelişme sırasında meydana gelen hatalı bir gelişme insan ve evcil hayvanlarda üreme fonksiyonlarını sınırlayan veya önleyen anormallikler oluşturmaktadır. Örneğin hatalı embriyo oluşumu genellikle dişi ve erkeğin kısır olması ile neticelenmektedir.



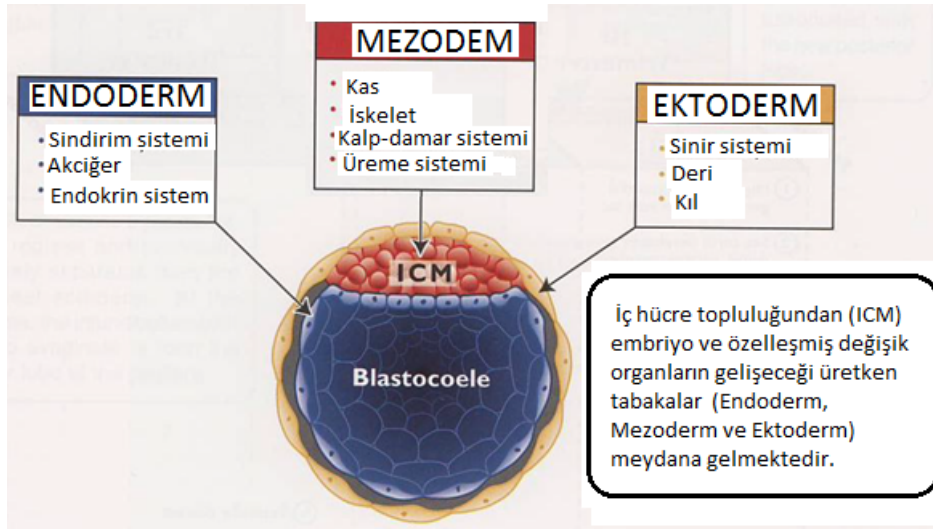
8.12. Hemokorial plasenta tipi

Farklılaşan emriyo tabakalarından doku ve organların oluşumu

Embriyo oluşumu sırasında hücreler henüz farklılaşmadan önce oluşan üretken (germ) tabakalardan değişik görevleri yerine getiren organlar ve dokular meydana gelmektedir. Meydana gelen germ tabakaları ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarıdır. Bu tabakalardan ektodermden deri, saç ve vücuttaki kıllar, tırnaklar, ter bezeleri, meme bezeleri, sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz bezesininin lobları, ağız boşluğu, burun boşluğu, üreme kanalları, vajina ve vestibüllerin bölümleri, penis, klitoris meydana gelmektedir.

Mezoderm tabakasından kan damarları, kaslar, üreme sistemi, gonadlar (dişi, erkek), uterus, serviks, vajina kısmı, epididimis, duktus deferens, yardımcı cinsiyet bezeleri, boşaltım sistemi, iskelet sistemi meydana gelmektedir.

Endoderm tabakasından ise sindirim sistemi, karaciğer ve pankreas, solunum sistemi ve vücuttaki bezelerin ekserisi meydana gelmektedir.



8.13. Embriyo hücre tabakalarından doku ve organların meydana gelişi

Hipofiz bezi beyinden ve ağzın tavanındaki dokulardan meydana gelmektedir. Hipofiz arka lobu beyin sinirsel dokularından orijin almaktadır. Hipofizin ön lobu embriyonun ağız tavanındaki tamamıyla farklılaşmış doku tipinden meydana gelmektedir. Ağız tavanındaki doku stomodeal ektoderm olarak isimlendirilen ön lobun beze yapısındaki dokusunu meydana getirecektir. Embriyo gelişiminin başlangıcında divertikulum (ana tüp, kanal veya boşluktan dışarı çıkan bir kese veya cep) beyin tabanından gelişmektedir ve stomedium (embriyonun ağız kısmı)'a doğru dikine olarak büyümektedir. Bu kese infundibulum olarak isimlendirilmektedir. Aynı zamanda infundibulum gelişmektedir, diğer divertikulum stomediumun tavanından gelişmekte ve sırtı doğru büyümektedir. Bu kese Rathke kesesi veya bazen Rathke cebi olarak isimlendirilmektedir. Rathke kesesi büyümesini sürdürürken stomedium ile ilişkisini kaybeder ve gelişmekte olan infundibulum ile yakın ilişkili olan ayrı bir vücut hücresi oluşturmaktadır. Rathke kesesi hücreleri adenohipofizi (ön lob) oluşturmak için farklılaşırlar. Adeno ön eki beze yapısını ifade etmektedir. Adenohipofizin hücreleri değişik hormonları üretebilme kabiliyetinde olan çeşitli özelleşmiş hücrelere farklılaşırken infundibulum arka loba farklılaşmaktadır.

Arka lob hipotalamusta bulunan sinirlerin hücre gövdelerinin sinir aksonlarını ve sinir uçlarını (telodendrit) içermektedir.

Üreme kanalının cinsel farklılaşması özel maddeleri gerektirmektedir. Cinsiyetin farklılaşmasında ilk basamak fertilizasyonda sperm hücrelerinin yumurta hücresine/hücrelerine taşıdığı X (dişi) veya Y (erkek) kromozomlarıyla başlamaktadır. Böylece

meydana gelen bireyin cinsiyeti sperm hücreleri tarafından belirlenmektedir ve bundan sonra cinsiyetin farklılaşmasında genetik kontrol devreye girmektedir. Embriyonun başlangıç gelişmesinde (gebeliğin ilk %15'lik dönemi) yumurta kesesi henüz mevcutken, primordial cinsiyet hücreleri gelişmektedir. Bu hücreler yumurta kesesinin iç astarından köken almaktadır (Şekil 4.4). primordial cinsiyet hücreleri yumurta kesesinden sindirim kanalının arka kısmının iç bölgesine doğru amip hareketleriyle göç etmektedir ve sonunda farklılaşmamış gonadlarda yerleşmektedir. Embriyonun cinsiyeti farklılaşmamış gonadlarda belirgin değildir. Farklılaşmamış gonad vücut sırt duvarının iç yüzeyinde yerleşmektedir ve bu sırada genital çıkıntı veya gonadal çıkıntı (tümsek) olarak isimlendirilmektedir. Zamana bağlı olarak dişide veya erkekte gonadlar olarak oluşacaktır. Genital çıkıntı embriyo böbreklerinin ortasında oluşmaktadır. Primordial germ hücrelerinin çoğu genital çıkıntıda yoğunlaşmaktadır. Bu bölgede kalmayan primordial germ hücreleri dejenerasyon olacaktır. Primordial germ hücrelerinin genital çıkıntıda yoğunlaştığı sırada mitoz geçirirler ve sayıları önemli derecede artmaktadır. Primitif germ hücreleri genital çıkıntıya vardıklarında bölgesel bağ dokunun çoğalmasını uyarmaktadır. Bu primitif cinsiyet iplikleri olarak isimlendirilen karmaşık doku sarmallarının oluşumuna neden olmaktadır. Artan bu cinsiyet iplikleri genital çıkıntının genişlemesine neden olmaktadır ve onları geliştirmekte olan böbreklere doğru itmektedir (mezonefros).

Embriyonun gelişmesi sırasında üç farklı böbrek sistemi kullanılmaktadır. Birincisi aşağı yapıları hayvanlarda bulunan fonksiyonel olmayan ilkel böbrek oluşumu, pronefros (pronefrik böbrek) olarak isimlendirilmektedir. Erken embriyo gelişiminde pronefros yıkılmaktadır ve mezonefros olarak bilinen iki yönlü fonksiyonel orta derecede bir böbrek bunun yerine geçmektedir. Mezonefros mezonefrik kanallar olarak isimlendirilen iki yönlü bir çift kanalla akıtılan idrar üretmektedir. Bu kanallar önceden Wolf kanalları olarak isimlendirilmektedir. Mezonefrik kanallar kuyruk kısmına doğru genişlemektedir ve ürogenital boşluk içerisine boşalmaktadırlar. Gebeliğin %10-15'ine doğru nihai böbrek oluşumu görülür. Bu nihai böbrek oluşumu metanefros (metanefrik böbrek) olarak bilinir. O fonksiyonel böbrekler olarak gelişecek ve ergin hayvanda fonksiyonel böbrek olarak görev yapacaktır. Metanefros gebeliğin ilk %30-35'ine doğru fonksiyonel olmaya başlamaktadır.

Mezonefros gelişimi sırasında, mezonefrik kanalın yanında yeni bir çift kanal gelişmeye başlamaktadır. Bu kanallar müllerian kanallar veya paramezonefrik kanallar olarak isimlendirilmektedir. Bunlar mezonefrik kanalın her bir yanında gelişmektedir bundan dolayı

paramezonefrik olarak isimlendirilmektedir. Mezonefrik ve paramezonefrik kanalların her ikisi de bulunmasına rağmen bu dönemde embriyo henüz cinsiyetine göre tanınmamaktadır. Embriyoda organların cinsel farklılaşması henüz gerçekleşmemiştir. Bu dönem cinsel olarak farklılaşmamış evre olarak bilinir çünkü dişi ve erkek embriyo arasındaki morfolojik ayrım basit gözlemlerle yapılamaz.

Cinsiyetin farklılaşması Y kromozomu üzerindeki bir genin yönlendirdiği tek bir madde tarafından düzenlenmektedir. Dişiler iki X kromozomu taşırlarken, erkekler X ve Y kromozomu taşımaktadırlar. Sperm hücrelerinin taşıdığı cinsiyet kromozomları embriyonun ya erkek olacağını ve testislerin gelişeceğini ya da dişi olacağını ve ovaryumların gelişeceğini belirlemektedir. Dişi veya erkek gelişimi için yöntemleri kontrol eden madde testis belitleyici faktör (TBF) olarak isimlendirilmektedir ve Y kromozomu tarafından kontrol edilmektedir. X kromozomu böyle bir gene sahip değildir. Testisi belirleyen faktör primitif gonadda cinsiyet iplikleri tarafından sentezlendiğinde erkek üreme sisteminin gelişimi uyarılmaktadır. Testisi belirleyen faktörün yokluğu dişi üreme sisteminin gelişimine neden olmaktadır. TBF tarafından kontrol edilen olayların seyri şekil 4.6'da sunulmuştur.

Erkek embriyoda, mezonefrik böbreğin kısımları dejenere olmaya başlayan paramezonefrik kanallarla aşağı yukarı aynı zamanda üreme kanalı olarak kullanıma uygundur. Beşinci ve 15 mezonefrik tübüller arası primitif gonadlar içerisine girer ve rete testis vasıtasıyla primitif cinsiyet iplikleri ile bağlantılar yapmaktadır. Rete testis eferent kanallarla seminifer tübülleri birbirine bağlayan ince kanal ağıdır. Eferent kanallar mezonefrik tübüllerden meydana gelmektedir. Mezonefrik kanal epididimisi ve duktus deferensleri meydana getirecektir. Eferent kanallar, epididimis ve duktus deferensler bir araya gelerek erkek üreme sisteminin excurrent dışgonadal kanal sistemi olmaya uygundur.

Çoğu memelilerde testisler skrotum içerisine inmektedir. Testislerin inişi kısmen birbiri ile ilişkisiz iki olayı içerdiği için anlaşılması zordur. Birincisi testisler vücut boşluğunda retroperitoneal pozisyonundan skrotuma sağlam bir uzaklığa seyahat etmek zorundadır. Bu seyahat gubernakulum olarak isimlendirilen lifli bir yapının hızlı yıkımını takiben hızlı büyümeyi gerektirmektedir. Testislerin inişinde anlaşılması gereken ikinci zorluk iki karın zarı katmanının nasıl testisleri çevrelediğinin anlaşılması ve testislerle birlikte inmesidir. Bu iki tabaka, visceral vaginal tunik ve parietal vaginal tunik perietonal boşlukla birlikte bulunan vaginal boşlukla ayrılmaktadırlar. Testislerin inişini ve testikular tuniklerin anatomisini daha kolay anlamak için bu iki olayı ayrı ayrı incelemek gerekir.

Testisler retroperiotenal pozisyonda bulunurlar ve bağı yapılı gubernakulum kuyruk kısmından tutunmaktadır. Gubernakulum kuyruk kısmına doğru genişlemektedir ve gelecek skrotum alanına yerleşmektedir. Fötüs gövdesi büyürken testisler periteniuma karşı itilirler. Bu dış doğru itilme periteniumu gubernakulum ve testisler etrafında sarılmasına neden olur.

Testislerin inişi üç aşamada gerçekleşmektedir; bunlar, fötüs gövdesinin testislerden uzakta büyümesi ve genişlemesi, karından uzakta (uç) gubernakulumunun hızlı büyümesi, skrotum içerisinde gubernakulumun büzüşmesidir.

Testisler gubernakulum büyüdüğü için vücut boşluğundan skrotum içine inerler. Testisler tamamen indikten sonra vaginal işleyişin karın boşluğu ile sürekliliğini ve testislerin çift katlı karın zarı ile çevrildiğini görebilirsiniz. Testislere hemen bitişik karın zarı tabakası visceral vaginal tunik'tir ve testisten uzak tabaka parietal vaginal tunik olarak tanımlanmaktadır. Tunikler arasındaki boşluk vaginal boşluktur. Visceral ve parietal vajinal tunikler arasındaki boşluk visceranın bulunduğu vücut boşluğu ile birliktedir. Bu tunikler kaygandır ve testisin fiziksel faaliyetler sırasında ve tunica dartos ile dış creamaster kaslarının kasılmaları sırasında serbest olarak hareket etmesini sağlamaktadır.

Testislerin iniş mekaniklerini canlandırabilmek için bu olayı kontrol eden faktörleri anlamak önemlidir. Testislerin inişinin en önemli birimi gubernakulumun büyümesi ve gelişiminin gerilemesidir. En önemli soru gubernakulumu büyüten ve gerileyen faktörün ne olduğudur? Yapılan çalışmalar bu büyümede, testosteronun, testosteron reseptörlerinin ve gondotropinlerin önemli olmadığını ortaya koymuştur. Testislerin varlığı gubernakulumun büyümesi için gereklidir. Fötüs testislerinin descendin olarak isimlendirilen ve moleküler ağırlığı 3500 daltondan daha küçük olan bir maddenin gubernakulumun büyümesinden sorumlu olduğu domuz fötüsleri üzerindeki laboratuvar çalışmalarında kanıtlanmıştır. Ancak bu maddenin biyokimyasal tanımlanması sonlandırılmamıştır. Ayrıca gubernakulumun gelişiminin durması ve gerilemesi ile ilgili etkisi üzerinde de bir bilgi bulunmamaktadır.

Gubernakulumun büzüşmesi testislerin kasık kanalından nihai geçişine ve skrotumda testislerin etrafının peritonium tarafından çevrilmesine neden olmaktadır. Testislerin skrotuma inmesi olayında yaygın olarak karşılaşılan iki durum söz konusudur. Bunlardan biri testislerin skrotuma inmemesidir. Eğer testislerden biri skrotuma inmemiş ise buna unilateral (tek yönlü) kriptorşidizm, her iki testis skrotuma inmemiş ise buna da bilateral (ikiyönlü) kriptorşidizm denmektedir. Diğer ise testisler kasık kanalından geçerken kasık fıtığı

oluşumudur. Kasık fıtığı oluşumu daha çok domuzlarda görülmektedir ve çok yaygın değildir 200 erkekten birinde meydana gelebilir.

İki yönlü kriptorşit hayvanlar kısır, tek yönlü kriptorşitler fertildir. Ancak tek yönlü kriptorşitlerdeki bu kusur kalıtsal olabileceği için damızlıkta kullanılmamalıdır. Kriptorşit erkeler testosteron üretebilirler ve sekonder cinsiyet karakterleri bakımından normaldirler. Kriptorşit erkeler normal üreme davranışına sahiptirler.

Testislerin vücut boşluğundan skrotuma inmesi boğa, koç, teke ve gebeliğin ortalarına doğru ve domuz ve insanda gebeliğin son çeyreğinde gerçekleşmektedir. Kısırta ise ya doğumun hemen öncesinde veya hemen sonrasında gerçekleşmektedir.

Dişi üreme kanalının gelişimi testis belirleyici faktörün yokluğunu gerektirmektedir. Testis belirleyici faktörün yokluğunda cinsiyet ipliklerinin bazı hücreleri primitif folikül hücrelerine farklılaşmaktadır ve genital çıkıntı kümesi ovaryum haline gelmektedir. Dişiler X kromozomuna sahip olduklarından testis belirleyici faktör üretimini gerçekleştiren genden yoksundurlar. Sonuç olarak dişi gonadlarındaki primitif hücreler sertoli hücrelerine farklılaşmazlar. Sertoli hücreleri olmadığı için de anti-müllerian hormon üretilemez. Bundan dolayı da leyding hücreleri testosteron üretemez ve erkek üreme kanalı gelişemez. Başka bir deyişle testis belirleyici faktör olmadığından dişi üreme kanalı gelişir.

Testis belirleyici faktörün yokluğunda epitelyum iplikler (cinsiyet iplikleri) her birinden primitif cinsiyet hücrelerinin meydana geldiği hücresel salkımlara bölünürler. Bu germ hücre salkımları erkekte gelecek ovaryumun daha az derinlerine geçerler. Bundan dolayı primordial foliküller yumurtalığın dış yüzeyi boyunca oluşurlar ve zamanla ovaryumun korteksi olacaklardır. Ovaryumlarda rete tübüllerinin oluşumundan ve rete tübülleri arasında doğrudan bir bağdan söz edilmez ve mezonefrik tübüller oluşmaz. Bu nedenle gametlerde tübular oluşum yoktur. Foliküllerin oluşumu doğum öncesi dönemde meydana gelmektedir ve zamanla maksimum gamet miktarına ulaşacaktır. Böylece dişi embriyo hayat boyu hangi foliküllerin gelişip ovulasyona uğrayacağı bir yumurta havuzu ile doğacaktır.

Dişi üreme sisteminin kanalları paramezonefrik kanallardan sağlanır. Her bir paramezonefrik kanalın ön kısmı mezonefrik kanala paralel gelişmektedir. Paramezonefrik kanalın ön kısmı karın boşluğuna açık kalmaktadır, fakat kuyruk kısmı ürogenital boşluğun sırt duvarına karşı butlarda sona ermektedir.

Yumurta kanalı, uterus, serviks ve vajinanın ön kısmı paramezonefrik kanallardan gelişmektedir. Paramezonefrik kanallar primitif ürogenital boşluğun arka duvar bağlantılarına

yakın birleşirler. Bu kanallardaki birleşme derecesi hayvanın ergin dönemde sahip olacağı uterus tipini belirlemektedir.

Özellikle dişi üreme kanalı vücut içerisinde görünmesine rağmen gerçekte o karın boşluğunun dışındadır. Bu destek doku geniş bağ olarak bilinir ve uterusu üst ve yan açılardan destekleyerek uterusu çevrelemektedir. Tüm üreme kanalı karın zarının arkasından orijin almaktadır. Gerçekte dişi üreme kanalı genital katman arasına sıkıştırılmıştır. Genital kat mezometrium, mezosalpinks ve mezo ovaryumu içeren geniş bağ (brod ligament) olacaktır. Dişi üreme kanalı üst (dorsal) karın zarı ile birlikte geniş ligament tarafından çevrelenmektedir.

Sığırlarda freemartinizm olarak isimlendirilen dişi üreme sisteminin anormal embriyo gelişimi ile neticelenen bir durum görülmektedir. Kelime olarak “free” kısır ve “martin” sığır kelimelerinin bir araya getirilmesi ile tanımlanmıştır. İnekte plasentanın oluşumu sırasında her bir dişi embriyo zarının ortak bir korion oluşturmak üzere birleşmesidir. Bu korion (chorion) zarları aynı kotiledonları paylaşmaktadırlar. Bundan dolayı erkek ve dişi fötüs arasında ortak bir kan kaynağı bulunmaktadır. Bu ortak kan kaynağından dolayı her bir gebelik ürünü (fötüs) aynı hormonal ortama (dişi fötüs, erkek fötüs tarafından üretilen testosteron ve anti Müllerian hormona) maruz kalmaktadır. Bu ortak kan kaynağı gebeliğin 39. gününde gerçekleşmektedir. Sığır fötüslerinde testislerin gelişimi ovaryumların gelişiminden önce meydana gelmektedir. Gerçekte gebeliğin 40. gününe doğru belirlenebilirken ovaryumların gelişimi için birkaç hafta daha zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Testisler anti Müllerian hormon denenen bir madde üretmektedir ve bu hormon paramezonefrik kanalların (Müller kanalları) gelişimini engellemektedir. İkiz dişi anti-Müllerian hormona maruz kaldığı için dişi üreme kanalı gelişirken aramezonefrik kanallar tam olarak gelişmemektedir. Bu yetersiz gelişme üreme kanallarında körlüğe neden olmakta ve kanalın kanal oluşumu (kanalın veya lümenin oluşumu) tamamlanamamaktadır. Buna ilave olarak muhtemel ovaryumların büyümesi azalmaktadır ve uygun cinsiyet hücre elemanı gelişmemektedir. Buna bağlı olarak da ovaryumlar östrojen üretmede yetersizdirler ve genellikle androstenedion gibi az miktarlarda testosteron üretirler. Bu normal olmayan steroid üretimi hem dişi üreme kanalının anormal gelişimine hem de genetik olarak dişi olan merkezi sinir sistemini erkeğe benzer davranışlar için programlamaktadır. Bu yükselen testosteron ve androstenedion düzeylerine freemartinin tepkisi asimptomatikten önemli boğa davranışına kadar değişmektedir. Pratik açıdan freemartin kızgınlık belirlenmesinde

etkili olarak kullanılabilir. Bu tip hayvanların merkezi sinir sistemi erkeğine benzer şekilde programlandığı için kızgınlıkta diğer dişileri ararken tipik bir dişiden genellikle daha saldırgan olurlar. Freemartin düveler dışarıdan androjen ilavesiyle erkeklikleri ilerde daha da artırabilir.

Kanatlılarda, bazı ördek ve güvercinlerde cinsiyet doğumdan (yumurtadan çıktıktan) sonra geri dönebilir. Fonksiyonel olan sol ovaryumların çıkarılması fonksiyonel olmayan sağ gonadın testise veya ovotestise (ovulasyon yapacak büyüklükte foliküller ve sperm hücrelerine sahip kanallar içeren) gelişmesine neden olmaktadır. Hayvanın fonksiyonel olan sol yumurtalığı ne kadar erken yaşta çıkarılırsa sağ gonadın testise gelişme şansı okadar yükselecektir. Hayvan yaşlandıkça sağ gonadın ovotestise dönüşme şansı artacaktır.

BÖLÜM 9

Gebelik ve Doğum

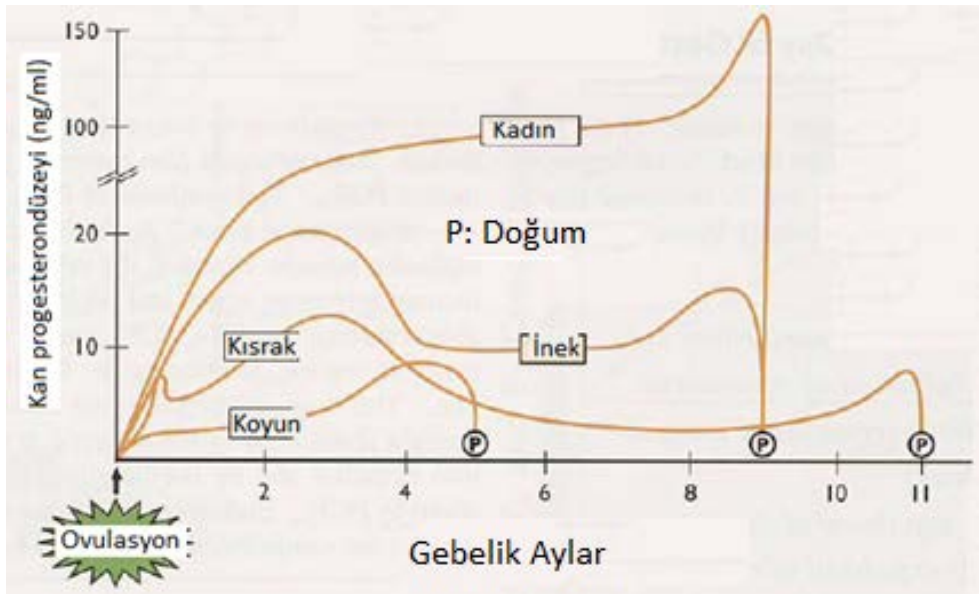
Gebelik yumurta hücresi veya hücrelerinin döl lenmesi ile başlamakta ve fötüsün normal süresi içinde veya normal sürelerin herhangi bir dönemindeki gerek iç gerekse dış müdahalelerin sonucu dışı üreme kanalından dışarı bırakılması ile son bulmaktadır. Gebelik süresi türlere özgü 1 aydan başlayıp 2 yıla kadar süren bir dönemi içerebilmektedir. Her bir tür içerisinde veya bir türe ait ırk içerisindeki bireyler arasında gebelik süresi bakımından dışı bireyin yaşı, taşıdığı fötüsün cinsiyeti ve bir batında bulunan fötüs sayısı gibi faktörlerin etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. Örneğin tekiz yavru taşıyan dişiler ikiz yavru taşıyanlardan, erkek yavru taşıyanlar da dışı yavru taşıyanlardan birkaç saat veya 1 kaç gün daha uzun gebelik süresine sahiptirler. Benzer şekilde yaşlı hayvanlar da genç hayvanlardan daha uzun gebelik sürelerine sahiptirler. Tablo 9.1'de çeşitli türlere ait gebelik süreleri görülmektedir.

Tablo 9.1 Farklı türler arasında gebelik süreleri, plasentanın progesteron üretim aşaması

Tür	Gebelik süresi (gün)	Plasentanın progesteron üretimi
Alpaca	330-341	
Köpek	62- 65	
Deve	365- 385	
İnek	270-293	6-8 ay
Manda	315-320	
Koyun-Keçi	142-152	50 gün
Lama	330-337	
Kısırak	335-342	70 gün
Kedi	60-65	
Tavşan	28-32	
Domuz	114-125	
Kadın	260-280	60-70 gün
Fare	21-24	
Fil	600-660	
Gergedan	540-550	

Gebeliğin erken dönemlerinde progesteron, embriyo gelişimi için uterus endometrial bezelerden salgı artışı uyarımı sağladığından ve ayrıca uterusun myometrium

konraksiyonlarını engellediği için önemli ve gereklidir. Farklı türlerde gebeliğin farklı dönemlerinde kan progesteron düzeylerinde pik artış olmaktadır (Şekil 9.1). Gebeliğin başlangıcında progesteron korpus lüteumdan sürekli salgılanırken, türlere göre gebeliğin ilerleyen dönemlerinde korpus luteumun rolü değişmektedir. Koyun, kısırak ve kadında korpus lüteum gebeliğin başlangıcında embriyo gelişimi ve implantasyon için elzem iken, ilerleyen dönemde plasentadan üretilen progesteron gebeliğin muhafazasında görev almaktadır. Buna karşın domuz ve tavşanda korpus luteumun alınması gebeliği sonlandırmaktadır. İnekte de 8 aya kadar korpus luteumun alınması gebeliği sonlandırmaktadır.



9.1. Değişik türlerde gebelik sırasındaki kan progesteron düzeyleri

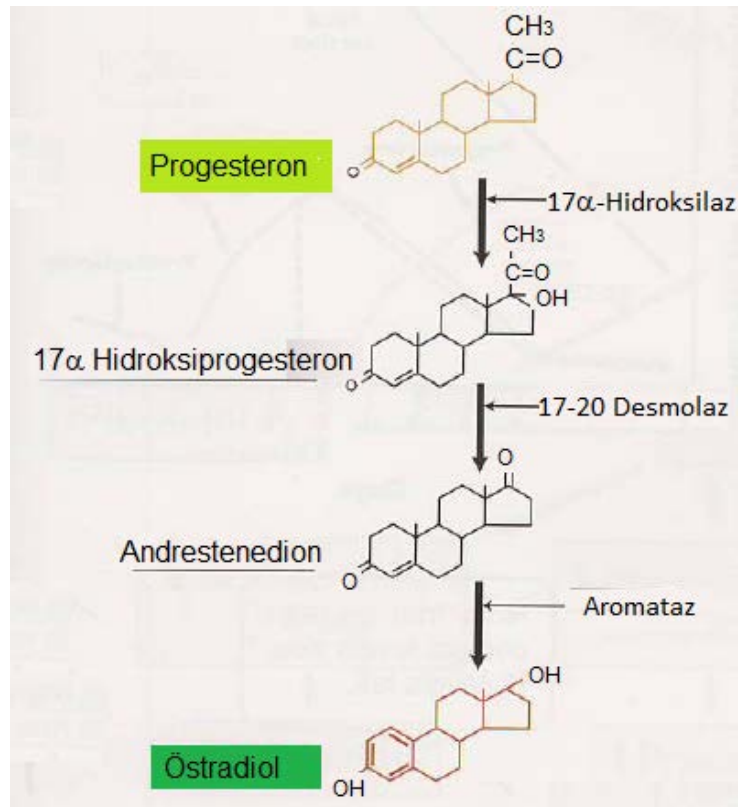
Progesterona ilaveten östrojen de plasenta tarafından özellikle gebeliğin son döneminde üretilen önemli bir hormondur. Plasenta somatomamotropin olarak bilinen plasental laktojen hormonu da üretmektedir. Plasental laktojenlerin, rat, fare, koyun, inek ve kadında bulunduğu tespit edilmiştir. Plasental laktojenler büyümede ve meme gelişiminde görev almaktadırlar. Koyunlarda plasental laktojenler plasantanın çift çekirdekli dev hücreleri tarafından üretilirler. Çift çekirdekli hücrelerin salgı ürünleri ananın kan dolaşımına taşınırlar.

İnsan, kısırak, kedi, köpek, domuz, tavşan ve maymun plasentasından relaksin salgılanmaktadır. Fakat inekte gebeliğin herhangi bir döneminde relaksin salgısına rastlanılmamıştır.

Doğumun birinci aşaması

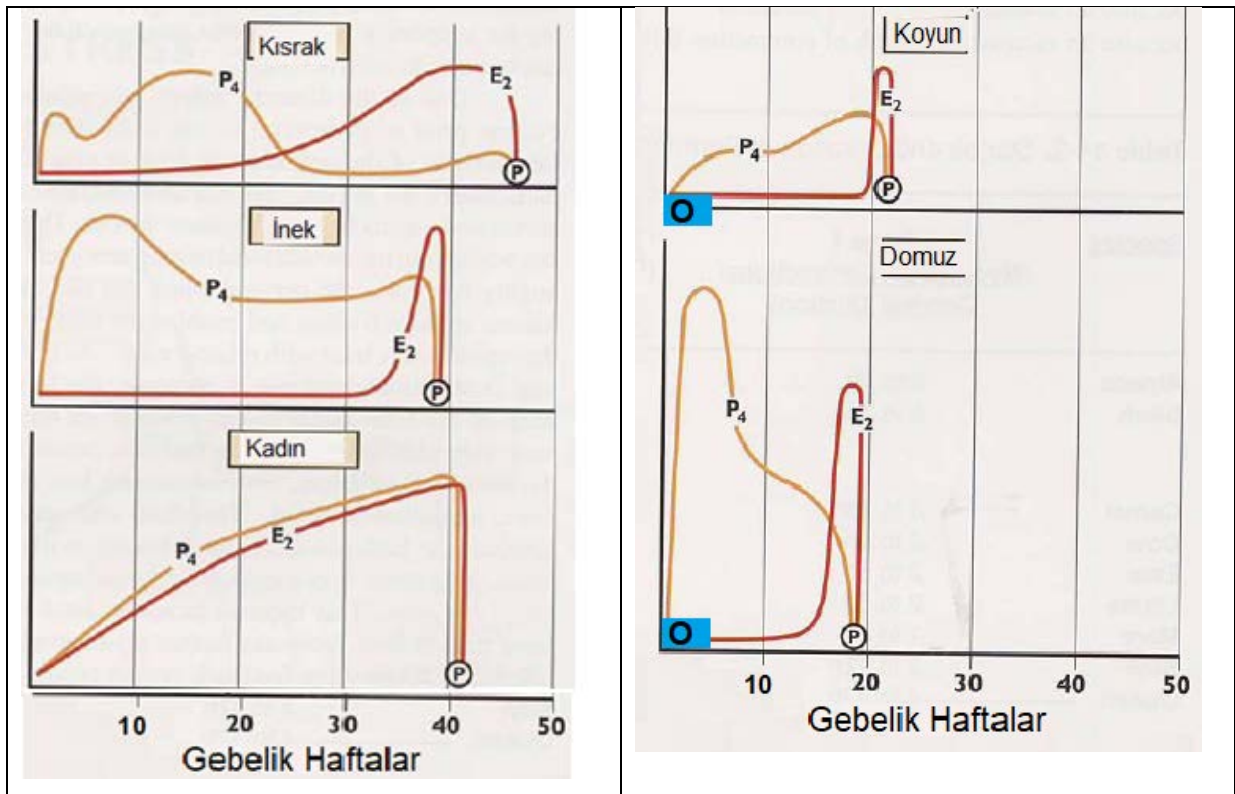
Doğum, fizyolojik olayların kompleks bir artışı olarak gerçekleşmektedir. Doğumu fötüsün kompleks endokrin/biyokimyasal olayları ateşleyerek başlattığına inanılmaktadır. Doğumun başlaması için fötal hipotalamus-hipofiz-adrenal düzlemi zorunludur. Gebeliğin sonuna doğru fötal kitle uterusun genetik olarak sınırlı olan alanını doldurur. Sonuç olarak bu sınırlı alan nedeniyle fötüs strese girer. Bu stres fötüsün ön hipofiz bezesinden adrenal kortikotropin hormonunun (ACTH) salgılanmasına neden olur. Bu peptit yapıdaki hormon değişik stres faktörlerine tepki olarak salınmaktadır. ACTH fötüsün böbrek üstü bezelerini kortikoid üretimini için uyarmaktadır. Fötüs tarafından üretilen bu kortikoidlerin yükselişi ananın endokrin durumunda dikkate değer değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olacak olayları ateşlemektedir. Bu değişiklikler iki önemli olayın meydana gelmesine neden olur. 1- uterus myometriumdaki progesteron bloğunun kalkması ve kas kasılmalarının başlaması ve 2 üreme kanalı salgılarının özellikle serviksin salgılarının artışı sağlamak (Doğumda 1. Aşama).

Progesteron engellinin ortadan kaldırılma mekanizması şöyle gerçekleşmektedir. Fötaüse ait kortisol progesteronu östradiole dönüştüren üç enzimin sentezini teşvik etmektedir. Progesteronun östradiole dönüşüm mekanizması Şekil 9.2'de görülmektedir.



Şekil 9.2. Doğuma yakın progesteronun östradiole dönüşüm mekanizması

Burada progesteronun en azından kısmen dahi olsa östradiole dönüşümü progesteron konsantrasyonunda azalmaya ve östradiol konsantrasyonunda artışa neden olacaktır. Farklı türlerde ovulasyon ile doğum arasında progesteron ile östradiol arasındaki ilişki şekilde görülmektedir (Şekil 9.3). Progesteronun östradiole dönüşümüne ilave olarak fetal kortikosteroidler de plasantanın prostaglandin $F_{2\alpha}$ sentezlemesine neden olmaktadır. $PGF_{2\alpha}$ sentezi progesteron engelin kalmasına yardım etmektedir. Hem prostaglandin hem de östradiol konsantrasyonları yükselmekte ve daha aktif rol oynamaya başlamakta ve uterus miyometriyumunun belirgin bir şekilde kasılıp gevşemelerine yol açmaktadır. Aynı zamanda prostaglandin $F_{2\alpha}$ gebelik korpus luteumunun yıkımına ve progesteron sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Bazı türlerde progesteron konsantrasyonunun azalması hem progesteronun östradiole dönüşümünü hem de $PGF_{2\alpha}$ vasıtası ile gerçekleşen lüteolitik süreci başlatmaktadır.



Şekil 9.3. Ovulasyondan doğuma kadarki sürede progesteron ile östradiol arasındaki ilişki

Uterus içerisinde basınç artmayı sürdürürken, inek, kısırak, koyunda ve keçide fötüs ananın sırt kısmında pozisyon alan baş ve ayaklar öne çevrilmiştir. Böyle bir dönüş rahat ve kolay bir doğum için gerekmektedir. Eğer fötüs kendisinde bu duruş değişimi gerçekleşmez ise doğum güçlükleri ortaya çıkabilmektedir.

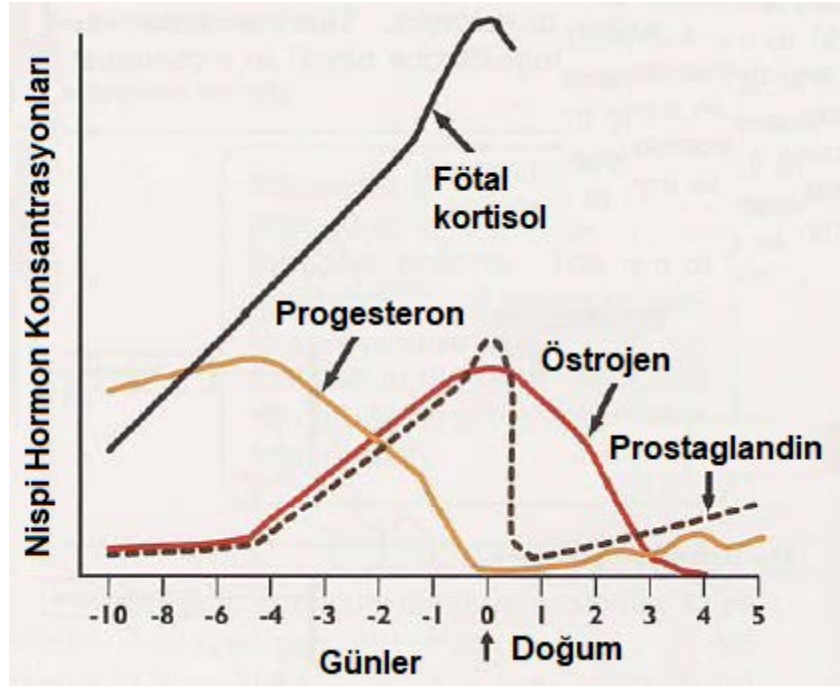
Doğumun ikinci aşaması

Doğumdan önce östradiolün belirgin bir şekilde artması dişi üreme kanalın özellikle servikte salgı faaliyetini artırmaktadır. Serviks ve vajina mukus üretmeye başlamaktadır. Bu mukoaz salgı serviksteki gebelik mührünün yıkanmasını, serviksin ve vajinanın kayganlaşmasını sağlamaktadır. Diğer yandan türlere göre değişmekle birlikte korpus lüteum veya plasenta tarafından üretilen relaksinin salınımı prostaglandin F_{2α} tarafından uyarılmaktadır. Relaksin doğumun üreme kanalından rahat ve sorunsuz geçebilmesi için serviksteki bağ dokunun yumuşamasını ve pelvis bölgesindeki bağların gevşemesini sağlamaktadır. Dolayısı ile relaksin doğumda rol alan glikoprotein yapısında önemli bir hormondur. Hem östradiolün neden olduğu salgının üreme kanalını yumuşatması ve fötüs için sürtünmeyi azaltması diğer taraftan relaksin bağ dokuları gevşetmesi doğumun kolaylaşmasında önemli bir etkidir. Doğuma yakın prostaglandin konsantrasyonundaki artışla uyumlu olarak östradiol düzeyi de artarken uterus kasılmaları fötüsü servikse doğru itmektedir (Şekil 9.4). Bu sırada fötüs başı ve ayaklarının fetal zara olan baskısı artmakta ve belli bir düzeyden sonra fötal zarlar yırtılmakta ve amniotik ve allantoik sıvılar kaybedilmektedir. Bu sıvılarda doğum kanalında sürtünmeyi azaltmakta ve kayganlaşmasını sağlamaktadır. Diğer yandan, yavru zarlarının yırtılması ve değişen hormonal mekanizma strese olan fötüsün yeterli oksijen alamamasına ve fötüsün daha hareketli olmasına yol açmaktadır. Doğum kanalında fötüsün servikte bulunması serviks üzerindeki basınç artmakta, serviksteki basınca duyarlı sinirler hipotalamustaki oksitosin salınımının da uyarılmasına neden olmaktadır. Prostaglandin F_{2α} ve östradiolün daha önceden başlatmış olduğu uterus miyometriumdaki kasların kasılıp gevşemeleri oksitosinin de katılımıyla en yüksek düzeylere çıkmaktadır. Uterus kaslarında gittikçe artan ve güçlenen kasılıp gevşemeler ve aynı zamanda karın kaslarındaki güçlü kasılıp gevşemelerle fötüsün dişi üreme kanalından çıkması ile sonuçlanmakta ve doğumun ikinci aşaması da tamamlanmış olmaktadır.

Doğumun üçüncü aşaması

Birçok türde dişi üreme kanalından yavru zarlarının atılması fötüsün hemen çıkışını takip etmektedir. Fötal zarların atılması korionik villilerin anaya ait plasenta tarafındaki klipslerinden ayrılmasını gerektirmektedir. Korionik villilerin bu ayrılışının villilerdeki kılcal damarların güçlü kasılıp gevşemeleriyle ortaya çıktığına inanılmaktadır. Damarların kasılıp gevşemesi basıncı azaltmaktadır ve böylece villiler klipslerden kurtulmaktadır. Açık şekilde

bazı plasenta şekillerinde anaya ait kılcal kan damarı kasılıp gevşemelerinin varlığı kanıtlanmıştır. Örneğin hemokorial plasentasyonun bulunduğu hayvanlarda anaya ait kan fetal plasentaya bitişiktir. Eğer ana tarafında kasılıp gevşeme olmaz ise kanama ortaya çıkmaktadır.



Şekil 9.4. İnekte doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde nispi hormon salınımları

Doğumdaki aşamalar türlere göre değişmektedir (Tablo 9.2). En uzun sürenin hazırlık aşaması olduğu görülmekte, en kısa sürenin de 2. Aşama olan fütüsün, yavrunun üreme kanalından dışarı atılma süresi olduğu görülmektedir. Yavrunun doğum kanalına girmesi, yavru zarlarının yırtılması ve buna ait sıvıların dışarı atılması ile en kritik sürece girilmiştir. Her ne kadar tüm süreçler önemli olmakla birlikte bu şamaya daha fazla özen gösterilmesi gerekmektedir.

Doğumun süresi normal olduğu düşünülen üst sınırın ötesine yayılması doğum güçlüğü (distosya) olarak tanımlanmaktadır. Böyle uzayan bir doğum hem yavru hem de ana için çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Doğumdaki güçlükler genellikle fütüsün atılması aşamasında yani doğumun ikinci evresinde meydana gelmektedir. Güç doğumun nedenlerinden biri fütüsün aşırı büyük olmasıdır. Fütüs büyüklüğü hem anaya hem de babaya tarafından kontrol edilmektedir. İlkine doğuran dişilerin doğum güçlüğü yaşamamaları için, daima küçük cüsseli boğalarla çiftleştirilmesi tavsiye edilir.

Tablo 9.2. Doğum süresinin türler arasındaki değişimleri

Tür	Doğum 1 aşama Kontraksiyonların başlaması	Doğum 2. Aşama Fötüsün atılması	Doğum 3. Aşama Fötal zarların atımı
Alpaca	2-4	5-90 dak	45-180 dak
Köpek	6-12	6 saat (batın büyüklüğü fazla olduğunda 24 saat)	Plasentanın çoğu fötüsle geçer veya doğumdan sonraki 15 dakika
Deve	3-48 saat	5-45 dak	40 dak
İnek	2-6 saat	30-60 dak	6-12 saat
Koyun-Keçi	2-6 saat	30-120 dak	5-8 saat
Lama	2-6 saat	5-90 dak	45-180 dak.
Kısırak	1-4 saat	12-30 dak	0.5-3 saat
Kedi	4-42 saat	30-60 dak/enik	Çoğu Yavru ile birlikte
Tavşan	2-24 saat	7-30 dak.	Yavru ile birlikte
Domuz	2-12	1-4 saat	1-4 saat
Kadın	8 + saat	2 saat	1 saat veya daha az

Doğum güçlüğünün ikinci nedeni ise yavrunun uygun pozisyonda olmamasıdır, yani doğuma yakın fötüsün uygun dönüşü yapmamasıdır. Sığırlarda tüm doğumların yaklaşık %5'i koyun ve keçilerde de tüm doğumların yaklaşık %30'u anormal doğuş pozisyonunda gerçekleşmektedir. Bu tip anormal pozisyonlar doğum güçlüğüne neden olmakta ve bunlardan bir kısmı da pozisyonu düzeltilemediğinden sezeryanla gerçekleştirilme zorunluluğu doğurmaktadır.

Güç doğumun üçüncü nedeni ise normalde tek doğuran hayvanlarda ortaya çıkan çoğuz doğumlardır. İkizler genelde güç doğumlara neden olmaktadır. Bunun nedeni ise 1. her iki ikizde aynı anda doğum kanalına girmektedir. 2. İlk fötüs anormal pozisyonda olup ikincisini engellemektedir. 3. Uterusun güç ve sürekli kontraksiyonlardan kaynaklı yorulmuş olmasıdır.

Güç doğumlar ana yavru sağlığı açısından sorunlar oluştururken yavru zarlarının zamanında atılamaması ana sağlığı ve üreme açısından sorunlar oluşturmaktadır. Doğuma dikkat edildiği gibi yavru zarlarının atılıp atılmaması da özenle kontrol edilmeli ve yavru zarlarının zamanında atılması için gerekli önlemler alınmalıdır.

BÖLÜM 10

Involüsyon

Doğum gerçekleştikten sonra süt salınımı ve üreme kanallarının yenilenmesi başlamaktadır. Süt salınımı (laktasyon) ile üreme kanallarının yenilenmesi (lohusalık, pörperyum) bir süre eş zamanlı olarak gitmektedir. Üreme kanallarının yenilenmesi (lohusalık, pörperyum) dişinin yeniden gebe kalabilmesi, üreme kanallarının gebelik öncesi koşulları kazanması için geçen bir dönemi, laktasyon ise sütün sentezi ve meme bezelerinden salgılanmasını ifade etmektedir.

İnvolusyon doğumdan hemen sonra başlamakta ve bir sonraki gebeliğin başlayabilmesi için üreme fonksiyonlarını düzelinceye kadar sürmektedir. Dişilerde uterus yenilenmesi ve ovaryum aktivitesinin tamamlanması için gereken süre ait oldukları türe göre değişmektedir (Tablo 10.1).

Tablo 10.1 Doğum sonrası uterus yenilenmesi ve ovaryum aktivitesi için gereken süre

Türler	Uterusun tam yenilenmesi için gereken süre (gün)	Ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması için gereken süre
Süt sığırı	45-50	18-25 gün
Et sığırı	30 gün	50-60 gün (L)
Koyun/Keçi	30 gün	180 gün (SDB)
Kısarak	21-28	5-12 gün
Domuz	28-30	7 gün (L)
Deve	30-50	25-40 gün veya 1 yılı aşkın (L)

L: laktasyon ovaryum faaliyetini engellemektedir, **SDB:** kısa günde çiftleşen hayvanlar

Poliöstrik hayvanların çoğunda, bir sonraki gebeliğin ekonomik öneminden dolayı muhtemel olan en kısa involüsyon süresi arzulanır. Örneğin süt sığırlarında, dişinin yaşamı boyu maksimum süt verimi için gerekli olan sık aralıklı gebelikler arzulanır. Koyun, Domuz ve et sığırlarında, gebelikler arasındaki süre kıaldıkça döl verimi ve et üretim etkinliği artar. İnvolüsyon süresi uzadıkça bir sonraki gebelik gecikir ve üretim etkinliği süreci düşer.

Uterus büyüklük ve hacmindeki azalış miyometrial kontraksiyonlarla gerçekleştirilmektedir.

Doğumdan hemen sonra uterus, miyometriumu tarafından tekrarlanan güçlü kontraksiyonlara maruz kalmaktadır. Bu kontraksiyonların üç amacı vardır; 1- uterus bulunan doku kalıntıları ve sıvının dışarı atılmasını kolaylaştırmak, 2- kontraksiyonlar uterus kılcal kan damar ağlarını sıkıştırmak ve olası kanamaları en aza indirmeye yardım etmek, 3- uterusun toplam büyüklüğünü azaltmak. Uterus involüsyonu süresi, süt sığırlarında büyük önem taşımaktadır. Çoğu türde doğum sonrası sık emzirme gerçekleşmekte ve buna bağlı olarak oksitosin salgılanmaktadır. Emziren hayvanlarda uterus kontraksiyonları sık aralıklarla meydana gelmektedir. Bununla birlikte süt sığırlarında buzağılar genellikle doğumdan sonraki 24 saat içerisinde analarından ayrılmakta ve sağımlar günde 2-3 kez yapılmaktadır. Dolayısı ile oksitosin salınımları azalmakta, miyometrial kontraksiyonlar seyrekleşmekte ve uterus involüsyonu gecikmektedir.

Çiftlik hayvanlarında doğum sonrasında uterusun bakteriyel bulaşması yaygındır.

Genel olarak çiftlik hayvanlarında doğum steril olmayan çevrede gerçekleşmektedir. Sonuç olarak üreme kanalının özellikle uterusun bakteriyel bulaşması kaçınılmaz bir durumdur. Doğum sonrası üreme kanalı özellikle gebelik artıklarında bakteri gelişmesi için uygun bir ortamdır. Miyometrium bazı türlerde meydana gelen doğum sonrasındaki aşırı kalıntıyı dışarı atmak için kontraksiyonlarına rağmen, bakteri gelişimi sürebilmektedir. Bakteriyel bulaşmanın çoğu zaman patoloji ile ilişkili olmadığı bilinmelidir. Normal doğum sonrası olaylar makul bir sürede bakteriyel floranın uzaklaştırılması eğilimindedir. Bu bağlamda östradiol artışının uterus ve üreme kanalının diğer kısımlarında lökosit oluşumunu teşvik ettiği hatırlanmalıdır. Bu nedenle nispeten doğum sonrası birkaç gün var olan yüksek östradiol konsantrasyonunun sonucu olarak doğum sonrası üreme kanalında yüksek derecede fagosistosis görülebilir.

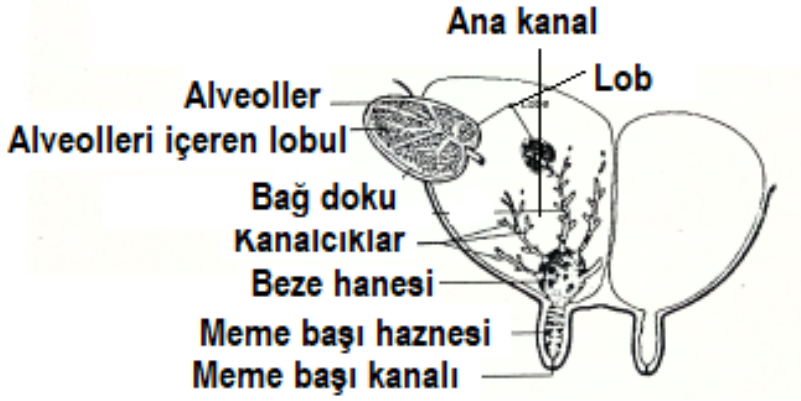
Bazı durumlarda çok sayıda bakteri doğum sonrası uterus enfeksiyonu nedeniyle doğal savunma mekanizmasını başarısızlığa uğratabilir. Uterusun enfeksiyonlara uygun hale geldiği koşullarda, yavru zarlarının atılmaması, güç doğum, miyometrial kontraksiyonların zayıflığından dolayı uterus kalan sıvı ve doku parçalarının atılması gecikebilir. Nedeni ne olursa olsun bakteri bulaşmasının uzaklaştırılmaması, 1- uterus involüsyonunu uzatır, 2- genel olarak üreme kanalının yeni bir gebelik için hazırlanma süresini uzatır, 3- bir sonraki gebelikleri geciktirir. Uterus enfeksiyonlarının tedavisi tartışmalıdır. Süt sığırlarında uterusu uygulanan çeşitli ilaçların etkinliğini destekleyen delil çok azdır. Sadece östradiol konsantrasyonunun artışını sağlayan uygulamaların başarılı olduğu bilinmektedir.

BÖLÜM 11

Laktasyon

Laktasyon, doğum sonrasında gelişen meme bezelerinden sütün sentezlenmesi ve salgılanması olayıdır. Meme bezeleri mükemmel yapıdaki salgı bezeleridir. Bu bezelerin oluşumu gelişmekte olan gebelik ürününün karın yüzeyi üzerinde iki yan hat boyunca embriyonun gelişme döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu hatlar belli belirsiz kalınlaşan epidermis (deri) çıkıntılarıdır ve meme çıkıntıları olarak isimlendirilirler. Meme çıkıntıları gebelik oluşumunun (embriyo, konseptus, fötüs) göğüs bölgesinden kasık bölgesine doğru genişlerler. Meme çıkıntılarında gelişen meme bezelerinin sayısı türlere göre değişmektedir. Örneğin domuz, kedi, köpek gibi hayvanlar meme çıkıntılarının tüm yolu boyunca belirlenebilir bir pozisyonda bir dizi bireysel meme bezesine sahiptirler. Fil ve insan meme çıkıntılarının göğüs bölgesinde geliştiği bir çift meme bezesine sahiptirler. İnek, kısırak, keçi ve koyun gibi hayvanlar meme çıkıntılarının kasık bölgesinden gelişen meme bezelerine sahiptirler. Memeliler arasında meme bezesi sayısı, meme bezelerinin anatomik yerleşimi ve meme başı morfolojisi şekilde gösterilmiştir.

Meme çıkıntılarını meydana getiren epidermal epitelyum hücrelerinin kalınlaşması ile primer meme tomurcukları meydana gelir. Primer meme tomurcukları gelişirken dermis altına itilir. Büyümenin devamı primer tomurcuktan tomurcuk çoğalmasını oluşturan sekonder memem tomurcuklarını meydana getirir. Bu sekonder meme tomurcukları embriyonun daha sonraki gelişmesi sırasında uzamakta ve dallara ayrılmaktadır. Sonuç olarak dallanan memem tomurcukları her bir tomurcuğun merkezinde ince kanallar oluşturmak üzere kanallı bir yapı oluşturmaya başlamaktadırlar. Daha sonra her bir tomurcuk bir boşluklu (lümen) kanal haline dönüşür. Doğumda meme bezeleri, daha büyük kanallara açılan ve salgılarını memem bezesinin dışına boşaltılan süt üreten kanallardan meydana gelir (Şekil 11.1).



Şekil 11.1. İnek meme çeyreğinin kanal sistemi ve yapışım gösteren diyagram.

Memem bezesinin doğum sonrası gelişmesi endokrin kaynaklıdır. Meme bezesinin süt sentez ve salgılamasıyla eş zamanlı olan anatomik olarak tam gelişimi dişi pubertaya ulaşır, gebe kalıp ve doğuruncaya kadar meydana gelmez.

Doğumla puberta arasındaki meme gelişimi izometriktir. Yani meme gelişimi diğer doku ve organ gelişimleri ile aynı olup, meme gelişmesinde belirgin bir farklılık görülmemektedir. Meme bezesi puberta ve gebelik arasında belirgin bir şekilde gelişmektedir. Pubertaya ulaştıktan sonra meme bezesi normal vücut büyümesinden daha hızlı orantısız bir şekilde büyümeye başlar. Bu tip büyüme allometrik büyüme olarak ifade edilmektedir. Meme bezesinde tekrarlayan kızgınlık döngüleri sırasında, bir kanal ve alveolar yapı oluşur. Bu yapı gelecekte süt sentezinin hücresel temelini oluşturur. İlk birkaç kızgınlık döngüsü sırasında östrojenin etkisiyle kanallar dallanmaya başlar ve çapları artar. Lüteal fazda progesteronun etkisiyle de her bir dalın son kısımları alveollerin başlangıç kısımlarını oluşturmaya başlar. Alveoler de meme bezesinin fonksiyonel salgı elemanlarını oluşturur. Öströjen yalnız başına bazı kanalların gelişimini sağlamaktadır, ancak daha kapsamlı ve daha hızlı kanal gelişimi prolaktin ve büyüme hormonu (somatotropin) varlığında meydana gelmektedir. Bu hormonların her ikisi de pubertanın başlamasıyla artmaktadır. Tekrarlayan döngüler meme hücrelerini östrojene maruz bırakmakta ve progesteron bu zamana kadar süren meme bezelerinin gelişimini uyarabilir. Puberta ve gebelik arasında oluşan memem yapısının tam gelişebilmesi için gebelik döneminde endokrin salgılara ihtiyacı vardır.

Meme bezesinin son gelişimi gebelik sırasında gerçekleşmektedir. Dişi meme bezesindeki tam alveoler gelişim gebeliğin son üçte birlik kısmında gerçekleşmektedir. Bu sırada alveollerin uçları lobulere (yuvarlak oluşumlar) olarak gelişmeye başlarlar. Bu lobuller

bir üzüm salkımına bağlı olan ve üzerinde üzüm taneleri olan çok sayıdaki dallara benzetilebilir. Gebeliğin son üçte birlik kısmında lobüllü alveolar yapılar doğumda meme bezesinin hücresel büyüklüğünün yaklaşık %90'ını temsil eden duruma gelirler. Prolaktin, adrenal kortikal hormonlar ve plasental laktojenler meme bezesi epitelyum hücrelerinin süt sentezlenmesini ağılamada önemlidirler. Doğumun hemen öncesinde bu hormonlar önemli derecede artmaktadır. Doğum ile birlikte süt salgılanmaya başlamaktadır.

Laktasyon yeni doğan yavruya bağışıklık maddeleri ve besin sağlamaktadır. Memeden ilk salgılanan salgı kolostrom olarak ifade edilmektedir. Bu madde annede bulunan bağışıklık maddelerini taşıdığından yavrunun hayatta kalabilmesi için önemlidir. Yeni doğan yavru tarafından alınan bu maddeler değiştirilmeden sindirim mukoza hücrelerine iletilerek pasif bağışıklık sağlamaktadır. Epilelikorial plasentaya sahip olan hayvanlarda anaya ait immünoglobulinler plasenta engel oluşturduğu için yavruya aktarılamamaktadır. Bu nedenle doğumdan sonra bu bağışıklık maddelerinin yavruya aktarılabilmesi ve yavrunun bağışıklık sisteminin sağlanması gereklidir. Hemokorial plasentaya sahip canlılarda anaya ait bağışıklık maddeleri yavruya geçebilmektedir. Bu nedenle yavru en azından kısmi olarak pasif bağışıklı olarak dünyaya gelmektedir. Ancak kolostrom ve süt belli bir döneme kadar yavrunun sağlıklı gelişimi için çok önemlidir.

Laktasyon süt üretimidir. Laktasyonun temel amacı çoğu türde yeni doğan yavrunun besin madde ihtiyacının karşılanmasıdır. Sığır, koyun, keçi ve diğer bazı türlerde yüksek süt verimi için yapılan seleksiyon ve ıslah çalışmaları yavrunun ihtiyacından çok daha fazla süt sağlamayı mümkün kılmıştır. Bu türlerdeki süt miktarındaki fazlalıklar, dünyada bütün insanların diyetlerinde sütün önemli bir yer tutmasına neden olmuştur.

Laktasyonun ikinci amacı yeni doğana antibodiler sağlamaktır. Bunlar *kolostrom* sayesinde sağlanır ve yeni doğanın doğumundan sonraki ilk birkaç saatlik döneminde absorbe edilebilirler. Bu antibodiler yeni doğanın hastalıklara karşı pasif ilk bağışıklık sistemini oluştururlar.

11.1 MEME BEZESİNİN YAPISI

Meme bezesi sütün üretildiği organdır. Türler arasında memenin anatomik ve morfolojik yapısı bakımından farklılıklar vardır (Tablo 11.1).

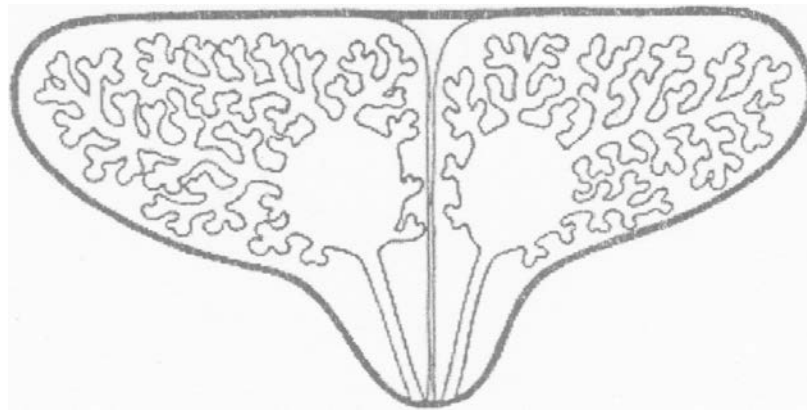
Tablo 11.1. Farklı türlerdeki meme bezelerinin karşılaştırılması

Tür	Meme bezesi sayısı	Meme başı sayısı	Meme başındaki kanal sayısı	Bezenin pozisyonu
İnek	4	4	1	Kasık arası bölge
Kısrak	2 beze kompleksi	2	2	""
Koyun	2	2	1	"
Keçi	2	2	1	"
Domuz	4-9 çift	4-9 çift	2	Abdominal bölge

11.1.1. Meme Bezesinin Anatomisi

İneklerde memem 4 meme bezesinden (meme çeyreklerinden) oluşur ve bunlar tek bir yapı oluşturacak şekilde birleşmişlerdir (Şekil 11.1.). Kasık arası bölgede orta hattın sağ ve solunda iki beze olacak şekilde (meme yarımaları) bulunurlar. Her bir çeyrek bir meme başına sahiptir. Meme başı boyunca yer alan meme başı kanalı meme bezesinde üretilen ve depolanan sütün dışarıya atılmasını sağlar. Meme çeyrekleri birleşmiş olmalarına rağmen her bir çeyrek bağımsız bir ünite'dir. Örneğin; bir meme başına enjekte edilen boya sadece bu meme başına açılan çeyrekte bulunur.

Kısraklardaki meme sistemi iki meme başı ve iki beze görünümündedir. Ancak ineklerdeki gibi kısraklarda da kasık arası bölgede farklı salgı dokusuna sahiptir. Sağ ve sol tarafın her birinde 2 salgı ünitesi birleşmiş olarak bulunur ve bunları birer meme başı vardır (Şekil 11.2.). Bu meme başlarının ise her bir üniteye açılan 2'şer kanalı vardır.



Şekil 11.2. Kısrakta meme dokusunun kompleks yapısı

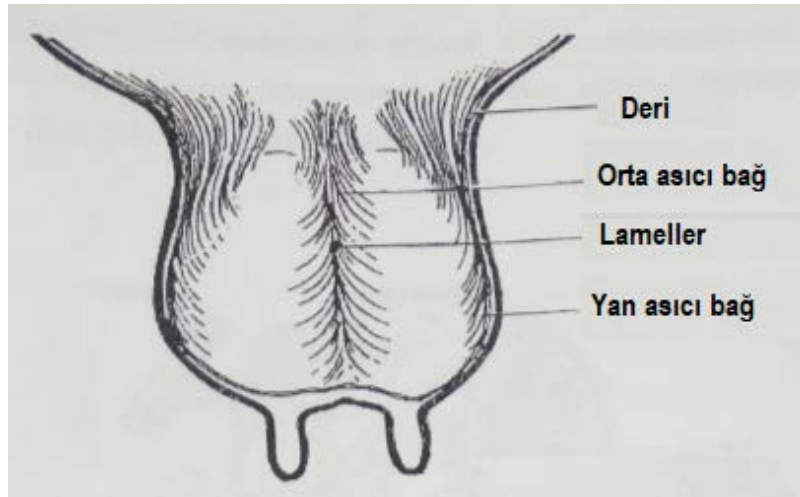
Koyun ve keçi 2 meme bezesine sahiptir ve her bir bezenin bir meme başı vardır. Bu bezeler sağ ve sol tarafta birer tane olmak üzere kasık arası bölgede birleşmişlerdir. Her bir meme başı tek bir kanala sahiptir.

Domuzlar 4'ten 9 çift kadar sayıda meme bezesine sahiptir ve bunlar abdominal duvar boyunca karşılıklı olarak yerleşmişlerdir. Her bir beze tek bir meme başına ve her bir meme başı da tek bir meme başı kanalına sahiptir.

11.1.2. Morfoloji

Laktasyon sığırlarda oldukça detaylı çalışılmıştır. Bu nedenle meme bezesinin morfoloji ve fonksiyonu anlatılırken inek memesi model olarak kullanılacaktır.

Meme bezesi, süt sentezinde ve taşınmasında rol oynayan dokular ile destek dokuları olarak iki kışma ayrılabilir. Destek dokuları, deri, ligamentler ve bağ dokularıdır. Temel destek, elastik olmayan *yan asıcı bağlarından* ve elastik olan *orta asıcı bağlarından* kaynaklanmaktadır (Şekil 11.3). Yan asıcı bağlar hemen derinin altında meme bezesinin dışında yer alır. Yan asıcı bağlar meme bezesini çevrelemenin yanında meme içerisine doğru *lamellea* (ince, konveks bağ doku tabakası) gönderir. Orta asıcı bağlar meme yarımları arasında bulunur ve abdomen ile birleşmiştir. Elastik olması nedeniyle meme bezesinin sütle dolmasıyla uzamaktadır. Meme bezelerinin desteklenmesinde derinin rolü, yan orta asıcı bağlarla karşılaştırıldığında fazla değildir.



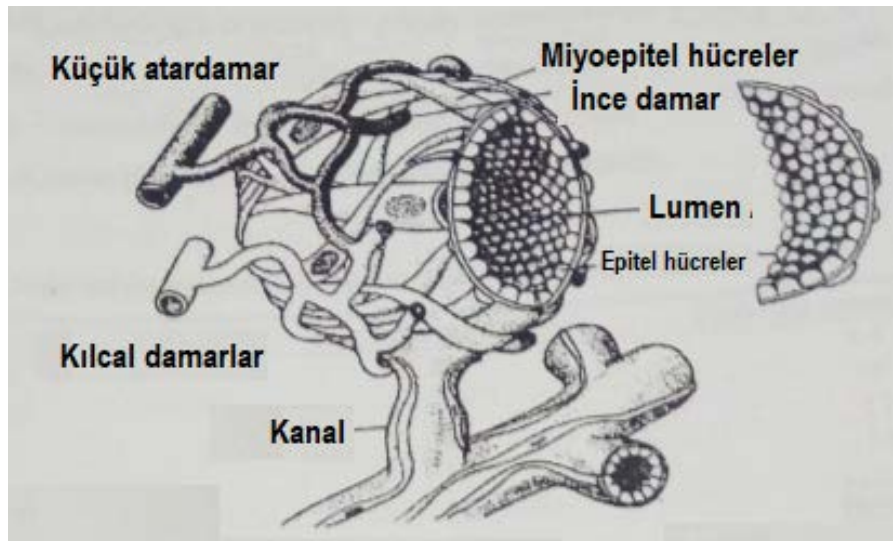
Şekil 11.3. İneklerde meme dokusunun destek dokular kesitinin arkadan görünüşü

Bağ doku, süt sentezi ve taşıma sistemlerini birçok alt kısımlara bölmektedir. Bu bölümlerin büyük olanına *lob* adı verilir. Loblar daha küçük yapılara bölünerek *lobüller'i* oluştururlar. Her bir lobül bir boşaltım kanalına sahiptir. Her bir lobülde 150-225 *alveol* bulunur. Alveoller küçük üzüm tanesi şeklindeki yapılardır. Bir lumeni (orta boşluk) vardır ve lumenin iç yüzeyi epitel hücrelerle çevrelenmiştir (Şekil 11.4.). Bu epitel hücreler, meme

bezesinde temel süt sentezleyen ünitelerdir. Meme bezesinde depolanan sütün yansından fazlası alveol lumeninde depolanmaktadır. Geriye kalanı ise lobüllerden loblara giden kanallar içerisinde depolanmaktadır.

Süt retimi için meme dokusuna yeteri miktarda kan akışı gerekmektedir. Süt *sentezinde* kullanılan besin maddeleri kandan sağlanmaktadır. 1 litre süt sentezi için meme dokusundan 400 litre kan geçmek zorundadır. Bu nedenle meme dokusu kan daman ağı bakımından iyi bir şekilde donatılmıştır. Alveoller ince bir şekilde artar ve toplar damar ağı ile vrelenmiştir ve süt sentezi için kullanılan besin maddeleri burada transferedilmektedir.

Alveollerin ve lobüllerden çıkışa kadar olan kanallann yüzeyini *miyoepitel hücre* ağı vrelemektedir. Bu hücreler yumuşak kaslar gibi fonksiyon görürler ve mesoderm orijinli değil ekdoderm orijinlidirler. Bpiti hücrelerden köken alırlar. Miyoepitel hücreler sütün indirilmesinde önemli rol oynayan kasılma yeteneğindeki dokulardır.



şekil 11.4. Bir alveoldeki lümenin (boşluğu), epitel hücrelerinin, miyoepitel hücrelerinin ve kılcal kan daman ağının yerleşimi

Meme dokusunda yumuşak kas lifleri de bulunmaktadır. Bunlar kk atar ve toplardamarların genişlemesini ve daralmasını düzenleyerek salgı yapan hücrelere kan akışını kontrol ederler. Bunların, seyrek ve düzensiz bir şekilde bulunduklarından, süt sentezinde önemli rol oynadıkları zannedilmemektedir.

10.2. MEME BEZESİNİN GELİŞİMİ VE FONKSİYONLARININ HORMONAL DENETİMİ

10.2.1. Meme Gelişimi

Meme bezesinin gelişimi 4 faza bölünebilir. Bunlar, embriyonik fetal, doğum sonrası ve gebelik esnasındaki meme gelişimidir. Her bir fazın düzenlenmesi birbirinden farklılık göstermektedir. Embriyodaki ilk meme dokusu gelişimi belirtisi *meme bandı*'dır. Meme bandı sıfırlarda gebeliğin yaklaşık 30. gününde görülür ve küçük kalınlaşmış bir epitel hücresi bölgesidir. Embriyonik dönemde primordial meme dokusundaki gelişim, sıfırlarda gebeliğin 32- 43 günleri arasında oluşmaktadır (Tablo 11.2.) ve süt salgılayıcı dokunun kökeni olan *meme tomurcuklan*, embriyo 2.5 cm olduğunda şekillenmektedir. Meme bezesi ektoderm orijinlidir. Meme tomurcuklan fetal periyodunun erken aşamalarında görülebilir. Bu dönemde meme dokusunun gelişiminin endokrin mekanizma tarafından denetlendiğine ilişkin çok az delil vardır. Meme tomurcuklan hem dişi ve hemde erkekte görülmektedir.

Tablo 11.2. Sıfırlarda primordial meme dokusunun embriyonik gelişimi

<i>Primordial meme dokusu</i>	<i>Embriyo yaşı (gün)</i>	<i>Embriyo uzunluğu (mm)</i>
Meme bandı	32	14
Meme çizgisi	34	16
Meme hattı	35	17
Meme tacı	37	19
Meme tepeciği	40	21
Meme tomurcuğu	43	25

Gebeliğin 3. ayına doğru meme dokusunda *primer sürgün* şekillenmektedir. Primer sürgün şekillenecek olan süt salgılama dokusunun başlangıcıdır. Gebeliğin sonlarına doğru *sekonder sürgün* ve muhtemelen *tersiyer sürgün* şekillenir. Gelişmenin bu fazı tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen endokrin etkinin olduğuna ilişkin deliller vardır. Prolaktin hormonu, insülin, adrenal korteks steroidleri ve muhtemelen progesteron ile sinerjistik etkileriyle birlikte bu gelişmeyi stimüle etmektedir.

Doğumdan sonra meme gelişimi gebe olmayan düvelerde 30 aylık yaşa kadar devam etmektedir. En önemli gelişme olarak meme dokusundaki yağ dokunun kanal dokusu ile yer değiştirmesi görülmektedir. Pubertas çağından 3 ay kadar önce kanal dokusu gelişiminde hızlı bir artış görülür ve pubertas çağına ulaşıldıktan sonra birkaç ay bu hızlı gelişme devam

etmektedir. Meme dokusundaki bu hızlı gelişme dönemi boyunca, meme dokusunun büyüme oranı vücut büyüme oranının 3.5 katına kadar ulaşmaktadır. 12 aylık yaştan sonra

Gelişme oranı, vücut büyüme oranına gerilemektedir. Gebe olmayan düvelerde görülen kanal hüümesinin, pupertas çağına ulaşmadan birkaç ay önce başlayan östrojen salgılanmasındaki döngüsel artışlar nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. Bu gelişme pubertas çağına ulaştıktan sonra her bir kızgınlık döngüsü boyunca devam etmektedir.

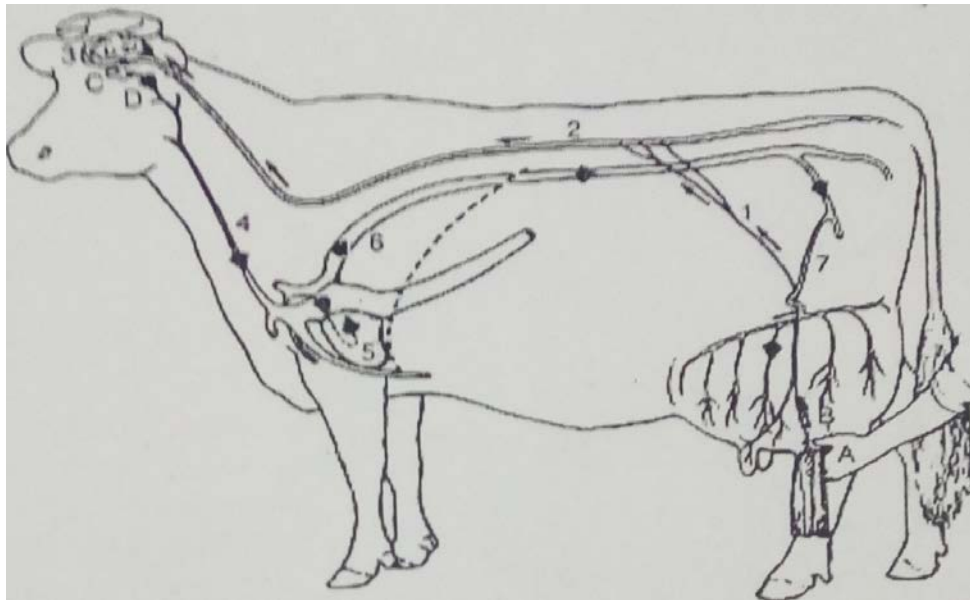
Gebelik şekillendiğinde, memem gelişimi gebelik boyunca devam etmektedir Meme kanallarının gelişimini stimüle etmede östrojenler etkilidir. Progesteron östrojen ile sinerjistik etkisiyle meme dokusundaki aveol gelişimi ve büyümesi üzerine etkilidir. Meme dokusunu süt salgılama için hazırlamada östrojen ve progesteron ile sinerjistik etkiye sahip diğer hormonlar prolaktin, büyüme hormonu, insülin, tiroid hormonu ve kortisol yer almaktadır. Bazı memelilerde plasenta tarafından plüsental laktojen üretilmektedir. Bu hormon da meme dokusunun gelişimini stimüle etmektedir, Gebelik boyunca meme dokusu, süt sentezi için hazırlanmasına rağmen doğumun hemen öncesine kadar sütün sentezlenmesi engellenmektedir. Gebelik esnasında görülen yüksek progesteron bu engellemenin nedeni olabilir.

11.2.2. Sütün Sentezlenmesi

Gebeliğin son döneminde görülen hormonal değişiklikler sadece doğumu başlatmakla kalmaz, aynı zamanda süt üretimini de başlatır. Çoğu türde laktasyonun başlatılmasını sağlayan hormon prolaktindir. Diğer uyarımların yanında emme uyarımı prolaktinin salgılanmasına neden olur. Sütün memeden alınması ile birlikte emme uyarımı, laktasyonun devamlılığının sağlanmasında muhtemelen diğer uyarımlardan daha önemli bir etkidir. Bunda prolaktinin belirleyici bir etkisi olmakla birlikte tam bir etkinlik sağlayabilmesi için diğer hormonlarla birlikte etkili olmak zorundadır. Laktasyonu stimüle etmede prolaktin ile sinerjistik etkiye sahip olan diğer hormonlar kortizol, büyüme hormonu (somatotropin), tiroid hormonu ve insülinidir. İneklerde yaklaşık olarak laktasyonun 2, ayında süt üretiminin pik seviyeye ulaşmasından sonra laktasyonun devamlılığının sağlanması büyüme hormonu prolaktinden daha fazla etkilidir. Araştırma çalışmalarında, büyüme hormonunun süt sığırlarına enjeksiyonu ile süt üretiminin enjeksiyon dozuna bağlı olarak %10-%40 arasında arttığı tespit edilmiştir. Büyüme hormonu besin maddelerinin süt sentezi için kullanılmasına

Laktasyonun devamlılığı için yeterli bir besleme düzeyi de gereklidir. Bununla birlikte doğumdan sonraki birkaç hafta boyunca annenin vücut rezervleri kullanılarak laktasyon devamlılığı devam ettirmektedir. Bu durum yeni doğan için besin maddeleri sağlamaktadır, fakat post partum anöstrusun istenilenden daha uzun olmasına neden olabilir.

Sütün indirilmesi, fizyolojik olarak süt sentezinden ayrı bir fonksiyondur. Sütün indirilmesi yeni doğanın emmesi veya meme başının masaj edilmesi suretiyle meme başındaki sensör sinirlerin uyarımıyla başlatılmaktadır (Şekil 11.5.). Bu uyarım arka hipofizden oksitosin hormonunun serbest bırakılmasına neden olmaktadır. Oksitosin dolaşım sistemi aracılığıyla meme dokusuna ulaşmaktadır. Oksitosin alveol ve küçük kanalları çevreleyen mioepitel hücrelerin kasılmasına neden olarak sütün aşağıya doğru daha büyük kanallara, meme haznesine ve nihayet sütün dışarıya çıkarılmasına neden olmaktadır.



200

Meme başındaki sensör (duyu) sinirlerin uyarımı sütün indirilmesi refleksini başlatmakla birlikte, sütün indirilmesi şartlandırılmış bir tepki haline dönüşebilir. Yeni doğanın anneden fiziksel olarak uzaklaştırılmış olmasına rağmen varlığı, bazen sütün indirilmesine neden olmaktadır. Sağım ünitesinde sağılmak üzere bekleyen ineklerde de bazen benzer bir tepki görölmektedir. Sağımla ilgili ses ve kokular oksitosin hormonunun saliverilmesini başlatabilmektedir.

Heyecanlanma ve kötü muamele süt indirme refleksini engellemektedir. Atar ve toplardamarların genişleyip daralmasını sağlayan epinefrin buna neden olmuş olabilir. Böylece epinefrin, sütün indirilmesine yetecek miktarda oksitosinin miyoepitel hücrelere ulaşmasını engelleyebilir. Epinefrinin diğer bir etkisi arka hipofizden oksitosinin saliverilmesini engellemek olabilir. Hiipotalamus içersine endojen opioidlerin bırakılmasının arka hipofizdeki aksonlardan oksitosinin saliverilmesini engellediğı tespit edilmiştir. Hayvanların yeni bir çevreye götürölmeleri endojen opioidlerin saliverilmesine neden olmaktadır.