

BRUCE M. CARLSON

İNSAN EMBRYOLOJİSİ VE GELİŞİM BİYOLOJİSİ

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ
FEVZİYE FİĞEN KAYMAZ
PERGİN ATILLA
ELHAM BAHADOR ZIRH

6.
BASKI



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

İnsan Embriyolojisi ve Gelişim Biyolojisi

İnsan Embriyolojisi ve Gelişim Biyolojisi

ALTINCI BASKI

BRUCE M. CARLSON, MD, PhD

Professor Emeritus
Department of Cell and Developmental Biology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ

PROF. DR. FEVZİYE FİGEN KAYMAZ

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

PROF. DR. PERGİN ATİLLA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

DR. ÖĞR. ÜYESİ ELHAM BAHADOR ZIRH

TOBB ETÜ, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Katkıda Bulunan:

PIRANIT NIK KANTAPUTRA, DDS, MS

Division of Pediatric Dentistry
Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry
Faculty of Dentistry
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand



ELSEVIER



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

© 2022 Elsevier Limited

İnsan Embriyolojisi ve Gelişim Biyolojisi, Altıncı Baskı

978-975-277-915-0

Türkçe 1. Baskı

Bruce M. Carlson tarafından hazırlanan "Human Embryology and Developmental Biology 6th Edition" kitabının bu Türkçe yayını, Elsevier Limited tarafından üstlenilmiş ve Elsevier Inc. ile anlaşmalı olarak yayınlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek elektronik ve mekanik hiçbir işlem yapılamaz.

HUMAN EMBRYOLOGY AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY, SIXTH EDITION

Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323-52375-2



Previous editions copyrighted © 2014, 2009, 2004, 1999, and 1994

This translated edition of the Human Embryology and Developmental Biology 6th Edition by Bruce M. Carlson is undertaken by Elsevier Limited and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Çeviri Güneş Tıp Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacıların, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem, bileşik veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine dayanmaları gerekmektedir. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, özellikle teşhis ve ilaç dozajlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Yasalar ölçüsünde Elsevier, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar, tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayım ve Matbaacılık Hizmetleri

Sanayi Ticaret Anonim Şirketi

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kazan / Ankara

Telefon: (0312) 394 55 90 91 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 49599

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3

06410 Sıhhiye / Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak

No: 4 / A Kadıköy / İstanbul

Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



www.guneskitabevi.com

www.mea.elsevierhealth.com

Jean'a, birlikte 50 harika yıl için.

Altıncı Baskıya Önsöz

Bir ders kitabı altıncı baskısına girdiğinde, onun hakkında söylenecek yeni bir şey bulmanın zor olacağı düşünülebilir. Bununla birlikte embriyolojideki ilerleme hızı, her baskının yeni gerçeklerle ve eski gerçeklerin yeni yorumlarıyla dolup taşmasını sağlar. Bir önceki baskıda olduğu gibi, asıl zorluk bir ders kitabına neyin dahil edilmesinin uygun olduğuna karar vermektir. Hücre düzeyindeki ve üstündeki çoğu yeni bulgu dahil edilmiştir. Ancak moleküler düzeyde, başlıca temel yolları ve molekülleri vurgulamayı seçtim. Bu yaklaşımın bile giderek daha zor olduğu kanıtlanıyor çünkü moleküler düzeyde, eylemin çoğu doğrudan doğrusal yollardan ziyade etkileşimler şeklinde gerçekleşmektedir. Önceki baskılardaki yaklaşımda olduğu gibi, daha yeni başlamış öğrenciler için pek aydınlatıcı olmayabilecek birçok molekül dizisi göstermek yerine, belirli bir yapının inşasında yer alan bir veya az sayıda gen veya modifiye edici faktör seçtim.

Önceki baskıya aşina olanlar, çok sayıda yeni illüstrasyon saptayacaklardır. Yeni çizimler, ön eskizlerimi güzel ve kullanıcı dostu figürlere dönüştürme konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahip olan son derece yetenekli sanatçım Alexandra Baker'ın dijital kaleminden geliyor. Bu baskı ayrıca, metinde

vurgulanan noktaları gerçek örneklerle açıklayan araştırma literatüründen ve çeşitli diğer kaynaklardan çok sayıda fotoğraf içermektedir. İnsan embriyolarından harika bir koleksiyon toplayan ve onları baskıda göstermenin yeni yollarını bulan Dr. Jan Jirásek'in ek fotoğrafları özellikle dikkate değer.

Bu baskının sorunsuz bir şekilde düzenlenmesi ve hazırlanması, Elsevier'deki meslektaşlarıma atfedilebilir—Alexandra Mortimer, görevlendirme editörü; Meghan Andress, gelişim editörü; izinler ve üretim sürecine dahil olan çok sayıda diğerleri... Her zaman olduğu gibi, başka bir kitabın (15 numaralı) gelişim sürecinde bana katlandığı için Jean'e teşekkür ederim. Son 50 yılda onun desteği olmasaydı, hayatım çok daha farklı ve çok daha az ilginç olurdu.

Her zaman olduğu gibi, kitaptaki herhangi bir şeyle ilgili geri bildirim için minnettarım. Kaçırdığım veya yanlışlıkla yazdığımı okuyucuların anlayabilmesi inanılmaz. Herhangi bir öneri veya düzeltme için brcarl@umich.edu adresinden benimle iletişime geçmekten çekinmeyin.

Bruce Carlson

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Embriyoloji bilimi 17. Yüzyıldan beri insan doğumu öncesinde meydana gelen gelişimsel değişimleri morfolojik ve moleküler olarak incelemektedir. Sağlık bilimlerinde eğitim alan öğrencilerin mevcut eğitimlerinde ve hazırlanacakları yurtiçi ve yurtdışı eğitimlerinde faydalanabilecekleri **“İNSAN EMBRİYOLOJİSİ VE GELİŞİM BİYOLOJİSİ”** kitabının bu 6. baskısı, önceki baskılarında olduğu gibi birçok gerçeğe dayalı kesit ve tanımlayıcı çizim, grafik ve resimlerle desteklenmesinin yanında nöroembriyoloji, erken embriyoloji, fetal görüntüleme teknikleri, somit oluşumu ve kraniyofasiyal gelişim dahil olmak üzere birçok konuda bilim dünyasında meydana gelen önemli güncellemeleri de içeren bir kaynak kitap niteliği taşımaktadır. Kitabın bölümlere özgü içerdiği klinik senaryolar ve klinikle bağlantı kutuları, özellikle sağlık hizmetinde sorumluluk alan ya da alacak olan okuyuculara temel bilgileri karşılayabilecekleri

vakalarla ilişkilendirip aktararak ilgiyi üst düzeyde tutacaktır. Yine bölümlerde anlatılan bilgileri özetleyen son kısımlar ve gözden geçirme soruları okuyucunun kendisini test edebilmesini sağlayacaktır.

“İNSAN EMBRİYOLOJİSİ VE GELİŞİM BİYOLOJİSİ” kitabının İngilizce orijinal dilinden dilimize kazandırılmasına yardımcı olan birlikte çalışmaktan gurur duyduğumuz farklı üniversitelerin Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve Güneş Tıp Kitabevleri’ne gerçekleştirdikleri özenli ve özverili çalışmaları için çeviri editörleri adına teşekkürü borç biliriz.

Prof. Dr. Figen KAYMAZ
Prof. Dr. Pergin ATILLA
Dr. Elham BAHADOR ZIRH

Çeviri Katkıda Bulunanlar

Dr. Selma Aydemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Esra Balcıoğlu

Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Başak Baykara

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Bayram

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nazlı Çil

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Züleyha Doğanyigit

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Ekin Erbaş

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Histoloji ve Embriyoloji Uzmanı

Dr. Gökçe Nur Arık Erol

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Süleyman Erol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Zübeyde Hanım
Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ÜYTE (Üremeye Yardımcı Tedaviler) Merkezi

Dr. Onur Ersoy

Trakya Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu
Patoloji Laboratuvar Teknikleri Bölümü

Prof. Dr. Semiha Ersoy

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi E. Rümeyza Hekimoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülnur Take Kaplanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Köylü

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yurdun Kuyucu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülçin Abban Mete

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Elif Güzel Meydanlı

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Duygu Neccar

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülnur Kızılay Özfidan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Leyla Satı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Leman Sencar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serap Şirvancı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Birkan Yakan

Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Senem Esin Yavaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün Yersal

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Coşkun Yılmaz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esin Yuluğ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Selim Zırh

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Elham Bahador Zırh

TOBB ETÜ, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

İçindekiler

KISIM I

Erken Gelişim ve Fetal-Maternal İlişki

- 1 Gebeliğe Hazırlık, 1
Çeviri: Dr. Leyla Satı
Gametogenez, 1
Dişi Üreme Sisteminin Gebelik için Hazırlanması, 13
Erkeklerde Üreme ile İlgili Hormonal Etkileşimler, 19
- 2 Gametlerin Taşınması ve Fertilizasyon, 23
Çeviri: Dr. Gülnur Kızılay Özfidan ve Dr. Onur Ersoy
Ovülasyon, Yumurta ve Sperm Taşınması, 23
Fertilizasyon, 27
- 3 Embriyonik Gelişimin Moleküler Temeli ve İncelenmesi için Genetik Yöntemler, 35
Çeviri: Dr. Züleyha Doğanıyigit
Gelişimde Temel Moleküler Süreçler, 35
Embriyonik Gelişimin İncelenmesi için Genetik Yöntemler, 49
- 4 Yarıklanma ve İmplantasyon, 52
Çeviri: Dr. Nilgün Yersal
Yarıklanma, 52
Embriyonun Taşınması ve İmplantasyon, 64
- 5 Germ Tabakaların Oluşumu ve Erken Türevleri, 71
Çeviri: Dr. E. Rümeyza Hekimoğlu
İki-Germ-Tabakası Evresi, 71
Gastrulasyon ve Üç Embriyonik Germ Tabakası, 74
Sinir Sisteminin İndüksiyonu, 79
Hücre Adezyon Molekülleri, 80
- 6 Embriyonda Temel Vücut Planının Oluşması, 87
Çeviri: Dr. Gülnur Take Kaplanoğlu ve Dr. Gökçe Nur Arık Erol
Ektodermal Germ Tabakasının Gelişimi, 87
Mezodermal Germ Tabakasının Gelişimi, 91
Endodermal Germ Tabakasının Gelişimi, 101
4 Haftalık Embriyonun Temel Yapısı, 104
- 7 Plasenta ve Ekstraembriyonik Zarlar, 110
Çeviri: Dr. Birkın Yakan ve Dr. Esra Balcıoğlu
Ekstraembriyonik Dokular, 110
Koryon ve Plasenta, 113
Plasenta Fizyolojisi, 120
Çoklu Gebeliklerde Plasenta ve Membranlar, 122

- 8 Gelişim Bozuklukları: Nedenler, Mekanizmalar ve Modeller, 128

Çeviri: Dr. Elif Güzel Meydanlı ve Dr. Duygu Neccar

Genel İlkeler, 129

Malformasyonların Nedenleri, 133

Malformasyonlara Neden Olan

Gelişim Bozuklukları, 140

KISIM II

Vücut Sistemlerinin Gelişimi

- 9 Deri, İskelet ve Kas Sistemleri, 145
Çeviri: Dr. Esin Yuluğ
Deri ve Ekleri, 145
İskelet, 155
Kas Sistemi, 168
- 10 Ekstremit Gelişimi, 183
Çeviri: Dr. Serap Şirvancı
Ekstremit Gelişiminin Başlatılması, 183
Düzenleyici Özellikler ve Aksiyel Belirleme, 183
Ekstremit Tomurcuğunun Uzaması, 184
Erken Ekstremit Gelişiminin Morfogenetik Kontrolü, 189
Ekstremit Dokularının Gelişimi, 192
- 11 Sinir Sistemi, 205
Çeviri: Dr. Selim Zırh, Dr. Deniz Ekin Erbaş ve Dr. Süleyman Erol
Sinir Sistemi Oluşumu, 205
Sinir Sisteminin Erken Şekillenmesi, 205
Merkezi Sinir Sistemindeki Histogenez, 205
Kraniyokaudal Oluşum ve Bölümlenme, 212
Periferik Sinir Sistemi, 215
Otonom Sinir Sistemi, 220
Merkezi Sinir Sistemindeki Geç Yapısal Değişiklikler, 222
Beyin Ventrikülleri, Zarları (Meninksler) ve Beyin-Omurilik Sıvısı Gelişimi, 233
Kraniyal Sinirler, 234
Sinir Sistemi İşlevlerinin Gelişimi, 234
- 12 Nöral Krista, 242
Çeviri: Dr. Leman Sencar ve Dr. Yurdun Kuyucu
Nöral Kristanın Gelişim Süreci, 242
Nöral Kristain Ana Bölümleri, 245
- 13 Duyu Organları, 255
Çeviri: Dr. Başak Baykara ve Dr. Selma Aydemir
Göz, 255
Kulak, 271

- 14** Baş ve Boyun, 279
Çeviri: Dr. Banu Coşkun Yılmaz
Baş ve Boyunun Erken Gelişimi, 279
Kraniofasial Bölgenin Kurulma Modeli, 282
Yüz Bölgesinin Gelişimi, 283
Farinksin ve Türevlerinin Gelişimi, 299
- 15** Sindirim ve Solunum Sistemleri ve
Vücut Boşlukları, 318
Çeviri: Dr. Deniz Billur ve Dr. Pınar Bayram
Sindirim Sistemi, 318
Solunum Sistemi, 340
Vücut Boşlukları, 346
- 16** Ürogenital Sistem, 358
Çeviri: Dr. Gülçin Abban Mete ve Dr. Nazlı Çil
Üriner Sistem, 358
Genital Sistem, 372
Genital Kanal Sistemi, 377
Dış Genitaller, 382
- 17** Kardiyovasküler Sistem, 391
Çeviri: Dr. Semiha Ersoy ve Dr. Senem Esin Yavaş
Kan ve Damar Sisteminin Gelişimi, 391
Kalp Gelişimi ve Bölmelenmesi, 409
Fetal Dolaşım, 419
- 18** Fetal Dönem ve Doğum, 435
Çeviri: Dr. Ayşe Köylü
Fetusun Büyümesi ve Şekil Alması, 435
Fetus Fizyolojisi, 435
Doğum, 448
Doğum Sonrası Hayata Uyumlar, 450
- Klinik Senaryo ve Gözden Geçirme Sorularına Cevaplar, 455
Çeviri: Dr. Elham Bahador Zırh
- İndeks, 461
Çeviri: Dr. Elham Bahador Zırh

Gelişim Tabloları

Erken İnsan Embriyonik Gelişiminin Carnegie Aşamaları (1 ila 8. Haftalar)

Yaş (gün)*	Dış Özellikler	Carnegie Aşaması	Baş – Popo Uzunluğu (mm)	Somit Çiftleri
1	Dölllenmiş oosit	1	0.1	
2 ila 3	Morula (4 ila 16 hücre)	2	0.1	
4 ila 5	Serbest blastosist	3	0.1	
6	Blastosistin endometriyuma bağlanması	4	0.1	
7 ila 12	İmplantasyon, primer vitellus kesesi olan bilaminar embriyo	5	0.1 ila 0.2	
17	Primitif çizgili trilaminar embriyo, koryon villusları	6	0,2 ila 0,3	
19	Gastrulasyon, notokord uzantısının oluşumu	7	0.4	
23	Hensen düğümü ve primitif çukur, notokord ve nöreterik kanal, nöral plak, nöral kıvrımlar ve kan adacıklarının görünümü	8	1 ila 1.5	
25	İlk somitlerin görünümü, derin nöral yarı, kranial sinir kıvrımlarının elevasyonu, erken kalp tüpleri	9	1,5 ila 2,5	1 ila 3
28	Nöral kıvrımların kaynaşmasının başlangıcı, optik sulkusların oluşumu, ilk iki faringeal arkın görünmeye başlaması, kalp atışının başlaması, embriyonun kıvrılması	10	2 ila 3.5	4 ila 12
29	Kranial nöroporun kapanması, optik vezikül oluşumu, orofaringeal membran rüptürü	11	2,5 ila 4,5	13 ila 20
30	Kaudal nöroporun kapanması, 3 ve 4. faringeal arkların oluşumu, üst ekstremite tomurcuklarının ve kuyruk tomurcuğunun görünmesi, otik kesecik oluşumu	12	3 ila 5	21 ila 29
32	Alt ekstremite tomurcuklarının görünümü, lens plakodu, otik vezikülün yüzey ektoderminden ayrılması	13	4 ila 6	30 ila 31
33	Lens vezikülü, optik kap ve nazal çukurların oluşumu	14	5 ila 7	
36	El plaklarının gelişimi, primer ürogenital sinüs, belirgin burun çukurları, serebral hemisferlerin ortaya çıkışı	15	7-9	
38	Ayak plakalarının gelişimi, görünür retina pigmenti, auriküler tepceklerin oluşumu, üst dudak gelişimi	16	8-11	
41	Parmak ışınlarının görünümü, hızlı baş büyümesi, altı kulak tepciği ve nazolakrimal yarı oluşumu	17	11 ila 14	
44	Ayak parmakları ve dirsek bölgelerinin görünmeye başlaması, göz kapaklarının oluşmaya başlaması, belirgin burun ucu, meme uçlarının belirmesi	18	13 ila 17	
46	Gövdenin uzaması ve düzleşmesi, göbek kordonu içine orta bağırsağın fıtıklaşmaya başlaması	19	16 ila 18	
49	Kolların dirseklerden bükülmesi, belirgin fakat perdeli parmaklar, kafa derisi vasküler pleksusunun görünmesi, anal ve ürogenital zarların dejenerasyonu	20	18 ila 22	
51	Daha uzun ve serbest parmaklar, belirgin fakat perdeli ayak parmakları, farklılaşmamış dış genital organ	21	22 ila 24	
53	Daha uzun ve serbest ayak parmakları, göz kapaklarının ve dış kulağın daha iyi gelişimi	22	23 ila 28	
56	Daha yuvarlak bir kafa, göz kapaklarının birleşmesi	23	27 ila 31	

*Ek örnek bilgilerine dayalı olarak, belirli aşamalarındaki embriyoların yaşları, 1987'de O'Rahilly ve Müller'de listelenenlerden güncellenmiştir. Bkz. O'Rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology*, 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 2001, p 490.
O'Rahilly R, Müller F. *Developmental Stages in Human Embryos*. Publication 637, Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1987'deki bilgilerden.

Fetal Dönemdeki Ana Gelişimsel Olaylar – devamı	
Dış Özellikler	Vücut İçi Özellikleri
8 HAFTALIK	
Baş fetüsün toplam uzunluğunun neredeyse yarısı kadardır	Orta bağırsak göbek kordonu içine fıtık oluşturur
Servikal fleksiyon yaklaşık 30 derecedir	Allantoisin ekstraembriyonik kısmı dejenere olmuştur
Farklaşmamış dış genital organlar mevcuttur	Gözyaşı bezlerinin kanalları ve alveolleri oluşmuş
Gözler birbirine yaklaşıyor	Paramezonefrik kanallar erkeklerde gerilemeye başlar
Göz kapakları kaynaşmamış	Bağırsak lümeninin yeniden kanalize olur
Kuyruk kaybolur	Akciğerler glandüler hale gelir
Burun delikleri epitel tıkaçları ile kapatılır	Diyafram tamamlanmıştır
Kaşlar belirir	İlk kemikleşme iskelette başlar
İdrar, amniyon sıvısına salınır	Definitif aort yay sistemi şekillenir
9 HAFTALIK	
Boyun genişir ve çene torakstan yükselir	Bağırsaklar göbek kordonuna fıtıklaşır
Kranial fleksiyon yaklaşık 22 derecedir	Erken kas hareketleri meydana gelir
Koryon, koryon leve ve koryon frondozum diye ikiye ayrılır	Adrenokortikotropik hormon ve gonadotropinler hipofiz tarafından üretilir.
Göz kapakları buluşur ve kaynaşır	Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından üretilir.
Dış genital bölge cinsiyete özgü olmaya başlar	Kalpteki semilunar kapakçıklar tamamlanır
Amniyon sıvısı yutulur	Kaynaşmış paramezonefrik kanallar vajinal plağa katılır
Başparmak emme ve kavrama başlar	Erkeklerde üretral kıvrımlar birleşmeye başlar
10 HAFTALIK	
Servikal fleksiyon yaklaşık 15 derecedir	Bağırsaklar göbek kordonundan vücut boşluğuna döner
Cinsiyet farklılıkları dış genital organlarda belirgindir	Safra salgılanır
Tırnaklar görünüyör	Dalakta kan adacıkları oluşur
Göz kapakları kaynaşmış	Timusa lenfoid kök hücreler infiltre olur
Fetal esneme oluşur	Hipofiz tarafından prolaktin üretimi gerçekleşir
	İlk kalıcı diş tomurcukları oluşumu
	Süt dişleri erken çan aşamasında
	Epidermis 3 tabakalıdır
11 HAFTALIK	
Servikal fleksiyon yaklaşık 8 derecedir	Mide kasları kasılabilir
Burunda köprü gelişmeye başlar	T lenfositleri kan dolaşımına geç eder
Tat tomurcukları ağız içini kaplar	Kolloid tiroid foliküllerinde görülür
	Bağırsak emilimi başlar
12 HAFTALIK	
Baş diktir	Yumurtalıklar pelvik kenarın altına iner
Boyun neredeyse düz ve belirgindir	Paratiroid hormonu üretilir
Dış kulak şekillenmekte ve kafadaki kesin konumuna yaklaşık pozisyonundadır	Kan pıhtılaşabilir
Fetus deri uyarısına cevap verebilir	
Vitellus kesesi kalıntısı küçülmüştür	
Bağırsak hareketleri başlar (mekonyum atılır)	
4 AYLIK	
Deri incedir; kan damarları kolayca görülebilir	Seminal vezikül oluşur
Burun delikleri neredeyse oluşur	Serebellumun dorsal yüzeyinde transvers oluklar belirir
Gözler yüzün önüne taşınır	Safra üretilir ve mekonyumu yeşile boyar
Bacaklar kollardan daha uzun	Mide bezleri mide çukurlarından tomurcuklanır
Kafada ince lanugo tüyleri belirir	Kahverengi yağ dokusu oluşmaya başlar
Tırnaklar iyi şekillendirilmiştir; ayak tırnakları oluşur	Beyinde piramidal yollar oluşmaya başlar
Parmaklarda ve avuç içlerinde epidermal çıkıntılar görülür	Kemik iliğinde hematopoez başlar
Amniyosenteze izin verecek kadar yeterli amniyon sıvısı vardır	Yumurtalıklar primordiyal foliküller içerir
Anne fetal hareketleri hissedebilir	

Fetal Dönemdeki Ana Gelişimsel Olaylar – devamı

Dış Özellikler	Vücut İçi Özellikleri
5 AYLIK	
Ayak parmaklarında ve ayak tabanlarında epidermal sırtlar oluşur	Omuriliğin miyelinasyonu başlar
Verniks kaseosa ciltte birikmeye başlar	Sebase bezler çalışmaya başlar
Karın dolmaya başlar	Tiroid uyarıcı hormon hipofizden salgılanır
Göz kapakları ve kaşlar gelişir	Testisler aşağı inmeye başlar
Lanugo kılları vücudun çoğunu kaplar	
6 AYLIK	
Cilt kıvrık ve kırmızıdır	Süfaktan salgılanmaya başlar
Desidia kapsularis kan akımının azalması nedeniyle dejenere olur	Omuriliğin ucu S1 seviyesindedir
Lanugo tüyleri koyulaşır	
Koku algılama ve tat oluşur	
7 AYLIK	
Göz kapakları açılmaya başlar	Beyinde sulkus ve giruslar görünmeye başlar
Kirpikler iyice gelişmiştir	Deri altı yağ depolanması başlar
Kafa derisinde saçlar uzuyor (lanugodan daha uzun)	Testisler skrotuma iniyor
Deri hafifçe kırışmış	Dalakta eritropoez sona erer
Solunum hareketleri yaygındır	
8 AYLIK	
Deri pembe ve pürüzsüzdür	Lens hyaloid damarlarının gerilemesi olur
Gözler pupiller ışık refleksi yeteneğine sahiptir	Testisler skrotuma girer
Tırnaklar parmak uçlarına ulaşmıştır	
9 AYLIK	
Ayak tırnakları parmak uçlarına ulaştı	Fazla miktarda pulmoner süfaktan salgılanır
Çoğu lanugo tüyü dökülmüştür	Overler hala pelvis çeper üzerindedir
Deri verniks kazoza ile kaplıdır	Testisler skrotuma inmiştir
Göbek kordonunun giriş noktası karında merkezi hale gelir	Omuriliğin ucu L3'te
Yaklaşık 1 L amniyon sıvısı mevcuttur	Beyinde miyelinizasyon başlar
Plasenta ağırlığı 500 gr'a ulaşır	
Tırnaklar parmak uçlarını geçer	
Göğüsler çıkıntı yapar ve "cadı sütü" salgılar.	

KLİNİKLE İLİŞKİ 1.1 KROMOZOMAL ANOMALİLERE NEDEN OLAN MAYOTİK BOZUKLUKLAR

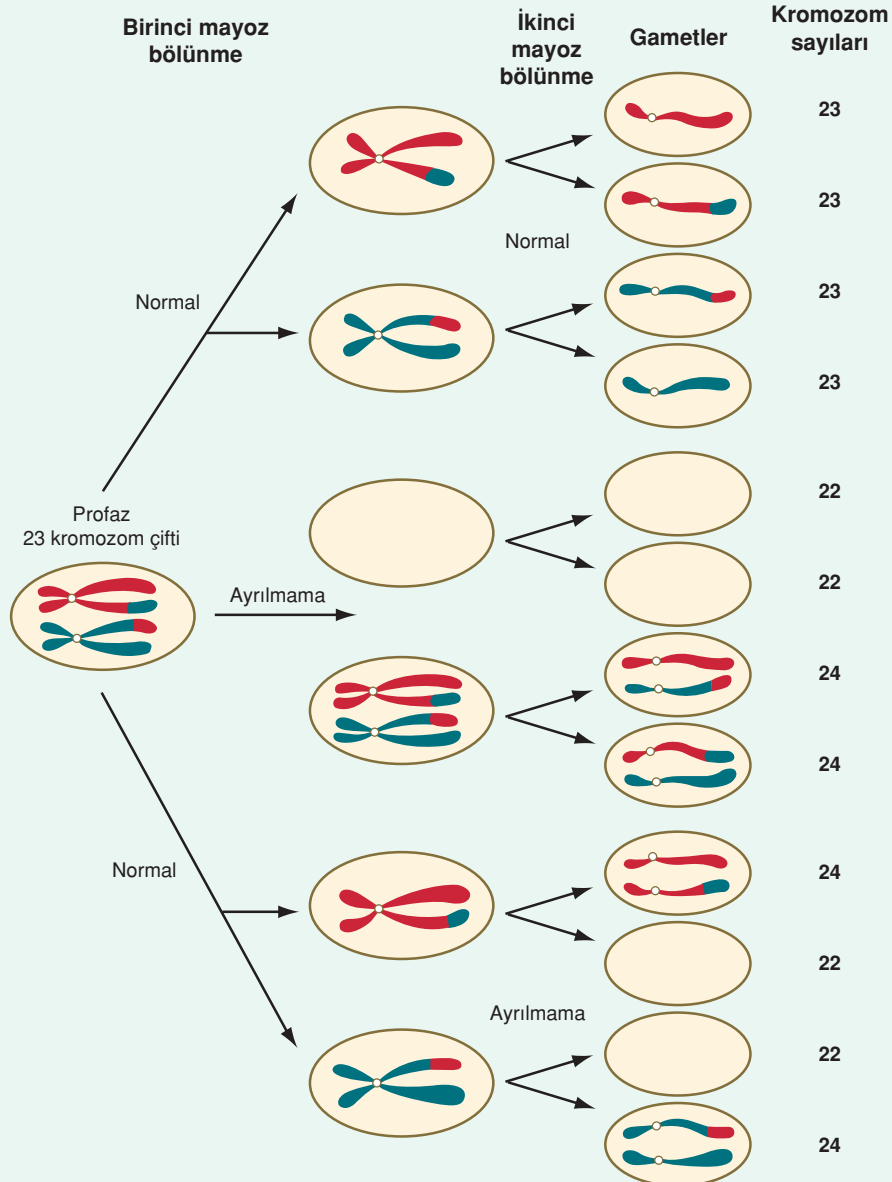
1

Mayoz bölünme sırasında bazen kromozomlar ayrılmazlar. Bu durum **ayrılmama (nondisjunction)** olarak bilinen fenomendir. Sonuç olarak, bir haploid yavru gamet, toplam 24 kromozom için bir kromozom çiftinin her iki üyesini içerirken, diğer haploid gamet sadece 22 kromozom içerir (Şekil 1.7). Bu tür gametler, karşı cinsten (23 kromozomlu) normal gametlerle birleştiğinde, ortaya çıkan embriyolar 47 kromozom (1 kromozomun **trizomisi** ile) veya 45 kromozom (1 kromozomun **monozomisi**) içerir. (Kromozomların ayrılmaması ile ilişkili spesifik sendromlar 8. Bölümde özetlenmiştir.) Anormal sayıda kromozom ile karakterize edilen duruma verilen genel terim **anöploididir**.

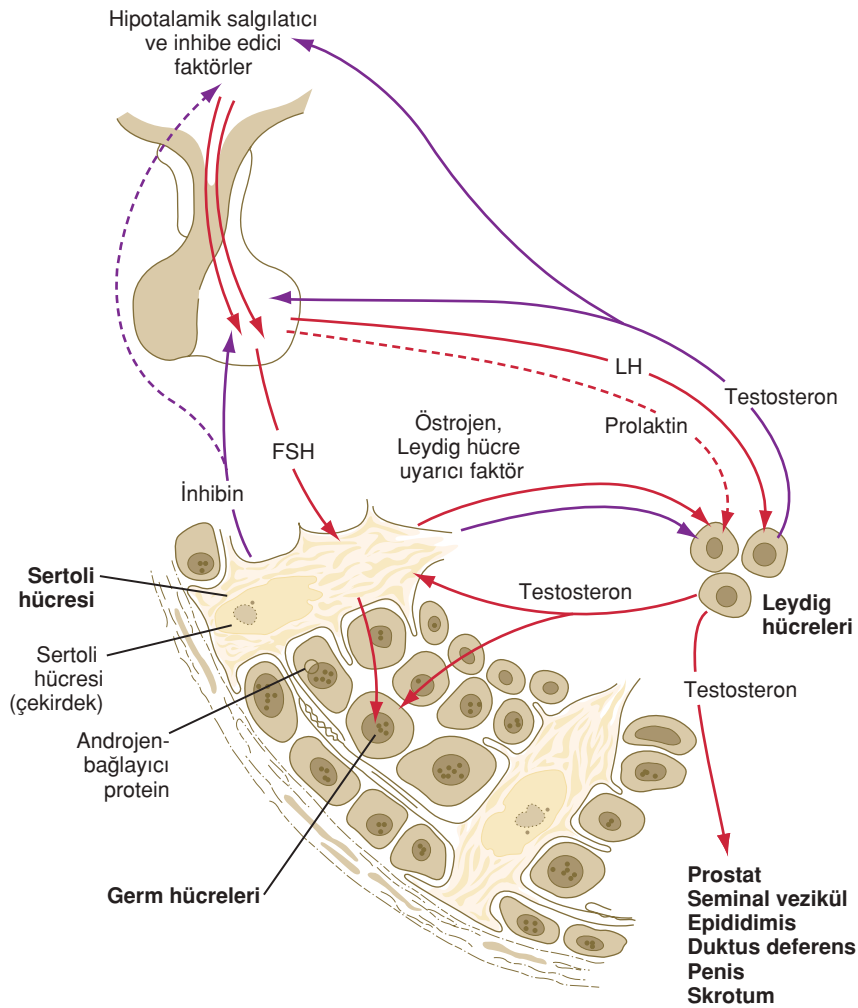
Diğer durumlarda, bir kromozomun bir kısmı mayoz bölünme sırasında başka bir kromozoma **yer değiştirebilir (translokasyon)** veya bir kromozomun bir kısmı **silinebilir (delesyon)**. Benzer şekilde, bazen mayoz bölünme sırasında kromozom parçalarının **dublikasyonları** veya **inversiyonları** meydana gelir. Bu koşullar, tüm kromozomların ayrılmamasından sonra görülenlere benzer

sendromlarla sonuçlanabilir. Bazı durumlarda (örneğin, aynı anda iki sperm tarafından döllenme, ikinci mayoz bölünme sırasında ikinci polar cisimciğin oositten ayrılmaması), embriyo hücreleri haploid kromozom sayısının ikiden fazla katını (**poliploidi**) içerir.

Kromozomal anomaliler, gebeliğin ilk haftalarında spontan düşüklerin yüksek oranda altında yatan nedendir. İkinci haftadan önce meydana gelen spontan düşüklerin %75'inden fazlası ve gebeliğin ilk yarısında meydana gelenlerin %60'ından fazlası, tek tek kromozom trizomilerinden bütün olarak poliploidiye kadar değişen oranda kromozomal anormali içerir. Kromozom anomalilerinin insidansı, gebeliğin beşinci ayından sonra meydana gelen ölü doğumlarla azalsa da %6'ya yakındır. Bu insidans, kromozomal anomalilerle doğan canlı bebeklerin insidansı olan %0.5'e göre 10 kat daha yüksek bir insidanstır. Ölü doğum veya spontan düşük yapan hastalara danışmanlık yaparken, bu durumun genellikle son derece anormal olacak bir embriyoya karşı doğanın bir muamelesi olduğunu belirtmek faydalı olabilir.



Şekil 1.7. Ayrılmama (nondisjunction) olasılıkları. Üst ok, Normal mayotik bölünmeler; orta ok, birinci mayotik bölünme sırasında ayrılmama; alt ok, ikinci mayotik bölünme sırasında ayrılmama.



Şekil 1.20. Erkek üreme sisteminde hormonal kontrolün genel şeması. Kırmızı oklar uyarıcı etkileri, mor oklar ise inhibitör etkileri temsil etmektedir. Kuşku duyulan etkileşimler *kesikli oklarla* gösterilmiştir. *FSH*, Folikül-uyarıcı hormon; *LH*, lüteinleştirici hormon.

KLİNİKLE İLİŞKİ 1.2 GEBELİĞİN TARİHLENMESİ

Gebelik tarihini belirlemek için iki farklı sistem geliştirilmiştir. Embriyologlar tarafından kullanılan sistem, gebeliği fertilizasyon zamanına göre (**fertilizasyon yaşı**) tarihlerdir. Bu nedenle 6-haftalık bir embriyo fertilizasyon gününden itibaren 6 haftalıktır. (42 gün). Kadın doğum uzmanları ve birçok klinisyen tarafından kullanılan diğer sistem ise, gebeliği kadının son menstrual dönemine göre (**menstrual yaş**) tarihlerdir. Çünkü bu sistem bir hastadan alınan öykü açısından uygun bir referans noktasıdır. Bir insan embriyosunun menstrual yaşı, fertilizasyon yaşından 2 hafta daha fazladır. Bunun nedeni, genellikle son menstrual periyodun başlangıcı ile fertilizasyon arasında 2 hafta geçmesidir. Fertilizasyon yaşı 6 hafta olan bir embriyo, menstrual yaşı olarak 8 haftadır. Tipik gebelik süresi, fertilizasyon yaşı olarak 38 hafta ve menstrual yaş açısından 40 hafta olarak ifade edilir (Şekil 1.21; ayrıca bakınız Şekil 18.18).

Geçerli klinik nedenlerle, kadın doğum uzmanları gebeliği üç eşit üç aya (**trimesterler**) bölerken, embriyologlar gebeliği büyük gelişimsel olaylara karşılık gelen eşit olmayan dönemlere böler.

- 0 ila 3 hafta- Erken gelişim (yarıklanma, gastrulasyon)
- 4 ila 8 hafta- Embriyonik organogenez dönemi
- 9 ila 38 hafta- Fetal dönem

Gebeliğin tarihlendirilmesinde farklı sistemlerin varlığının da bilinmesi gereklidir. Doğum defekti ile ilgili bir davayı içeren bir mahkeme salonunda, gebelik tarihiyle ilgili 2 haftalık bir yanlış anlama, davayı kazanmak veya kaybetmek arasında fark yaratabilir. Yarık dudak veya yarık damak içeren bir vakada (bakınız s. 284), yüzün gelişimindeki 6 ile 8 hafta arasındaki fark (bakınız Şekil 14.6) bazı senaryoları olanaksız hale getirir. Örneğin, 6. haftada meydana gelen bir travma potansiyel olarak yarık dudakın nedeni olabilir. Buna karşın 8. haftada dudaklar oluşmuştur. Bu nedenle o sırada bir yarık oluşması pek olası değildir.

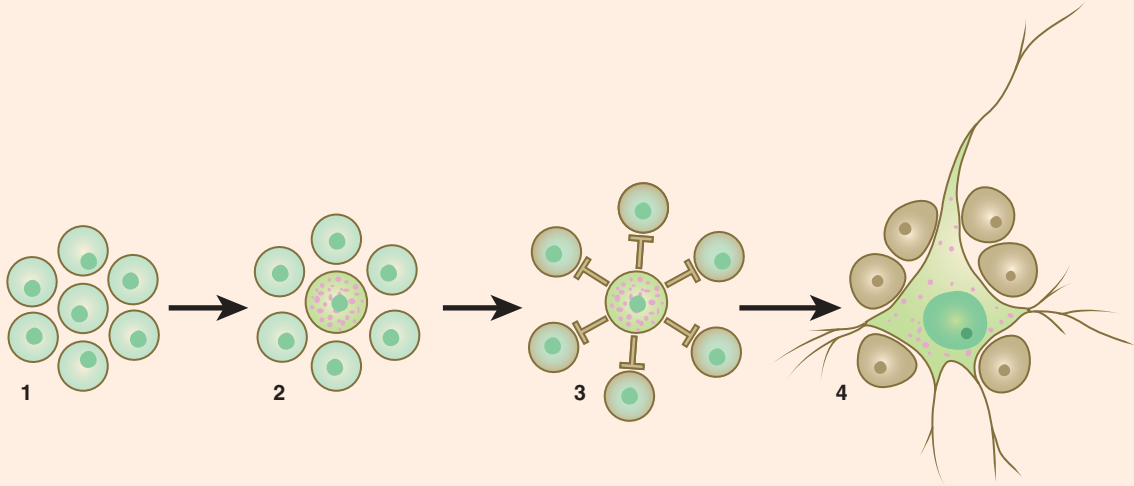
KUTU 3.2 Lateral engelleme ve Çentik Reseptörü

Birçok dokunun normal gelişimi, gelişimsel olarak eşdeğer hücre popülasyonu ile başlar. Bu hücrelerden biri, nöron gibi baskın bir olgun hücre tipine farklılaşmaya başlar ve bunu yaparken komşu hücrelere, onların aynı hücre tipine farklılaşmalarını engelleyen bir sinyal iletir. Sonuç olarak, bu komşu hücreler, merkezi sinir sistemindeki bir glia hücresi gibi ikincil bir hücre tipine farklılaşmaya zorlanır (Şekil 3.13). Baskın bir hücrenin bağımlı komşularına bu tip sinyal göndermesine **lateral inhibisyon** denir.

Lateral inhibisyonun ortak mekanizması, hayvanlar aleminde büyük ölçüde değişmeden korunan **Notch** sinyal yoludur. Notch, büyük bir hücre dışı alanı ve daha küçük bir hücre içi alanı olan 300 kD'lık bir hücre yüzeyi reseptörüdür. Notch reseptörü, baskın hücrenin yüzeyinden uzanan ligandlarla (omurgalılarda **Delta** veya **Jagged**) birleştiğinde aktive olur. Bu durum, komşu hücrenin baskın fenotipe farklılaşmasını engelleyen bir yolu başlatır.

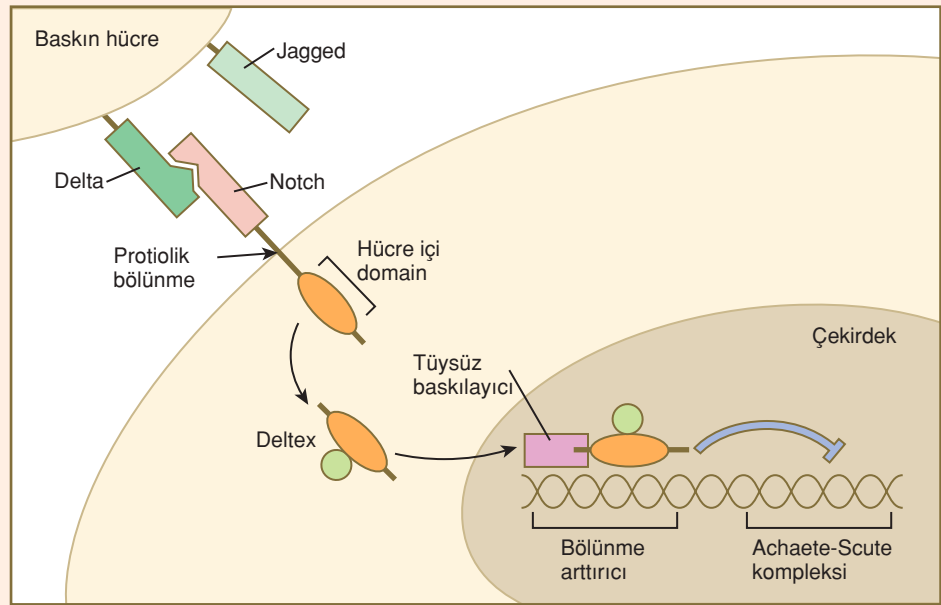
Bu yolun kısaltılmış bir versiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.14): Notch molekülünün ligandı (örn., Delta) ile kompleks oluşturması Notch molekülünün hücre içi alanını ayıran hücre

içi proteaz reaksiyonunu uyarmaktadır. Notch molekülünün serbest bırakılan hücre içi alanı çekirdeğe yer geçer ancak yolda **Deltex** gibi düzenleyici proteinlerle ilişkili hale gelebilir. Çekirdek içinde Notch'ın hücre içi alanı, birkaç sarmal-ilmek-sarmal transkripsiyon faktörü ile birleşir ve bu kompleks, **bölünme artırıcı** olarak adlandırılan bir genin DNA'sına bağlanmaktadır. Bu genin ürünü, diğer genleri düzenleyen başka bir transkripsiyon faktörüdür. Nöron gelişimini destekleyen **Achaete-Scute** kompleksinin belirli genlerini bastırmaktadır. Bu karmaşık yolla, yararlı hücreler (örneğin sinir sistemindeki) farklılaşma fırsatını reddeder ve bunun yerine glia hücrelerine dönüşmelerine yol açan ikincil bir yolu takip eder. Bu açıklama görüldüğü üzere karmaşık olan engelleyici yolun ve kontrol unsurlarının büyük ölçüde kısaltılmış bir versiyonudur. Bu yola dahil olan tüm unsurlar hakkında daha fazla şey öğrenildiğinde, muhtemelen bir hücrenin nihai gelişim kaderini belirleyen iç ve dış çevresel etkileri bütünleştirmek için çok karmaşık şekillerde etkileşime giren düzenleyici yollar ağının bir bileşeni gibi görünecektir.

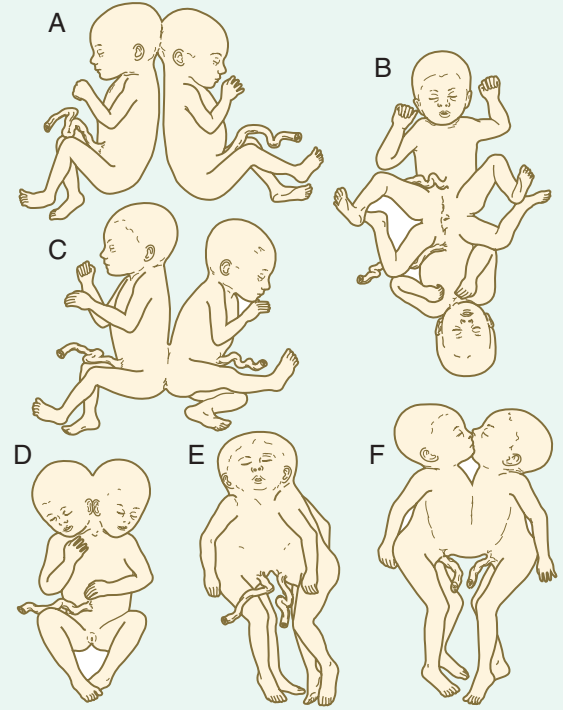


Şekil 3.13. Yanal inhibisyona bir örnek. (1) Gelişimsel olarak eşdeğer hücrelerden oluşan bir popülasyon; (2) bir hücre, konumu gereği veya stokastik (rastgele) faktörler yoluyla, komşularından önce baskın bir yol boyunca gelişmeye başlar; (3) seçilen hücre, komşularının baskın hücre tipine farklılaşmasını engelleyen inhibitör sinyaller (yanal inhibisyon) verir; (4) seçilen hücre olgun hücre tipine (örneğin bir nöron) farklılaşırken, komşuları ikincil fenotiplere (örneğin glia hücrelerine) farklılaşır.

Şekil 3.14. Delta-Notch yolu. Baskın bir hücrenden Delta, komşu hücrenin yüzeyindeki Notch'a bağlandığında, proteolitik bölünme, Deltex ile kompleks oluşturan ve çekirdeğe giren Notch'ın hücre içi alanını serbest bırakır. Orada tüysüz baskılayıcı ile bağlantılı hale gelir ve bölünme **Arttırıcıya** bağlanan bir transkripsiyon faktörü olarak hizmet eder. Bu, aksi takdirde farklılaşmayı teşvik edecek olan **Achaete-Scute** kompleksi gibi genlerin ekspresyonunu baskılayan engelleyici bir etki gönderir.



KLİNİKLE İLİŞKİ 4.2 İKİZLİK—devamı



Şekil 4.12. Yapışık ikizliğin türleri. (A) Baş-baş füzyonu (sefalofagus). (B) ve (C) Sakrum-sakrum füzyonu (pigofagus). (D) Baş ve gövde büyük kısmının füzyonu eklerin sayısında azalma ve tek bir umbilikal kord ile sonuçlanır. (E) Baş ve toraksı içeren füzyon (sefalotorakofagus). (F) Göğüs-göğüs füzyonu (torakofagus).

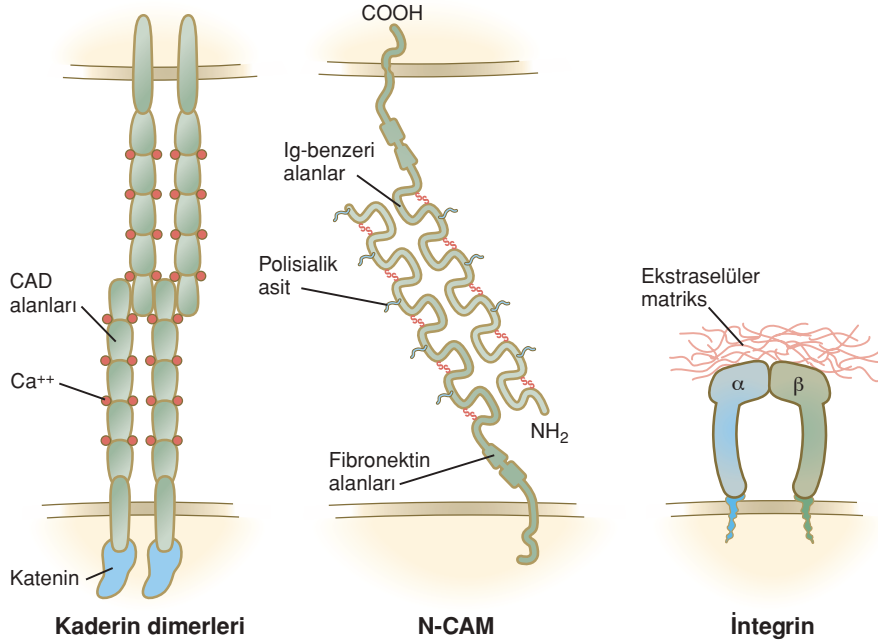


Şekil 4.13. (A) Geniş trunkal bağlanma ile yapışık ikizlik (torakofagus) **(B)** İnce bağırsağın kısmi füzyonunu ve midelerinin ayna görüntüsü simetrisini gösteren aynı ikizlerden diseke intestinal bölge. (Courtesy M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

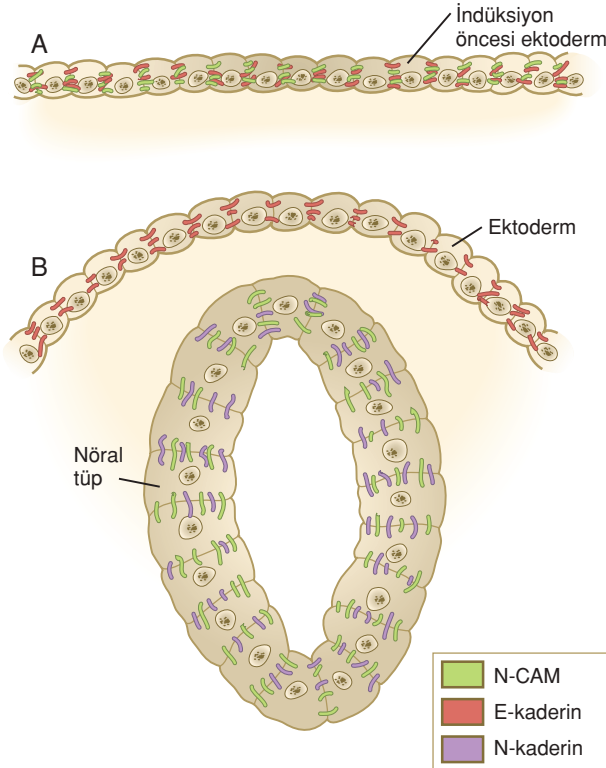
- Erken blastomerler totipotenttir. Gelişim ilerledikçe hücreler, farklılaşmalarını sınırlayan kısıtlama noktalarından geçerler. Bir hücrenin kaderi belirlendiğinde, o hücrenin kararlı olduğu söylenir. Farklılaşma, genomun belirli bir hücre için kullanılabilen kalan kısmının gerçek ifadesine atıfta bulunur ve terim hücrenin fenotipik özelleşme sürecini ifade eder.
- Erken embriyodaki sol-sağ asimetrisi, embriyonun sol tarafına nodal taşıyan, düğümünden kaynaklanan siliyer akımların

etkisiyle gerçekleşir (Kutu 5.2). Bu durum Pitx-2'nin öne çıktığı kalp, karaciğer, akciğer ve mide gibi yapıların asimetrik oluşumuna neden olan bir moleküller kaskadı serbestleştirir.

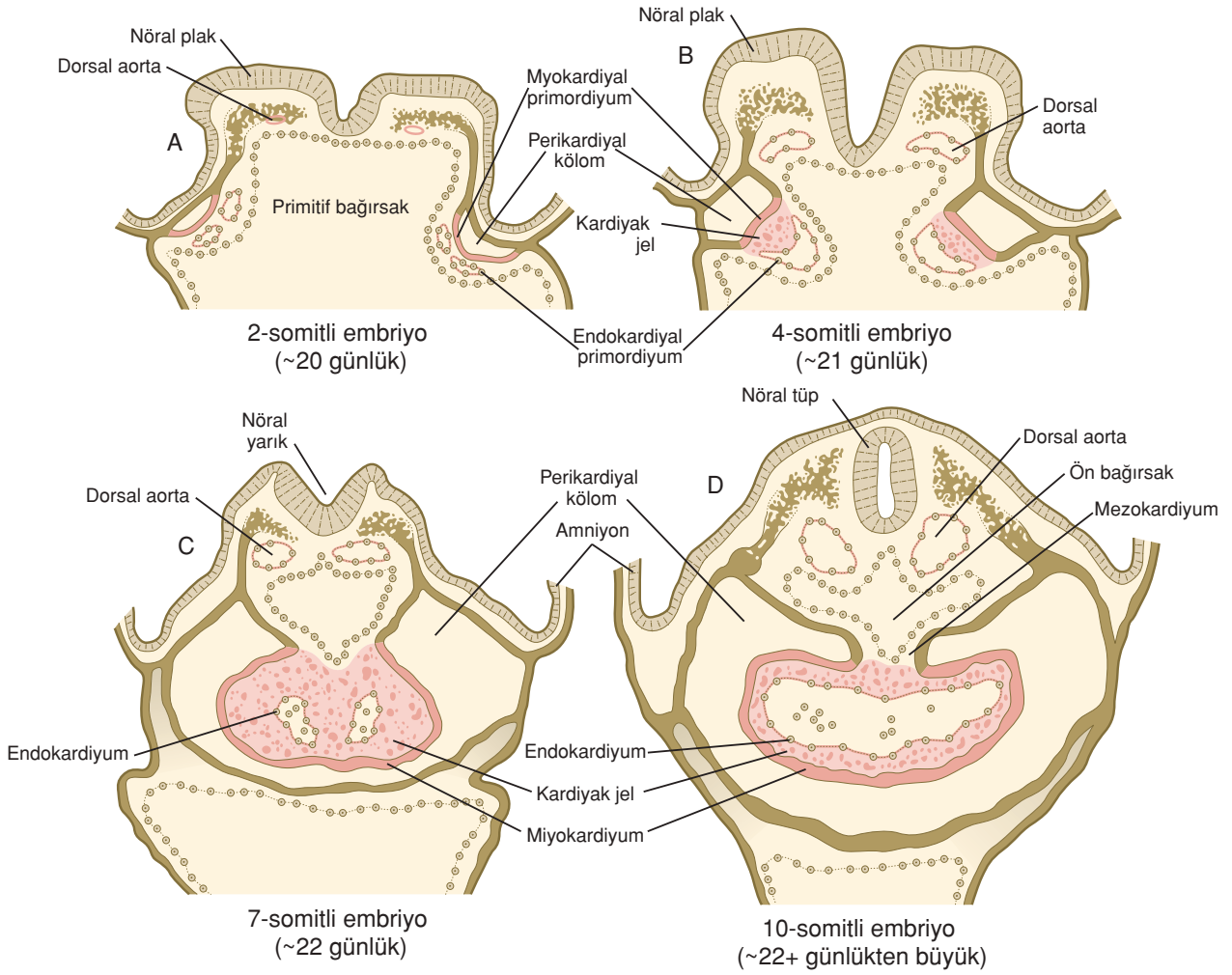
- Aynı türden embriyonik hücreler birbirlerine tutunurlar, ayrılırlarsa yeniden tutunurlar. Hücre agregasyonu ve tutunmasının moleküler temelinde, yüzeylerinde tutunma moleküllerinin bulunması yatar. Üç ana aile hücre-hücre bağlanmasına aracılık eden kaderinler ve Ig-CAM'ler ile hücreleri çevresindeki hücre dışı matrikse bağlayan integrinlerdir.



Şekil 5.16. Üç büyük hücre adezyon molekülü. CAM, Hücre adezyon molekülü; Ig, immünglobülin



Şekil 5.17. Erken ektodermd hücre adezyon moleküllerinin dağılımı. İndüksiyon öncesi ektoderm (A) nöral tüpün indüksiyonundan sonra (B). CAM, Hücre adezyon molekülü.



Şekil 6.17. Kalp gelişiminin 20-22. günler arasında enine kesiti. (A) İki somitli embriyo. (B) Dört somitli embriyo. (C) Yedi somitli embriyo. (D) On somitli embriyo.

İnsan embriyosunda, üçüncü haftanın başlarında gastrulasyon evresindeki embriyonik diskin rostralinde yerleşen hilal şeklinde kalınlaşmış mezoderm en erken tanınabilir prekardiyak mezodermidir (Şekil 6.16B). Mezoderm splanknik ve somatik olmak üzere ikiye ayrılırken, **kardiyojenik plak** orofarengeal membranın rostralindeki splanknik mezodermine içine yerleşir (Şekil 6.18A). Bu bölgede, mezodermine iki yaprağı arasındaki boşluk **perikardiyal boşluğun** öncülüdür. Prekardiyak bölgedeki splanknik mezoderm temel olarak **myokardiyal primordiyumu** yapar. Bu yapı ile ilkel bağırsağın endodermi arasında izole olmuş mezodermal veziküller oluşur. Bu veziküller ileride birleşerek tübüler **endokardiyal primordiyumları** oluşturur (Şekil 6.17A ve B). Endokardiyal primordiyumlar birleşerek kalbin iç katmanını yapar.

Lateral ve ventral katlanma ile embriyonun başı gelişirken, bilateral kardiyak primordiyum bağırsağın ventralinde orta hatta birleşerek ilkel kalp tüpünü oluşturur. Bu yapı, **endokard hücrelerinin** etrafını saran ve eski yıllardan beri **kardiyak jel** adı verilen gevşek özel bir hücrelerarası maddeden oluşur (Şekil 6.17C). Kardiyak jelin dışını **myokardiyum** sarar. Myokardi-

yum kalbin müsküler parçasıdır. Kalbin en dışını **epikardiyum** örter ve kalp kaslarının arasında yerleşen fibroblastlar dorsal mezokardiyumun yakınında yerleşen **proepikardiyal primordiyumdan** köken alır (Şekil 6.16C ve D, Şekil 6.20). Proepikardiyumdan göç eden hücreler kalbin yüzeyini kaplar. Kalp tüpünün tamamı **perikardiyal kölom** adı verilen boşlukta yerleşir. İlkel kalp tüpü, oluşumundan sonra yetişkin kalbinin biçimini oluşturmak üzere karakteristik S-şeklindeki kıvrılmasına başlar (Şekil 6.19). (Kalp gelişiminin hücresel ve moleküler yönleri bölüm 17'de tartışılmıştır.)

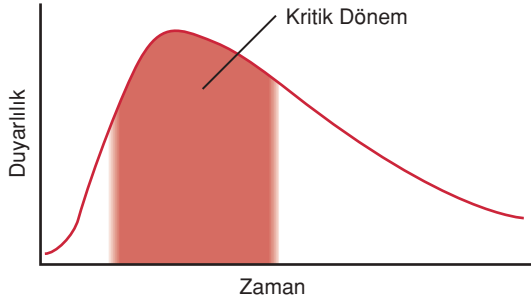
Kalp çeşitli hücre hatlarından gelişir. Kardiyojenik mezoderm içerisinde N-kadherin ifade eden ve etmeyen hücreler bulunur (Şekil 6.20A). Kardiyojenik mezoderm içinde bulundukları bölgeye bağlı olarak, N-kadherin ifade eden hücreler atriyal ve ventriküler myositleri; N-kadherin ifade etmeyen hücreler ise endokard ve sonrasında endokardiyal yastıkları yapar (Şekil 6.20). Kalbin iletici sistemini oluşturan hücreler modifiye olmuş atriyal ve ventriküler myositlerden oluşur.

Erken dönemde kalp izole değildir. Endokardiyal tüplerin kaudal ucu kaynaşmaz, bunun yerine kalbin venöz girişi olarak

TABLO 8.2 Nöral Tüp Defekterinin İnsidansı

Yer	İnsidans ^a
Hindistan	0,6
İrlanda	10 ^b
Amerika Birleşik Devletleri	1
Dünya çapında	2.6

^a1000 canlı doğum başına.
^bİrlanda'da insidans artık çok azalmıştır.



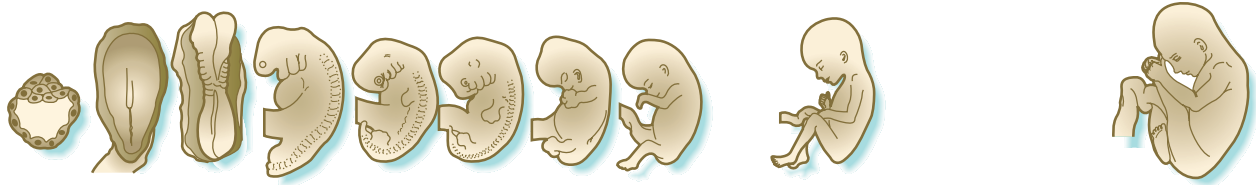
Şekil 8.6. Tek bir organın teratojenik etkilere karşı genelleştirilmiş duyarlılık eğrisi.

Farklı organların embriyogenez sırasında farklı duyarlılık dönemleri vardır (Şekil 8.7). En erken oluşan organlar (bkz: kalp), teratojenlerin etkilerine daha sonra oluşan organlardan daha önce duyarlı olma eğilimindedir (örn., dış genital organ). Bazı çok karmaşık organlar, özellikle beyin ve majör duyu organları, normal gelişimin bozulmasına karşı uzun süreli yüksek hassasiyet gösterir. Örnek olarak, talidomide maruz kalmanın kritik süresi, embriyonik gelişim 20'den 36'ya kadar olan günleridir. Etkilenen çocukların ebeveynleri ile yapılan birçok görüşme, belirli malformasyonlarla sonuçlanan ilaca maruz kalma günlerini gösteren Şekil 8.8'i çizmek için gereken bilgileri verdi.

Tüm teratojenik etkiler aynı gelişim dönemlerinde rol oynamaz (Tablo 8.3). Bazı etkilere embriyo gelişimin erken dönemlerinde maruz kalınırsa, bu etkiler anomalilere neden olur ancak bunlar gebeliğin sonraki dönemlerinde zararsızdır. Diğerleri sadece daha sonraki gelişim dönemlerini etkiler. Birincisine iyi bir örnek, embriyonik dönemde çok dar ve iyi tanımlanmış bir tehlike bölgesine sahip olan talidomid'dir (20 ila 36 gün). Buna karşılık, kemik yapıları ve dişleri boyayan tetrasiklin, etkilerini fetüste sert iskelet yapıları oluşuktan sonra gösterir.

Anormal Gelişimin Modelleri

İzole yapısal veya biyokimyasal defektler nadir olmamakla birlikte, aynı bireyde birden fazla anormallik bulunması da yaygındır. Bunu birkaç faktör açıklayabilir. Olasılıklardan biri, tek bir

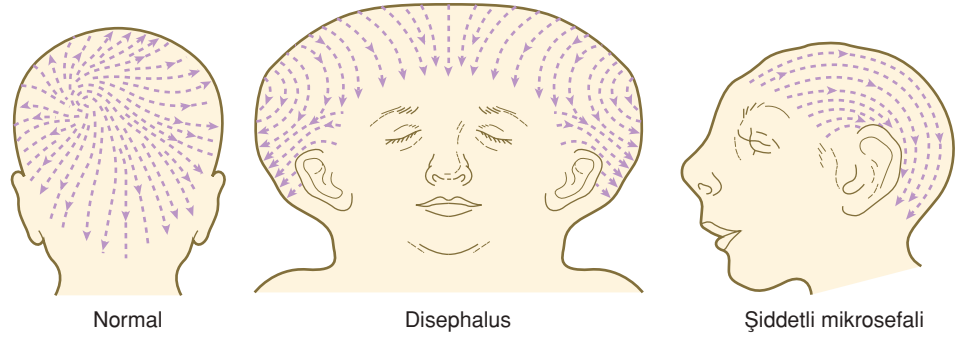


Yarıklanma	Embriyonik dönem (hafta)								Fetal dönem (ay)					
1	2	3	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	9	
Teratojenlere yanıt														
Ölüm veya düzenleme														

■ Son derece hassas dönem (majör yapısal anomaliler)

■ Daha az hassas dönem (fonksiyonel ve/veya minör yapısal anomaliler)

Şekil 8.7. Embriyonik organların teratojenlere duyarlılık dönemleri ve dereceleri. (Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human* 5. baskı Philadelphia: Saunders; 1993'ten uyarlanmıştır.)



Şekil 9.9. Normal ve anormal fetüslerdeki saç kıvrımları.

şumunu uyarır. Ektrin ter bezleri önce avuç içi ve ayak tabanlarında belirir ve daha sonra embriyonik gelişim ilerledikçe tüm vücuda yayılır.

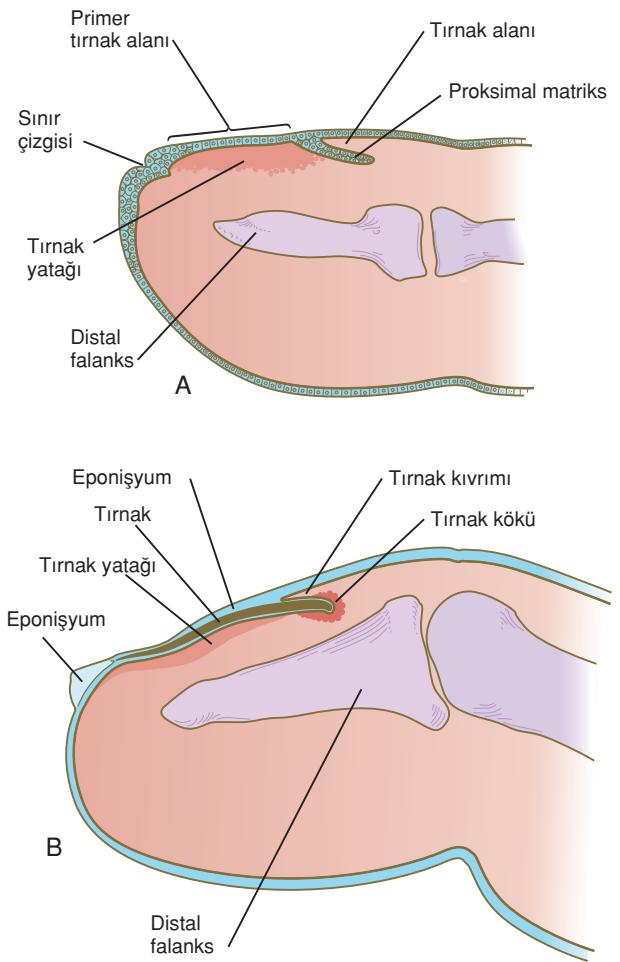
Apokrin ter bezleri, terin karakteristik kokusunu üretmek için bakteriler tarafından metabolize edilen yağlı bir salgı üreten aksiller, kasık ve perianal bölgelerde gelişen kıl folikülleri ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Nasıl geliştikleri hakkında çok az şey biliniyor.

Tırnaklar

Üçüncü ayda parmakların dorsal yüzeylerindeki epidermal kalınlaşmalar (**birincil tırnak alanı**) tırnak gelişiminin başladığını gösterir. Ekstremit gelişiminin genel planını takiben, parmakların dorsal yüzeylerinde tırnaklar oluşur. Ekstremitede dorsoventral eksen oluşumu için moleküler plan (bkz. s. 190) bozulursa, tırnaklar çoğaltılabilir veya eksik olabilir. Hem Wnt hem de BMP sinyali, tırnağı oluşturan epidermal hücreleri ayırt etmek için önemlidir. Birincil tırnak alanındaki hücreler, bitişik epiderminin altını oymak için proksimal olarak genişler (Şekil 9.10). Tırnak alanının proksimal kısmındaki hücrelerin proliferasyonu, **tırnak yatağını** kaplamak için distal olarak büyüyen tırnak plağının oluşmasına neden olan bir **proksimal matris** oluşumu ile sonuçlanır. Tırnak plağının kendisi yüksek oranda keratinize epidermal hücrelerden oluşur. İnce bir epidermal tabaka, **eponişyum**, başlangıçta tüm tırnak plağını kaplar, ancak tırnağın proksimal ucu boyunca ince, kalıcı bir kenar dışında zamanla dejenere olur. Tırnağın en uzak kısmının altında yatan kalınlaşmış epidermise **hiponişyum** denir ve dorsal ve ventral cilt arasındaki sınırı belirler. Uzamış tırnaklar yaklaşık 32 haftada parmak uçlarına ulaşırken, ayak tırnaklarında bu 36 haftaya kadar gerçekleşmez (Şekil 9.11).

Meme Bezleri

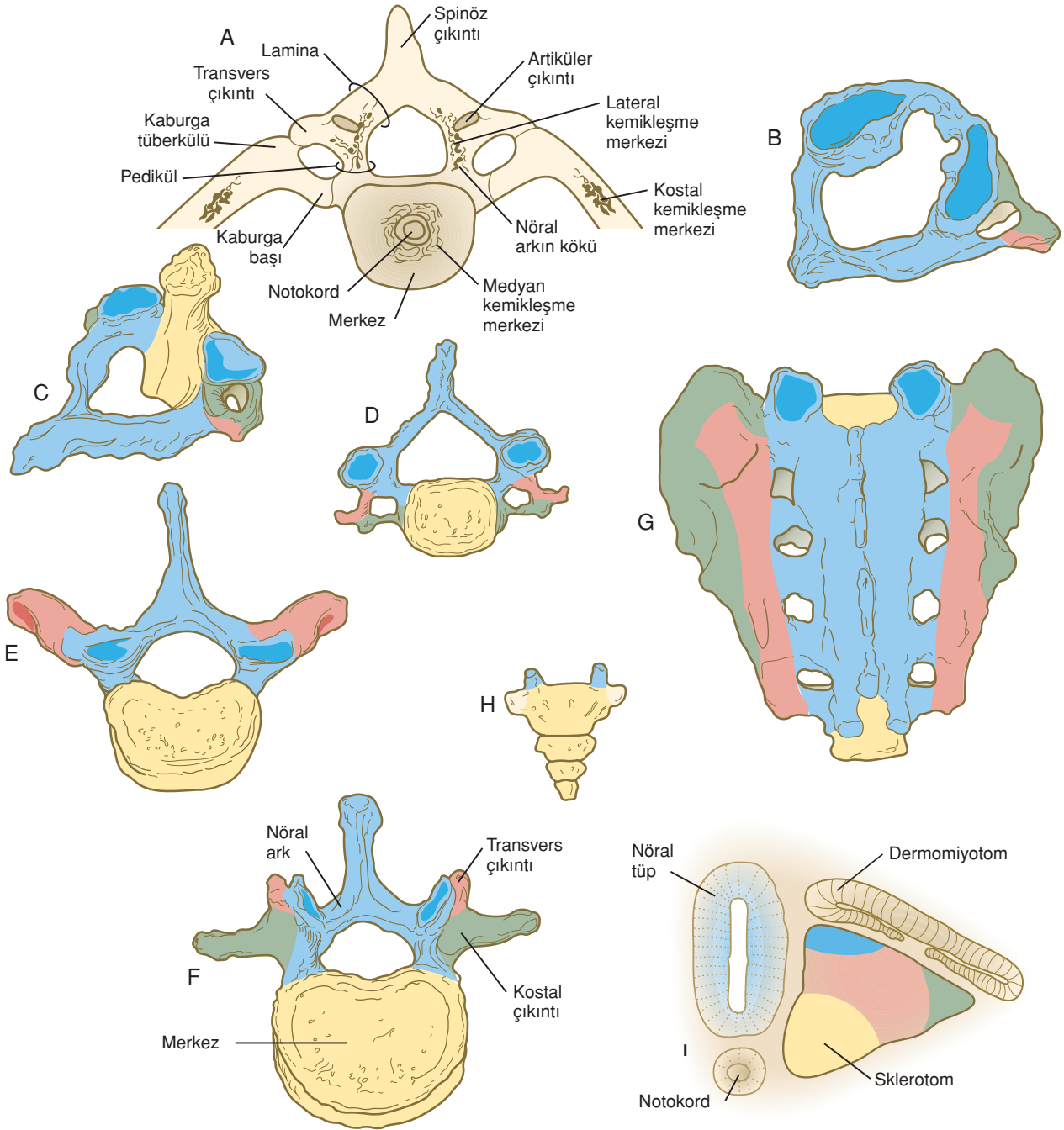
Birçok glandüler yapıda olduğu gibi, meme bezleri mezenkimin indüktif etkilerine yanıt olarak epitelyal (bu durumda ektodermal) mezenkime doğru aşağı doğru büyümeler olarak ortaya çıkar. Meme bezi gelişiminin ilk morfolojik kanıtı, yaklaşık 6. haftada her iki cinsiyetin embriyolarında ventrolateral vücut duvarları boyunca uzanan **süt çizgileri** (wolffian sırtın bir parçası [bkz. s. 105]) adı verilen iki ektodermal kalınlaşma bandının ortaya çıkmasıdır (Şekil 9.12A). Süt çizgilerinin dorsoventral konumu, kısmen somitlerden kaynaklanan **FGF** sinyalleri ile ventral inhibitör **BMP** etkisi arasındaki etkileşimler tarafından yönlendirilir. Süt çizgisi, **Tbx3** transkripsiyon faktörü ve çeşitli **Wnt**lerin ekspresyonu ile işaretlenir. Süt çizgilerinin kalınlaşmış ektodermi parçalanmaya uğrar ve kalan alanlar meme bezlerinin primordiasını oluşturur. Meme dokusunun geliştigi süt çizgileri boyunca kranioyokaudal seviye ve kapsamı türler ara-



Şekil 9.10. Tırnak gelişimi. (A) Dördüncü ayda, primer tırnak alanı bir mezenkimal tırnak yatağını kaplar ve proksimal matris olarak proksimale uzanır (B) Doğuma yakın, tırnak parmak ucunun ucuna yakın büyümüştür. Tırnağın çoğu, sonunda dejenere olacak olan ince bir eponişyum ile kaplıdır.

sında farklılık gösterir. İneklerde (kaudal), insanlarda (pektoral bölgede) ve köpeklerde (süt hattının uzunluğu boyunca) meme dokusunun yerinin karşılaştırılması, meme bezlerinin yeri ve sayısı bakımından geniş çeşitlilik gösterir. İnsanlarda, fazla meme dokusu veya meme uçları, orijinal süt hatlarının uzunluğu boyunca herhangi bir yerde bulunabilir (Şekil 9.12B).

Bireysel meme plakodları süt çizgisinin ektodermal hücrelerinden oluşur. Kıl ve diş plakod oluşumunun aksine, plakod oluşumuna yol açan baskın hücresel mekanizma, proliferasyondan

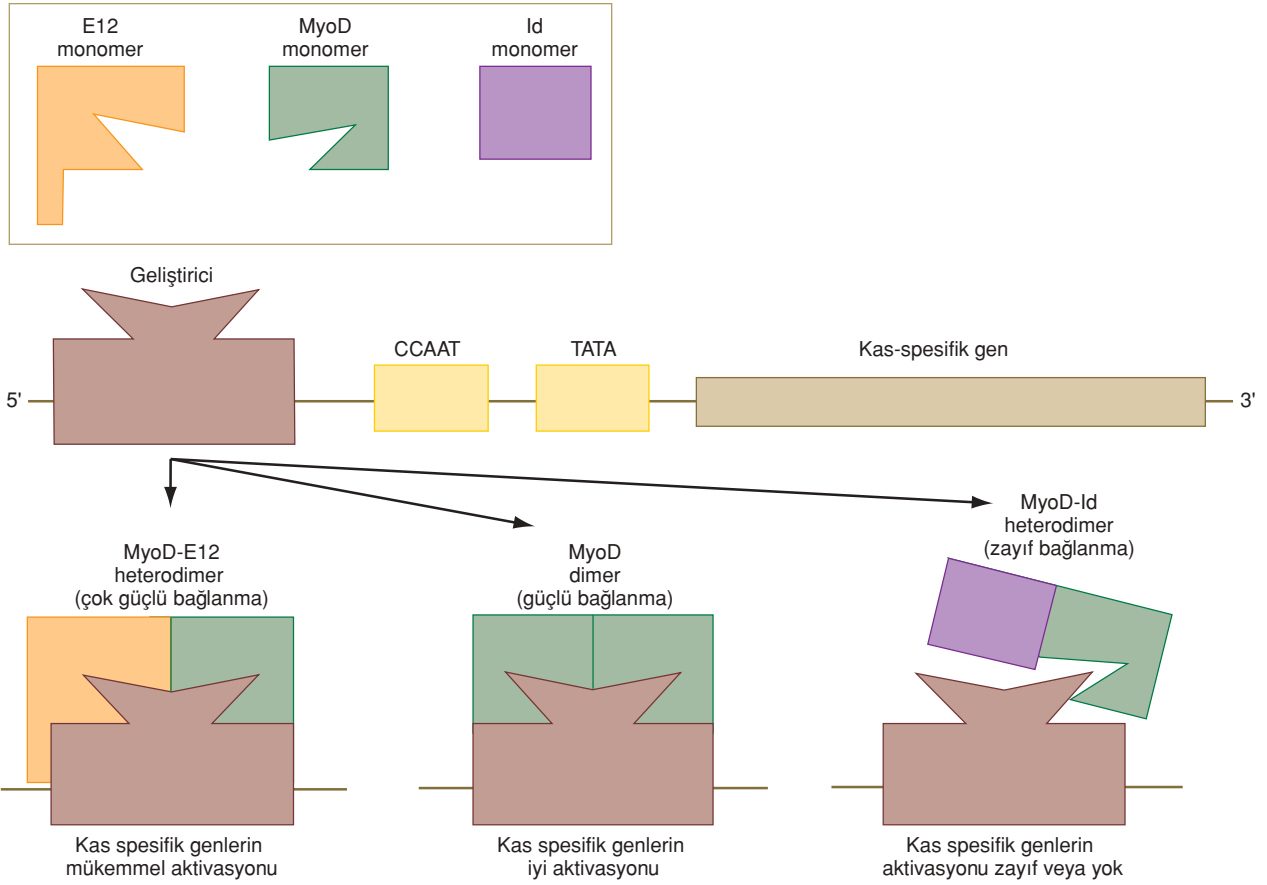


Şekil 9.20. (A) Torasik vertebra yapısı. (B) ile (H) Aynı renkte gösterilen homolog yapıları sahip belirli vertebra türleri. (B) Atlas, altta aksis olacak şekilde normal konumunda gösterilmiştir. (C) Aksis. (D) Servikal vertebra. (E) Torasik vertebra. (F) Lomber vertebra. (G) Sakrum. (H) Kuyruk sokumu. (I) Bir somit gösteren, erken bir embriyodan kesit. Somit bölgelerinin renk kodlaması, (B) ile (H) bölümlerinde gösterilen yetişkin omur bölgelerinin kökenlerini temsil eder.

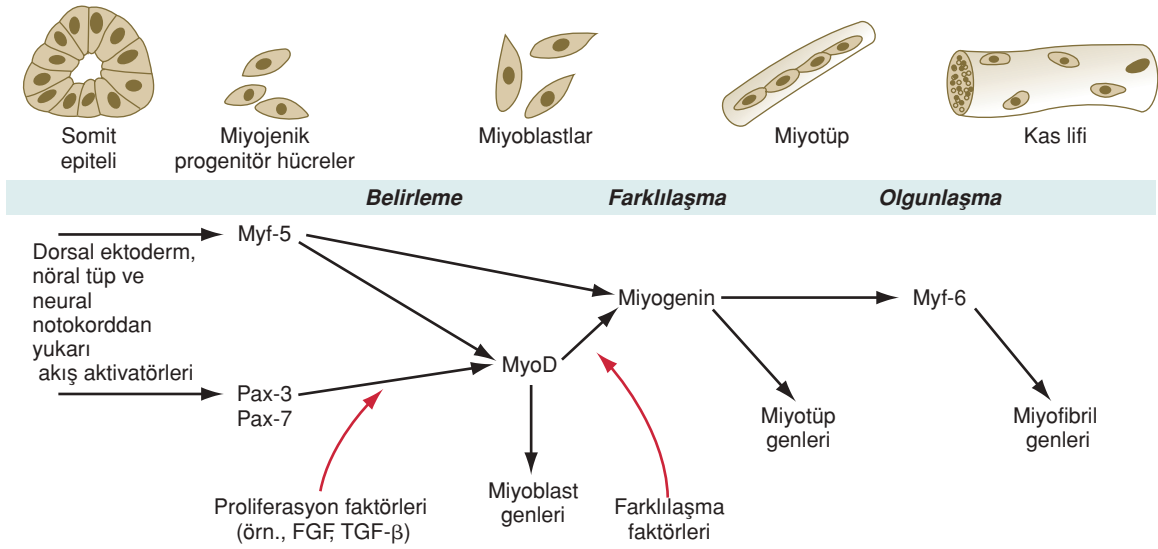
görünümünü başlatır ve çoğu gen için, omurların primordia- larında kondrifikasyon başlayana kadar devam eder. Vertebral kolonun kraniyokaudal eksen boyunca benzersiz bir Hox gen kombinasyonu tarafından normal segmental patern oluşumu sağlanır. Örneğin, farede, atlas (C1); *Hoxa1*, *Hoxa3*, *Hoxb1* ve *Hoxd4*'ün ekspresyonu ile karakterizedir. Aksis (C2), bu dört gen artı *Hoxa4* ve *Hoxb4* tarafından belirlenir.

Aksiye iskeletteki ana bölgesel sınırlar ile belirli Hox para- loglarının ön ekspresyon sınırları arasında açık bir ilişki vardır

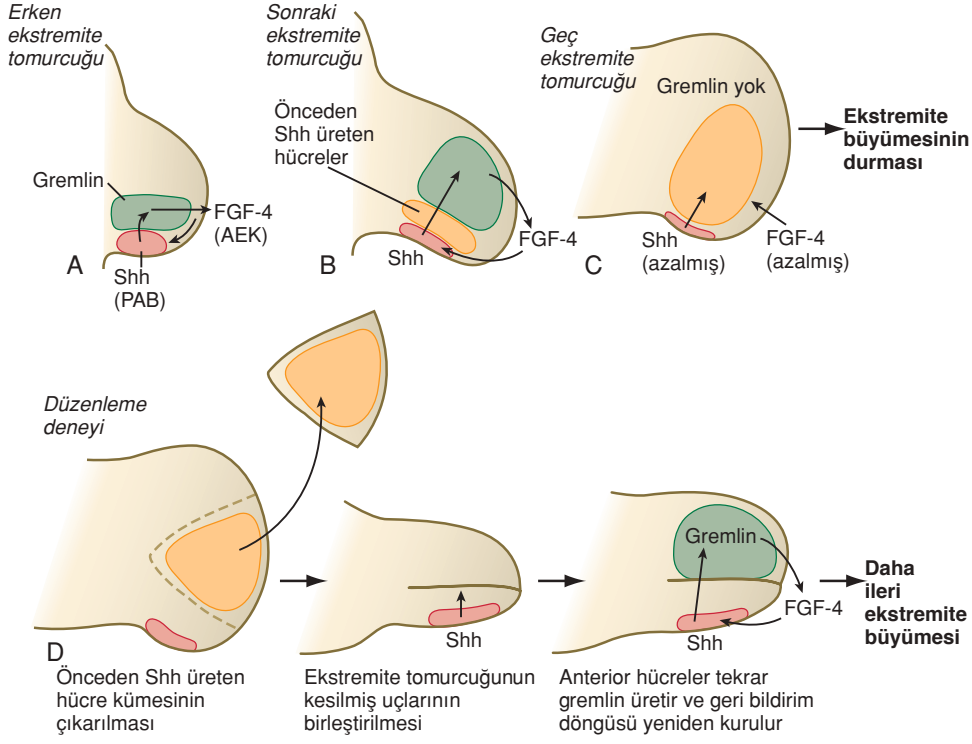
(Tablo 9.2). **Retinoik asit** (A vitamini), belirli gelişim dönem- lerinde uygulanırsa, vertebraların genel segmental organizas- yonunda kraniyal veya kaudal seviyelerde değişikliklere neden olabilir. Örneğin, erken uygulanırsa retinoik asit kraniyal kay- ma ile sonuçlanır (son servikal vertebra, ilk torasik vertebraya dönüşür) daha sonra uygulama bir kaudal kaymaya neden olur (torasik vertebra ilk iki lomber vertebra seviyelerine uzanır). Se- viyedeki bu tür kaymalara **homeotik dönüşümler** denir ve Bö- lüm 3'te açıklanan geniş homeotik mutantlar ailesini temsil eder.



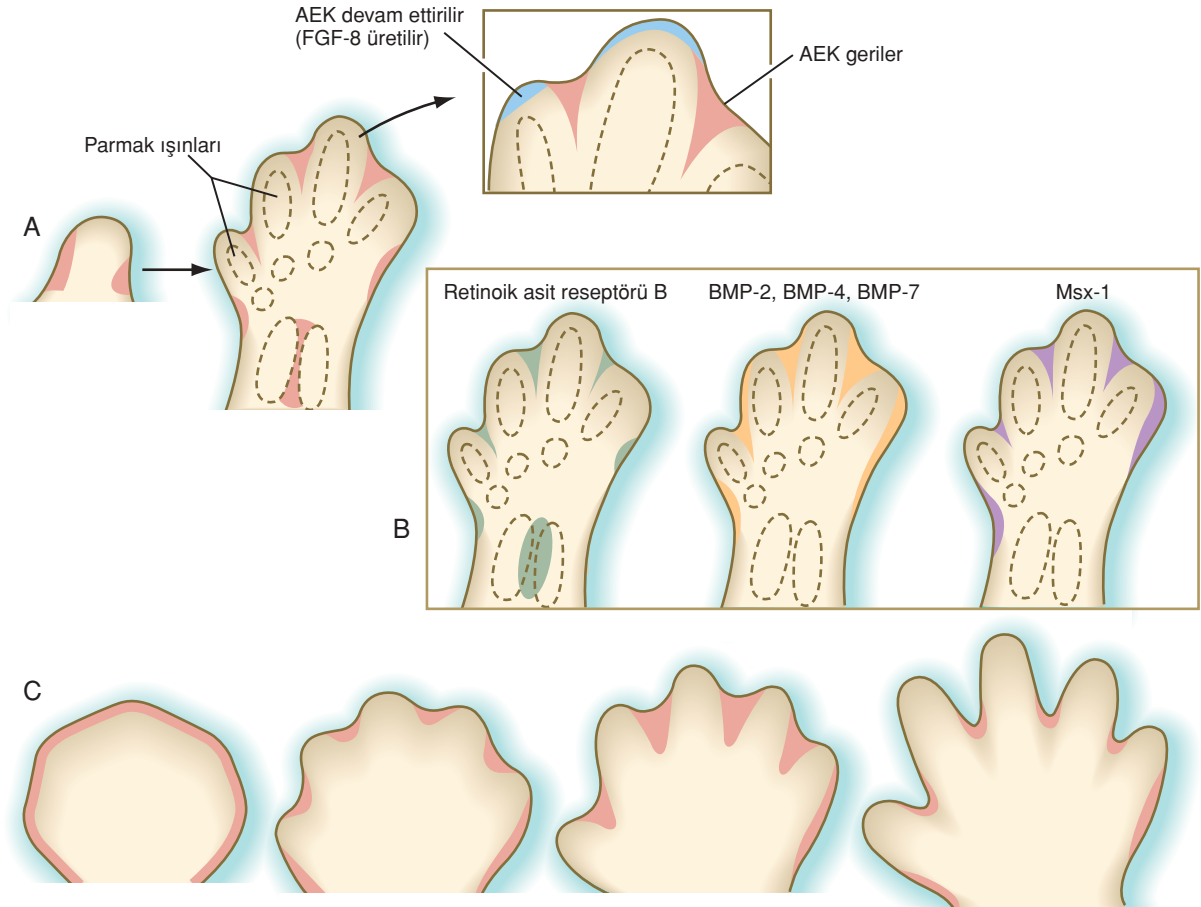
Şekil 9.39. MyoD ile bir transkripsiyonel aktivatör (E12) ve bir transkripsiyonel inhibitör (Id) arasındaki etkileşimleri gösteren, erken miyogenezin MyoD regülasyonu.



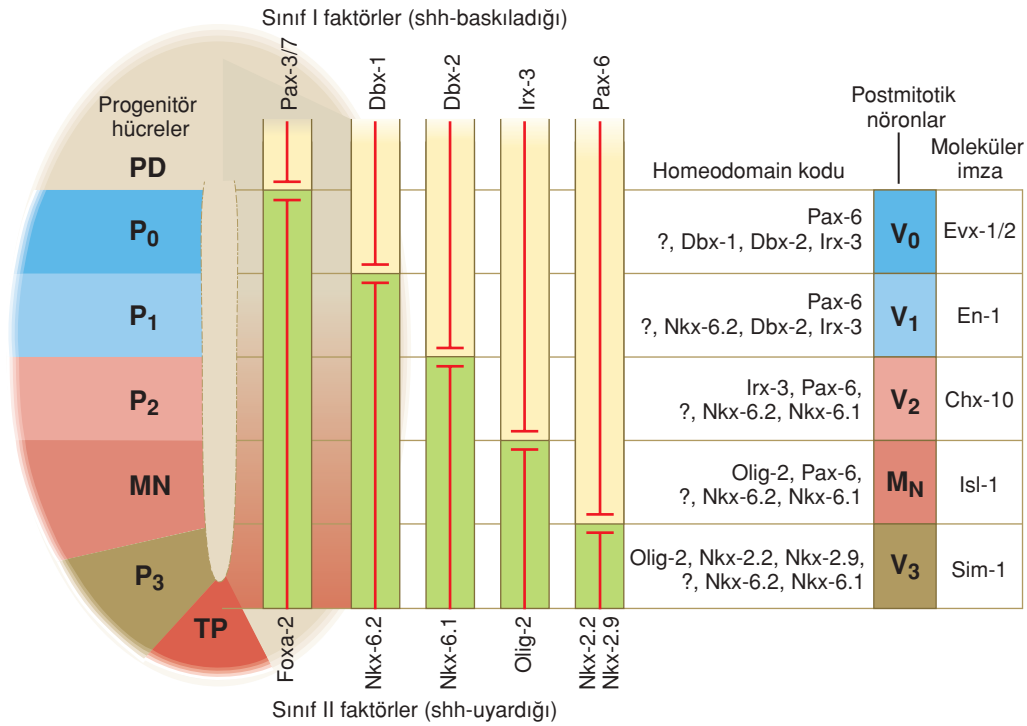
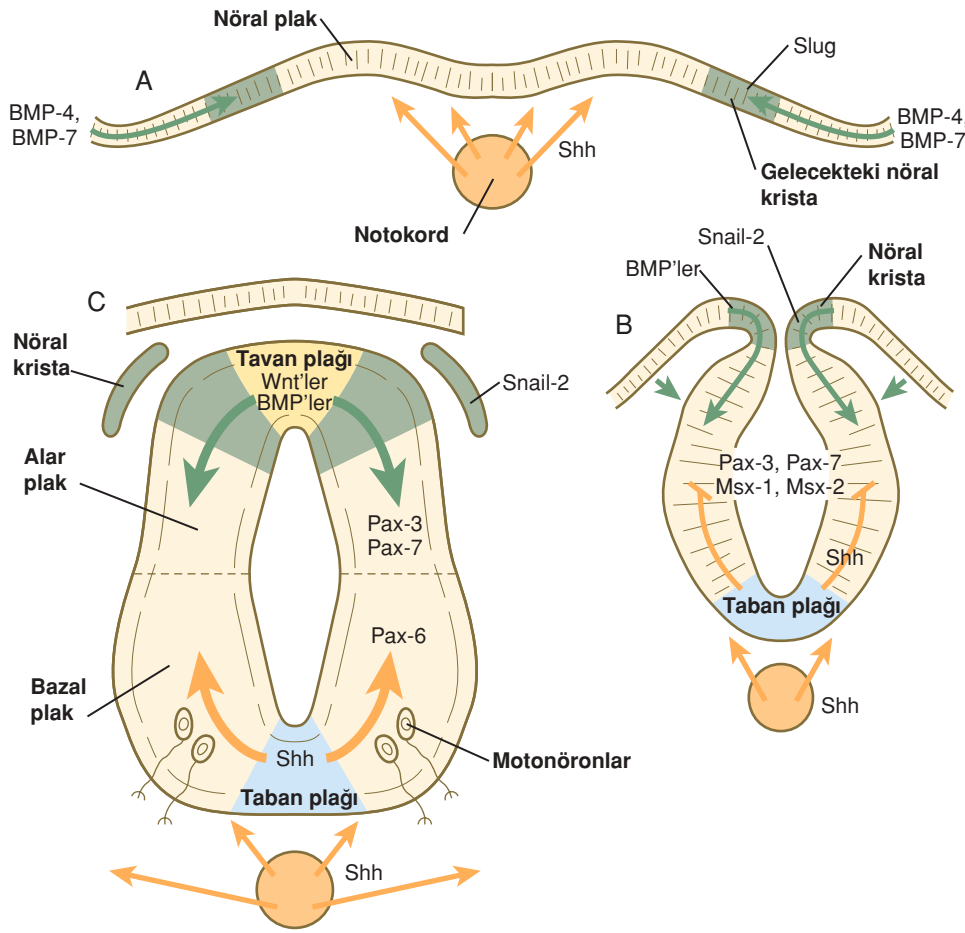
Şekil 9.40. Erken miyogenezin şematik gösterimi, miyojenik düzenleyici faktörlerin ekspresyon sırasını ve miyojenik süreç üzerindeki diğer etkileri gösterir. *FGF*, Fibroblast büyüme faktörü; *TGF-β*, Transforme edici büyüme faktörü-β.



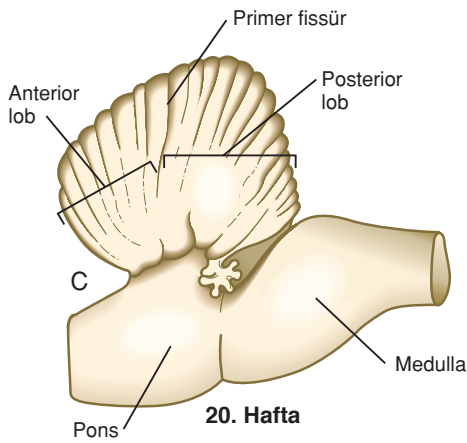
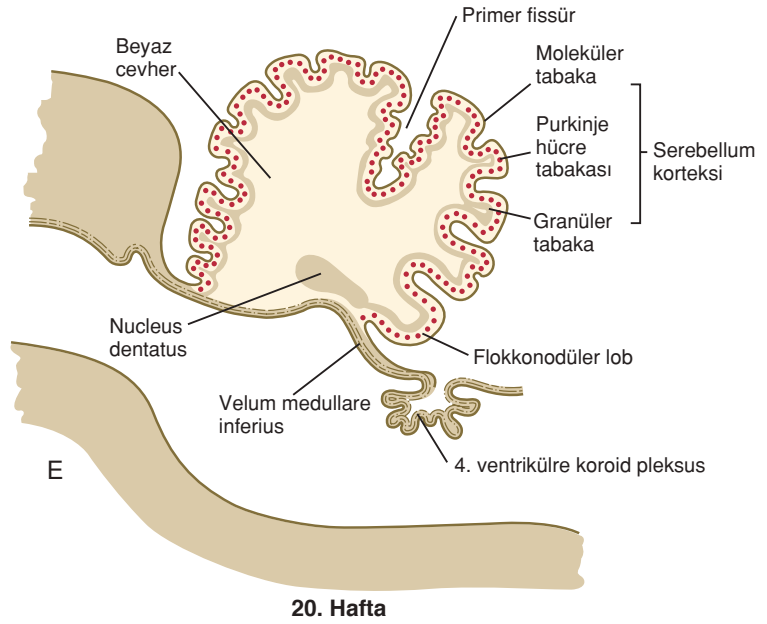
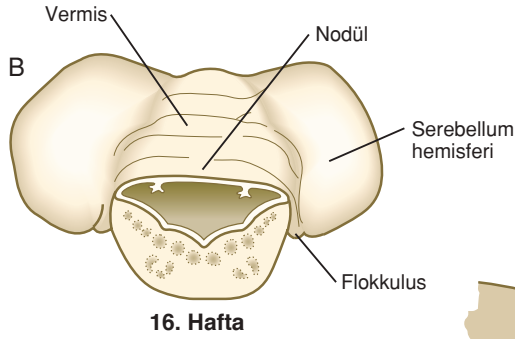
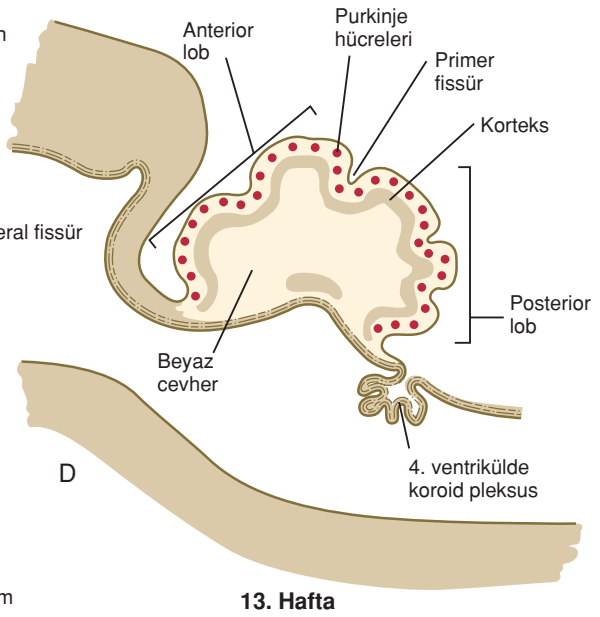
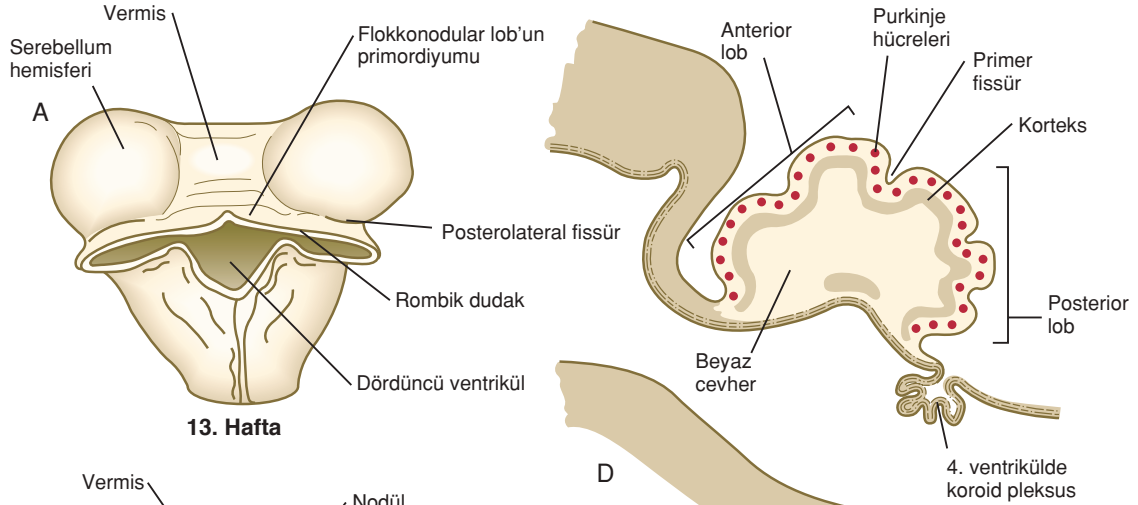
Şekil 10.21. (A-C) Normal ekstremité gelişiminde, sonic hedgehog (shh) üreten posterior hücreler ve gremlin üreten anterior hücreler arasındaki boşluk artar, bu da apikal ektoderm tarafından fibroblast büyüme faktörü-4 (FGF-4) üretiminin azalması ve sonunda ekstremité büyümesinin durmasıyla sonuçlanır. (D) İlerlemiş bir ekstremité ucunun ortasındaki önceden shh üreten hücre kümesi çıkarılırsa, daha anterior hücreler tekrar gremlin üretmeye başlar ve daha ileri ekstremité büyümesi olur. *AEK*, Apikal ektodermal kabartı; *PAB*, polarizasyon aktivitesi bölgesi.



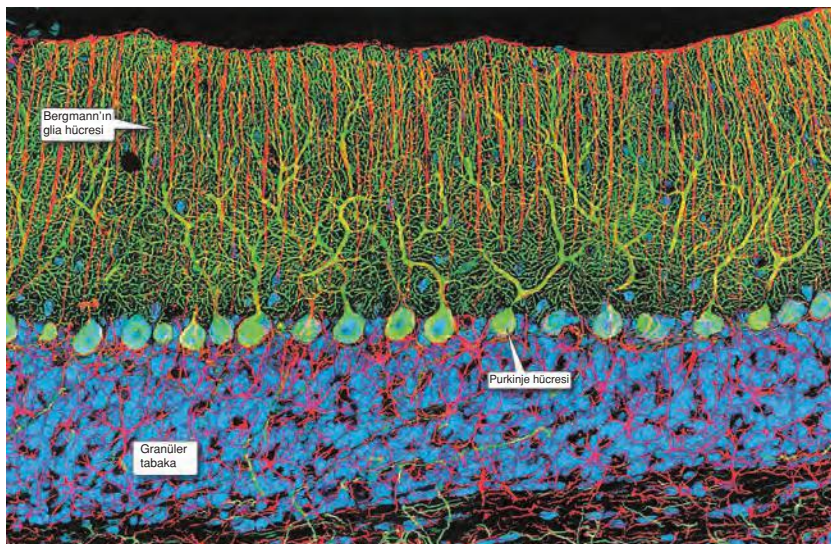
Şekil 10.22. El ve parmak gelişiminde hücre ölümü. (A) Tavuk ekstremité tomurcuğunda hücre ölümü. (B) Tavuk embriyosunda hücre ölümü bölgelerinde gen ekspresyonu. (C) Gelişmekte olan insan elinde hücre ölümü. *AEK*, Apikal ektodermal kabartı; *BMP*, kemik morfojenik proteini; *FGF-8*, fibroblast büyüme faktörü-8.



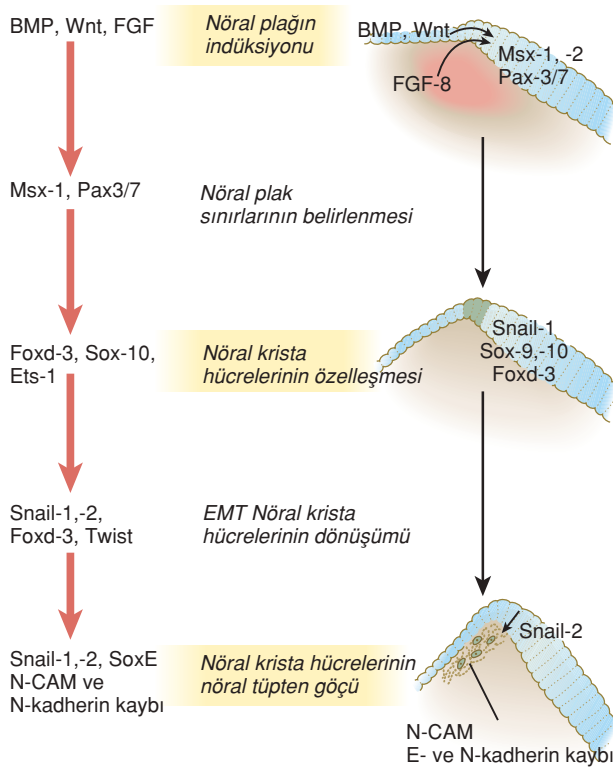
Şekil 11.11. Ventral nöral tüpün transvers kesitini boyunca nöron farklılaşmasının moleküler temeli. Solda, çeşitli progenitor nöron sınıflarına P'den başlayan etiketler verilmiştir. Nöral tüpün sağ tarafında, giderek soluklaşan kırmızı-kahverengi arka plan ile sonic hedgehog'un azalan konsantrasyon dağılımı gösterilmiştir. Sınıf I faktörleri (üst çubuklar) sonic hedgehog tarafından baskılanırken, sınıf II faktörleri sonic hedgehog tarafından uyarılmaktadır. Çubukların sağında, öncül nöronların çeşitli düzeylerini belirten homeodomain kod kümesi bulunur ve en sağda nöronların moleküler imzası bulunmaktadır. TP, taban plağı; MN, motonöron öncüleri.



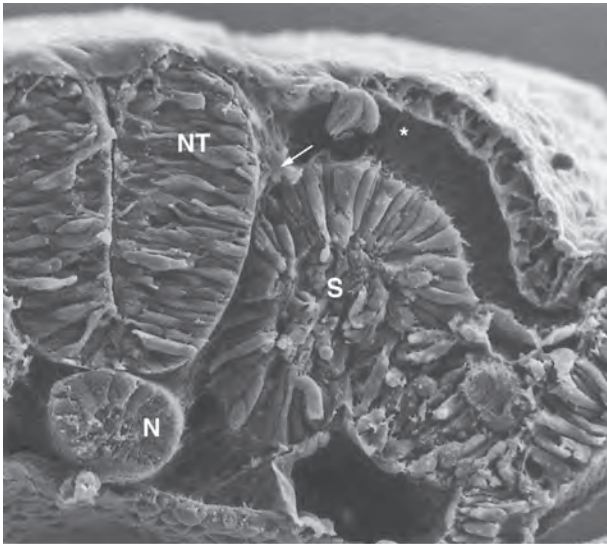
Şekil 11.33. Beyincik (serebellum) gelişimi. (A) ve (B) sırttan görünüş. (C) lateralden görünüş. (D) ve (E) sagittal kesitleri.



Şekil 11.34. Serebellum korteksinin tabakaları, Purkinje hücresi tabakasında sıralanan purkinje hücrelerinin dendritleri korteksin dışına doğru uzanmakta. Bu organizasyon serebellumda oluşan uyarıyı beyin diğer bölgelerine taşır. (Courtesy Deerinck ve Ellisman M, Kaliforniya Üniversitesi, San Diego.)



Şekil 12.1. Nöral plak indüksiyonundan, nöral krista hücrelerinin nöral tüpten göçüne kadar olan adımlar. *BMP*, Kemik morfogenetik proteini; *CAM*, hücre adezyon molekülü; *EMT*, epitel-mezenkim geçişi; *FGF*, fibroblast büyüme faktörü.



Şekil 12.2. Nöral krista hücrelerinin (oklar) nöral tüpün (NT) dışına erken göçlerini gösteren tavuk embriyosuna ait tarama elektron mikroskop görüntüsü. Nöral krista göçünün subektodermal yolu (asteriks) nispeten hücresiz olup ince bir ağ şeklinde hücre dışı matris moleküllerini içermektedir. N, notokord; S, somit. (K. Tosney, Ann Arbor, Mich. izniyle)

külleri içerir (Şekil 12.3). Bu substrat moleküllerine bağlanma ve bunlar üzerinden göç, **integrinler** adı verilen bağlanma proteinleri ailesi tarafından sağlanır. Kondroitin sülfat, proteoglikanlar gibi diğer moleküller, nöral krista hücreleri için iyi substratlar değildir ve nöral krista hücrelerinin göçünü engellerler.

Nöral krista hücreleri nöral tüpten ya da nöral katlantılardan dalga halinde göç ederler. Bu hücrelerin göçleri, her hücrenin komşularıyla temas halinde olduğu ve her bir hücrenin filopodia ve lamellipodia içeren bir ön kenar ve bir arka kenar ile kutuplaşmış olduğu bir ön-arka düzlemsel kutuplaşma mekanizmasını yansıtır (bakınız. s. 83). Genel olarak, içsel faktörler, hücrelerin dalgalar halinde göç etmesinin düzenlenmesinde ciddi ölçüde yer almaktadır.

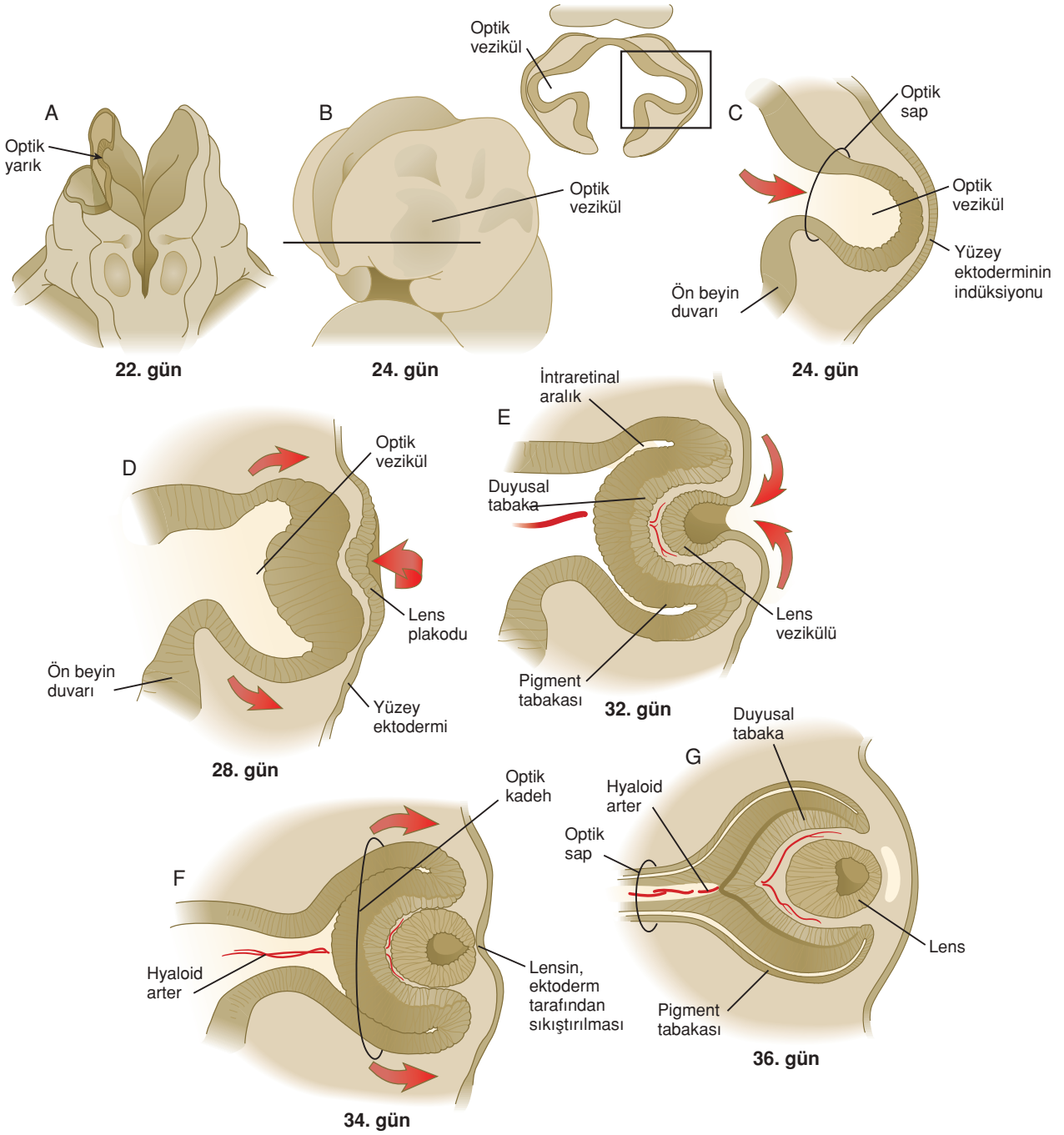
Göç fazları boyunca nöral krista hücreleri, çoğu inhibitör olan yönlendirici moleküllere son derece hassastır. **Robo/Slit**, **Nöröpilin/Semaporin** ve **Ephrin/Eph** bu moleküllerin en önemlileri arasında yer alır (bakınız. Tablo 11.1). Nöral krista hücre göçü üzerindeki merak uyandıran etkiler hakkında çok az şey bilinmektedir. Göç eden nöral krista hücreleri, hem çevreyi kontrol eden, hem de itici mekanizmanın bir parçası olan uzantılarını uzatır. İnhibitör bir etki ile karşılaşıldığında, uzantılar yıkılır. Hücreler inhibitör bir çevreyle karşılaştığında fren görevi gören bu mekanizma, aynı zamanda hücrelerin ileriye doğru yönelmelerinde de rol oynar. Nöral krista hücrelerinin göç dalgasında arkadaki hücrelerle temas, hücrenin arka kenarında çekilmeye neden olur ve böylece öndeki hücrelerin kesintisiz ileri yönlü hareketi ile sonuçlanır. Nöral krista hücre göçünün çevresel kontrolünün belirli örnekleri daha sonra bu bölümde verilecektir. Nöral krista hücre göçünün durmasına nelerin sebep olduğu hakkında hala öğrenilmesi gerek çok şey olmakla birlikte, bu hücreler sıklıkla, itici sinyallerin düşük olduğu alanlarda göç etmeyi durdurmaktadır.

Nöral Krista Hücrelerinin Farklanması

Nöral krista hücreleri en sonunda, şaşırtıcı bir dizi yetişkin yapısına farklılırlar (Tablo 12.1). Hücrelerin bu farklılıklarını kontrol eden mekanizmalar, nöral krista biyolojisinin temel sorusudur. Bu durum için iki karşıt hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden birine göre, tüm nöral krista hücreleri gelişim potansiyeli bakımından eşittir ve nihai farklılıkları, göç ettikleri ve sonunda yerleştikleri ortam tarafından belirlenmektedir. Diğer hipotez ise göç etmeden önce nöral krista hücrelerinin zaten farklı gelişimsel kaderler için programlandığını ve belirli kök hücreler tercih edilirken, diğerlerinin göç sırasında daha fazla gelişmelerinin engellendiğini öne sürmektedir. Yeni araştırmalar ise kesin cevabın bu iki hipotez arasında bir yerde bulunabileceğini göstermektedir. Artan kanıtlar, göç eden nöral krista hücrelerinin, akıbeti nöral tüp içinde önceden belirlenmiş hücrelerin ve nihai fenotipi çevresel etkilere bağlı olan hücrelerin bir karışımı olduğunu göstermektedir.

Nöral krista hücrelerinin nöral tüpten göç etme zamanı ile gelişim potansiyelleri arasında bir korelasyon vardır. İlk göç etmeye başlayan hücrelerin birçoğu, birkaç farklı hücre tipine farklılaşma potansiyeline sahiptir. Daha sonra göç etmeye başlayan nöral krista hücreleri ise sadece daha dorsal bölgelerin özelliği olan türevleri (örneğin, spinal ganglionlar) oluştururken, sempatik nöron ve adrenomedullar hücreleri oluşturamazlar. Nöral tüpü en son terk eden nöral krista hücreleri ise sadece pigment hücrelerini oluşturabilmektedirler.

Birçok çalışma, bazı nöral krista hücrelerinin akıbetinin, geri dönüşmez bir şekilde tek bir yol boyunca sabit olmadığını göstermiştir. Yapılan bir deneyde, vücudun bir bölümünden diğerine nöral krista hücrelerinin nakli gerçekleştirilmiş ve gövdeden gelen birçok nöral krista hücrelerinin nörotransmitter olarak norepinefrin üreten sempatik nöronlara farklılaştığı görülmüştür. Bununla birlikte, kranial bölgede ise nöral krista hücrelerinin asetilkolin üreten parasempatik nöronlara dönüştüğü belirlenmiştir. Torasik nöral krista hücreleri kranial bölgeye nakledildiğinde ise bazı hücreler normalde oluşan adrenerjik sempatik nöronlar yerine kolinerjik parasempatik nöronlara farklılaşmaktadırlar. Tam tersine, torasik bölgeye nakledilen kranial nöral krista hücreleri ise, yeni ortamlarına adrenerjik sempatik nöronlar oluşturarak yanıt vermektedirler.



Şekil 13.3. (A-G) İnsan gözünün erken gelişimi.

gelişiminin başlaması için yeni bir indüktif reaksiyonun primer ajanı haline gelir (Bakınız Şekil 13.4).

Optik kadehin oluşumu, optik vezikülün merkezi yerine ventral kenarında meydana gelen asimetrik bir süreçtir. Bunun sonucunda, **optik saptaki** bir olukla devam eden koroid fissür olarak adlandırılan bir boşluk oluşur (Şekil 13.6).

Erken oküler gelişiminin çoğunda koroid fissür ve optik yarığ, hyaloid arterin gözün posterior kamarasına geçtiği bir kanal oluşturur. Pax genlerinin diferansiyel ekspresyonu, hangi hücrelerin optik kadeh (gelecekteki retina), hangi hücrelerin optik sap (gelecekteki optik sinir) olacağını belirler. Yüksek shh konsan-

trasyonlarına maruz kalınmasından dolayı, Pax-6'nın ekspresyonu inhibe edilir ve optik saptaki Pax-2 indüklenir. Ancak, daha düşük bir shh konsantrasyonu, optik vezikülde Pax-6 ekspresyonunun daha distalde olmasını sağlayarak retinanın oluşumuna zemin hazırlar.

Başlangıçta optik sap, optik kadehi diensefalona bağlayan dar bir boyun olarak tanımlanır. Ancak gelişim ilerledikçe retinanın ganglion hücrelerinden çıkan nöronal uzantılar tarafından işgal edilir. Optik saptaki Pax-2 eksprese eden hücreler, optik sinir ve optik kiazmadan geçen ve kontralateral traktusa giren retinal aksonların büyümesi için kılavuzluk yapar. Nöro-

İris ve nöral retina arasında, **lensin suspensor ligamenti** adı verilen radyal lif traktusları tarafından lense bağlanan, kas içeren silier cisim bulunur. Silier kas sisteminin kontraksiyonları ile suspensor ligament hareket eder. Böylelikle, silier cisim, ışık ışınlarını retinaya odaklarken lensin şeklini düzenler. Silier cismin oluşumuna yol açan faktörler belirsizdir, ancak lens (FGF'ler aracılığıyla etki etmesi) ve çevresindeki, nöral krista mezenşimi (BMP'ler aracılığıyla etki etmesi) tarafından uyarılmış gibi gözükmetedir. Kranial nöral krista hücreleri, bu yapıların stromasının bir kısmını oluşturmak için hem gelişmekte olan silier cisme hem de irise göç eder.

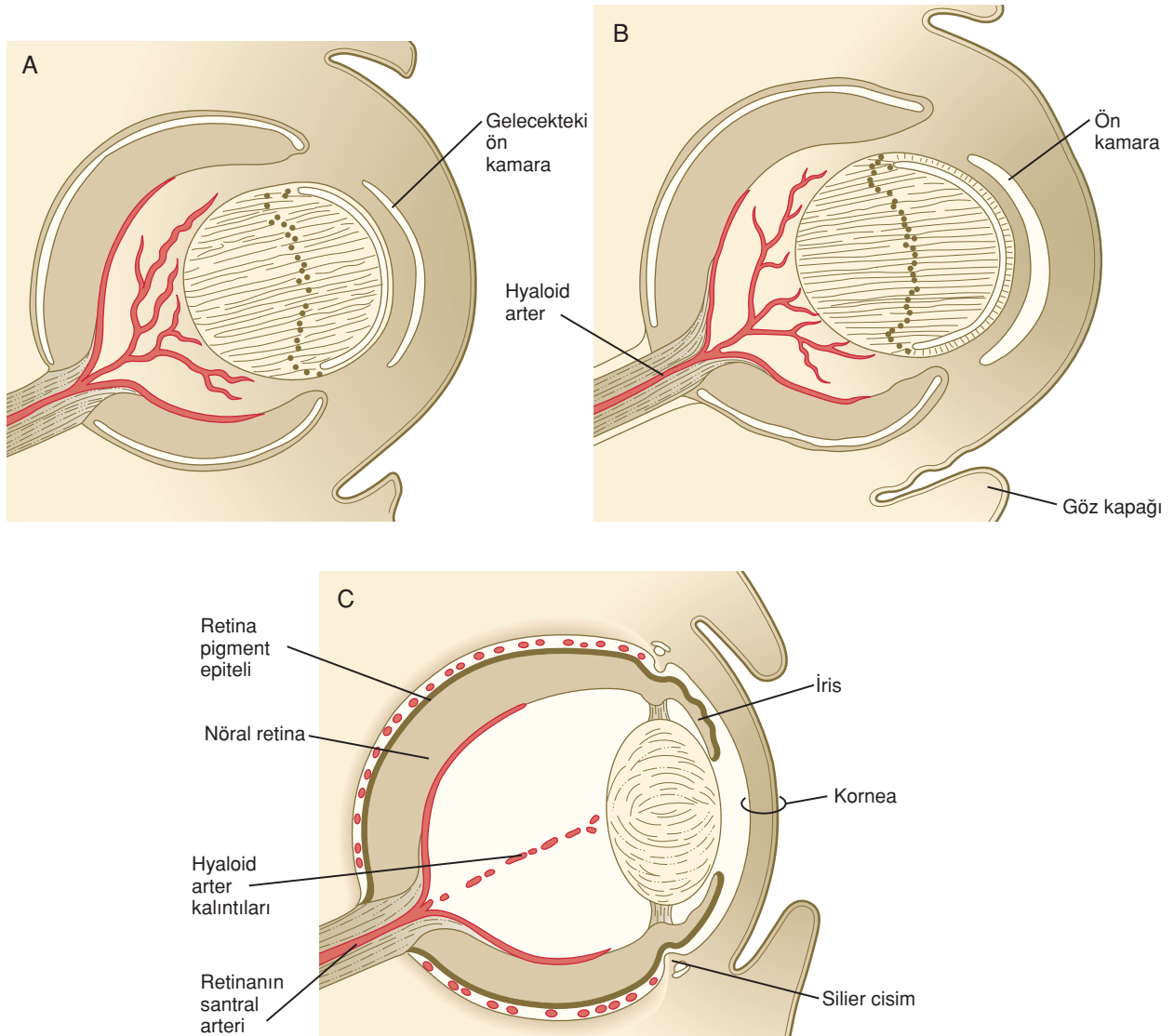
Gözün silier cismi, gözün arka kamarasına aköz humörü salgılar. Sıvı, lensin önünden pupil aracılığıyla ön kamaraya geçer ve burada kornea üzerindeki dış basıncı korur. Daha sonra sıvı, bir trabeküler ağ boyunca rezorbe edilir ve göz açısındaki **Schlemm kanalına** boşalır (Bakınız Şekil 13.17). Sıvının bu akış alanı nöral krista hücrelerin, yassı endotel benzeri hücrelerle kaplı lamellerin trabeküler ağ şeklinde organize olmalarından kaynaklanır. Bu ağ, Schlemm kanalı olarak adlandırılan genişle-

miş bir venöz sinüs ile uç uca bağlanır. İnsanlarda ağın gelişimi, yaklaşık olarak doğum zamanına kadar tamamlanmaz.

Vitröz Cisim ve Hyaloid Arter Sistemi

Retina'nın erken gelişimi sırasında, gevşek bir mezenşim dokusu optik kadehin kavitesini kaplar. Nöral retina ile lens arasındaki boşluğu dolduran jelatinimsi bir madde ile birlikte gevşek fibriller bir ağ yapısını oluşturur. Bu materyale **vitröz cisim** denir.

Embriyonik gelişimin hemen hemen tamamında vitröz cisim, hyaloid arter ve dalları tarafından kanlanır (Şekil 13.18). Hyaloid arterler, optik sapın koroid fissüründen göz küresine girerler (Bakınız Şekil 13.6). Retina ve vitröz cismi geçer ve lensin posterior duvarına terminal dallarını gönderirler. Retina'nın vasküler yapısının gelişimi devam ederken, hyaloid arterin vitröz cisimdeki kısımları (ve lensi drene eden dalları), endotel hücrelerinin apoptozu yoluyla geriler ve **hyaloid kanal** oluşur. Hyaloid arter sisteminin daha proksimal kısımları, **retinanın santral arteri** ve dalları olarak varlığını sürdürür.



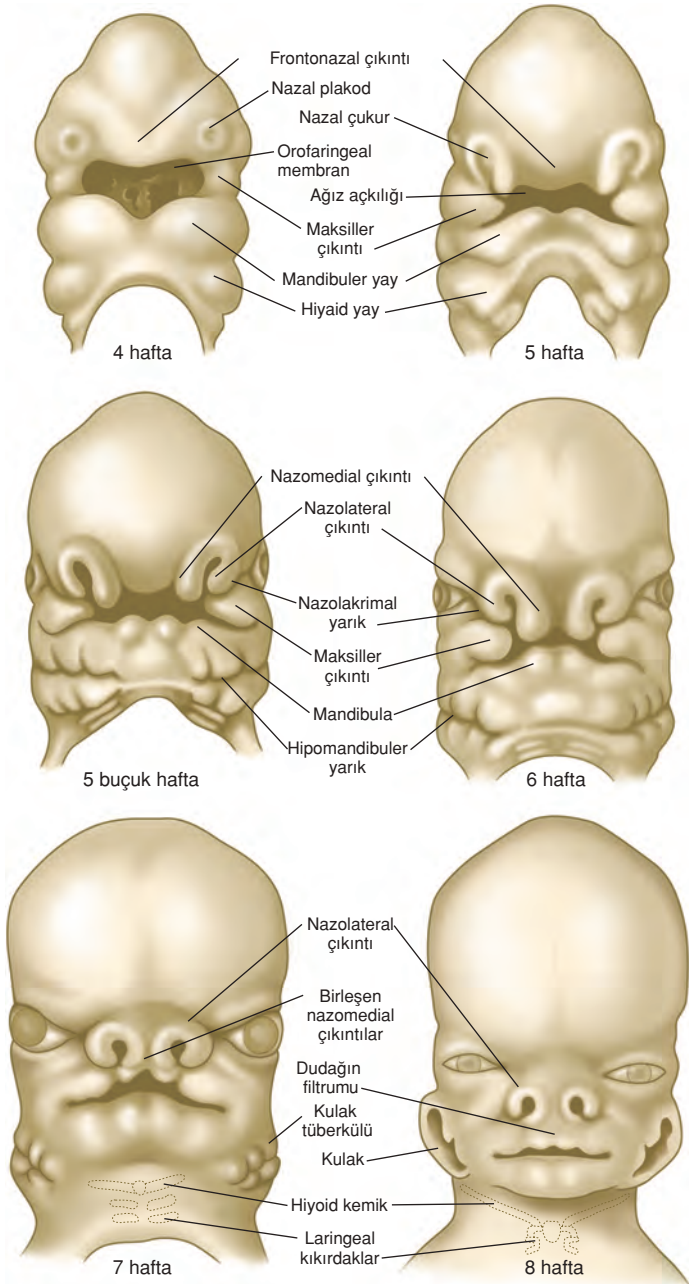
Şekil 13.18. (A-C) Embriyonik gözde hyaloid arterin gelişiminde ve gerilemesindeki aşamalar.

le ilişkilerine dair ipuçları, kanlanmalarının (kan desteklerinin) incelenmesiyle elde edilebilir. Bu seviyedeki büyüme bozuklukları kraniofasial anomalilerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır ve yüz morfogenezinin temel unsurlarının anlaşılması, bu malformasyonlara rasyonel cerrahi yaklaşımlar için çok önemlidir.

Yüz ve çenedeki yapılar, 4-5 haftalık insan embriyosundaki stomodeal çukurun etrafını saran birkaç primordiadan köken alır (Şekil 14.6). Bu primordiumlar şunlardır: tek bir **frontonazal çıkıntı**; at nalı şeklindeki olfaktor (nazal) primordiumun komponentleri olan birer çift **nazomedial** ve **nazolateral çıkıntı**; her ikisi de birinci faringeal yayın komponentleri olan birer çift **maksiller** ve **mandibuler çıkıntı**. Olfaktor primordia, frontonazal çıkıntının ventrolateral yüzlerindeki fokal ektodermal kalınlaşmalar halindeki olfaktor plakodların etrafında meydana gelir.

Üst çene, ön ve orta beyinden köken alan karışık bir nöral krista hücre popülasyonunu içerirken, alt çene orta ve alt beyin (rombomer bir ve iki) nöral kristadan köken alan mezenkimal hücreleri içerir. Yüz iskelet elemanlarının spesifik morfolojisi faringeal endodermden fasiyal ektoderme ve sonra fasiyal kemiklerin nöral krista öncüllerine geçen sinyaller tarafından belirlenir. Faringeal endodermdaki dar bölgeler, yüzün alt bölümünün iskeletindeki spesifik kısımların morfogenezi kontrol eder. Fasiyal ektodermden gelen FGF-8 sinyali yüz iskeletinin modellenmesinde anahtar rol oynar.

Yüz oluşumunu güçlü bir şekilde etkileyen bir diğer faktör, çeşitli fasiyal uzantıların **Wnt**'lere olan cevabıdır. Gelişen birçok yapıda, Wnt sinyali o yapının kitlesini artıran hücresel proliferasyonu stimüle eder. Yüz gelişiminde, uzamış bir orta yüze



5 hafta



6 hafta



7 hafta

Şekil 14.6. İnsan embriyolarının başlarının 4. ile 8. hafta arasında frontal ve lateral görünüşleri. (Steding G. *The Anatomy of the Human Embryo [İnsan Embriyosunun Anatomisi]*. Basel: Karger; 2009, kitabından taramalı elektron mikrografı, Dr. J. Manner'in izniyle.)

liştiği halde, üst çene molar dişler olmadan gelişir. Her iki çenedeki kesici dişler normal gelişir. Bir diğer homeobox-içeren gen, **Barx-1**, mandibuler çıkıntının proksimal ektoderminde FGF-8 tarafından indüklenir ve susturulmuşlardaki molar dişlerin oluşumunda alt çenedeki Dlx-1 ve Dlx-2'nin yokluğunu telafi edebilir. FGF-8, Barx-1 ve Dlx-2'yi molar üreten alanla sınırlamak için proksimal olarak hareket eder ve BMP-4 kesici dişlerin oluşumuna rehberlik etmede Msx-1 ve Msx-2'yi aktive etmek için distal olarak hareket eder.

Sadece lokalizasyon değil, aynı zamanda dişin tipi de sıkı bir gelişim kontrolü altındadır. Tek bir tüberküle sahip olan bir kesici diş ile, birkaç tüberküle sahip bir molar diş arasındaki morfoloji farkı, gelişen dişteki enamel düğümlerinin (metnin ilerleyen kısımlarına bakınız) sayısıyla ilişkilidir. Dental modellenmenin moleküler kontrolüne çarpıcı bir örnek, farelerde kesici dişlerin molar dişlere dönüştürülmesidir. Mandibuler yayın distal kısmında, ektodermal BMP-4 sinyali, normal olarak *Barx-1* ekspresyonunu baskılar, fakat BMP-4 sinyali noggin boncuklarının implantasyonu ile engellendiğinde, dental mezenkimde Barx-1 ekspresyonu indüklenir ve gelişen kesici dişler molar dişlere dönüştürülür. Transkripsiyon faktörü **Islet-1**, ağız yüzey ektoderminde sadece kesicilerin meydana geleceği bölgede ekspresse edilir. Tersine, **Pitx-1** sadece mandibuler mezenkimde *Barx-1*'in ifadesinin artacağı molar bölgede ekspresse edilir.

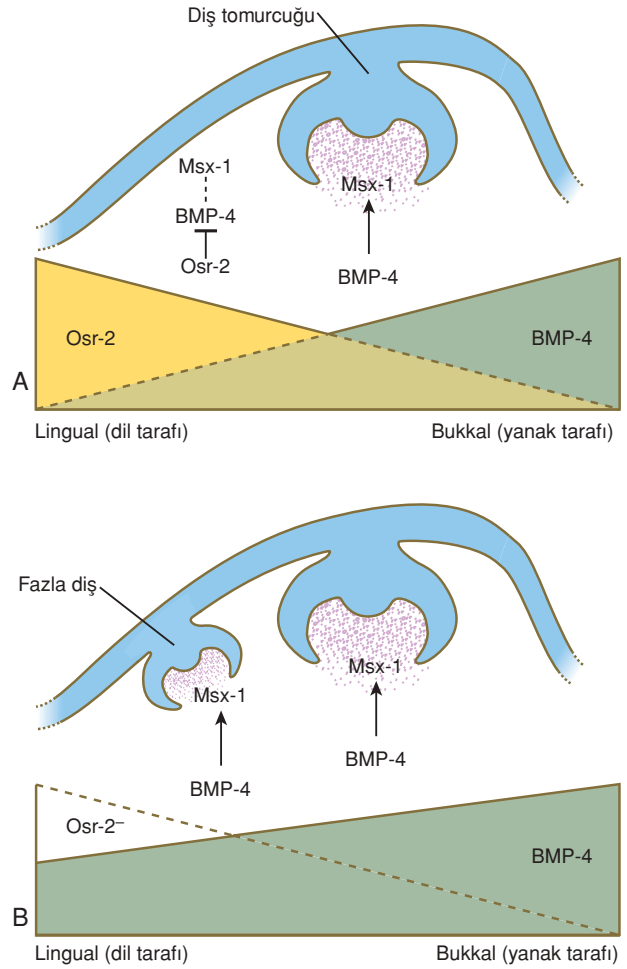
Memeliler her bir çenede sadece tek sıra dişe sahiptirler. Bu, lingual-bukkal eksen boyunca iki, birbirine örtüşen zıt polarite gradienti tarafından kontrol edilir (Şekil 14.20). Çenenin bukkal tarafında, yüksek bir **BMP-4** konsantrasyonu, normal diş gelişimi sürecinde dental mezenkimdeki **Msx-1** ekspresyonunu stimüle eder, böylece normal diş gelişiminden sorumludur. Çenenin lingual tarafında, **Osr-2** transkripsiyon faktörünün yüksek konsantrasyonu (Drosofiladaki "pair rule gene *odd skipped*" in memelilerdeki eşdeğeri, bakınız Şekil 3.1) BMP-Msx eksenini ve sonuç olarak, o bölgede diş oluşumunu inhibe eder. Osr-2 inaktive edildiğinde, çenenin lingual tarafındaki BMP-4-Msx-1 aktivitesi inhibe olmaz ve normal diş sırasının lingual tarafında fazladan dişler oluşur (bakınız Şekil 14.20B). Diş gelişiminde görev alan diğer birçok genin fonksiyonunun artırılması ya da inhibe edilmesi de fazladan diş oluşumuna yol açabilir, fakat bu genler *Osr-2*'nin yaptığı gibi tüm diş alanının genişlemesine neden olmaz.

Diş Gelişiminin Aşamaları

Diş gelişimi, nöral krista hücrelerinin üst ve alt çene bölgelerine göç etmesi ile başlar. Üzerini örten oral ektoderm, üst ve alt çenede C-şeklinde bantlar halinde (**dental lamina**) kalınlaşır. Altıncı haftada dental laminanın ortaya çıkması, diş gelişimi tamamlanana kadar devam eden bir seri ektodermal-mezenkimal etkileşimin ilk göstergesidir.

Her bir diş spesifik bir zaman sekansına ve gelişim morfolojisine sahip olduğu halde, belli genel gelişim aşamaları bütün dişler için ortaktır (Şekil 14.21). Dental lamina nöral krista mezenkimine doğru büyürken, her bir dişin epitelyal primordiası **diş tomurcuqları** olarak şekil almaya başlar. İnteraktif gelişim biçimlerine uygun olarak, diş tomurcuqları mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmaları ile ilişkilidir. Diş tomurcuğu çan aşamasına girmeden önce mantar şeklindeki bir şapka aşamasından geçerek kısa sürede genişler (bakınız Şekil 14.21D).

Çan aşamasına gelindiğinde, diş primordiyumu kesin dişin herhangi bir komponentini oluşturmamış olsa da, hali hazırda karmaşık bir yapıya sahiptir. **Enamel organ** adı verilen epitelyal komponent, daha sonra dejenere olan düzensiz bir dental lamina sapıyla halen ağız epiteliyle bağlantılıdır. Enamel organ bir **diş kılıf** epiteli, bir mezenkim-benzeri **stellat ağdan (retikulum)** ve bir iç **ameloblast epitel tabakası**ndan oluşur. Ame-



Şekil 14.20. Ağız boşluğunda diş köklerinin oluşumunun kontrolünü gösteren deney. Normal olarak, lingual bölgesinde *Osr-2*'nin yüksek bir konsantrasyonu, kemik morfogenetik protein-4 (**BMP-4**)-**Msx-1** yolunun, dişi indükleyen aktivitesini baskılar (A). Mutantlarda (B), *Osr-2* aktivitesinin yokluğu, normal sıranın lingual tarafında fazladan bir sıra diş oluşumuna izin verir. (Cobourne MT, Sharpe PT. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:314-324, temel alındı.)

loblastlar dişin enamelinin sekrete eden hücrelerdir. **Ameloblastların** ilk oluşumu transkripsiyon faktörü **Tbx-1**'in hareketlerine bağlıdır. Enamel organın konkav yüzeyi içinde **dental papilla** olarak adlandırılan nöral krista mezenkimi yoğunlaşmaları bulunur. Ameloblast tabakasının diğer tarafındaki dental papilla hücreleri, **odontoblastlar** olarak isimlendirilen silindirik epitel hücrelerine dönüşürler (Şekil 14.22). Bu hücreler dişin dentinini sekrete ederler. Enamel organın yanında dental laminaya yapışık küçük bir kalıcı diş tomurcuğu bulunur (bakınız Şekil 14.21E ve F). Daha geç olsa da, süt dişi ile aynı gelişimsel aşamaları geçirir.

Çan aşamasının daha geç evresinde, odontoblastlar ve ameloblastlar dişin gelecekteki apeksinden başlamak üzere dentin ve enamel öncüllerini salgılamaya başlarlar. Birkaç ay içinde, diş kesin şeklini alır (bakınız Şekil 14.21). Bu arada, gelişen dişin etrafında bir mezenkimal hücre yoğunlaşması oluşur. **Dental kese** olarak adlandırılan bu yapının hücreleri, dişin çeneye sıkıca yapışmasını sağlayan özelleşmiş hücrelerarası matriks komponentlerini (**sementum** ve **periodontal ligament**) üretir. Bu olaylar gerçekleşiyorken, diş uzar ve dişetlerinden (**gingiva**) çıkmaya başlar.

KLİNİKLE İLİŞKİ 14.2 DİŞ ANOMALİLERİ—devamı

dirdir. Bu sendrom, Ekman-Westborg-Julin sendromu ya da multipl makrodontik multitüberkülişmi olan hastalarda bildirilmiştir. Bu sendromu bulunan hastalar, şimdiye kadar bildirilen en büyük dişlere sahiptir (Şekil 14.28). Bu sendromun moleküler kökeni bilinmemektedir.

Molarize Kesici Dişler

Kesici dişlerin molarlara gerçek dönüşümü, son derece nadir bir durumdur (Şekil 14.29). Farelerde BMP sinyalinin inhibisyonu *Barx-1*'in yanlış ekspresyonu, kesiciler yerine molar dişlerin oluşu-

muna neden olabilir (bakınız sayfa 295). Bu bulgu, homeobox genlerinin diş tipini kontrol etmedeki rolü için güçlü bir destek sağlar.

Anormal Diş Yapısı**Anormal Dentin: Dentinogenesis İmperfekta**

Dentindeki anormallikler, **dentinogenesis imperfekta** ve **dentin displazisini** içerir. Dentinogenesis imperfektada dişler mavi-gri veya kehribar kahverengidir ve opalesendir. Dentinogenesis imperfekta nonsendromik olabilir veya **osteogenesis imperfekta** ile birlikte olabilir (Şekil 14.30). Nonsendromik dentinogenesis imperfekta, dentinin nonkollajenöz bir proteini olan dentin sialoproteini kodlayan *DSPP* (dentin sialofosfoprotein) genindeki mutasyonlar nedeniyle olur.

Osteogenesis imperfekta ile birlikte bulunan dentinogenesis imperfekta, tip I kollajen genleri *COL1A1* veya *COL1A2* genlerindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Osteogenesis imperfekta, anormal tip I kollajen sentezinin neden olduğu, heterojen bir kalıtsal bağ dokusu bozukluğu grubudur. Karakteristik özellikleri, kemik fragilitesinde artma, kemik deformiteleri (bakınız Şekil 14.30A ve B), eklem hiperekstansibilitesi, mavi sklera, iştme kaybı ve dentinogenesis imperfektadır.

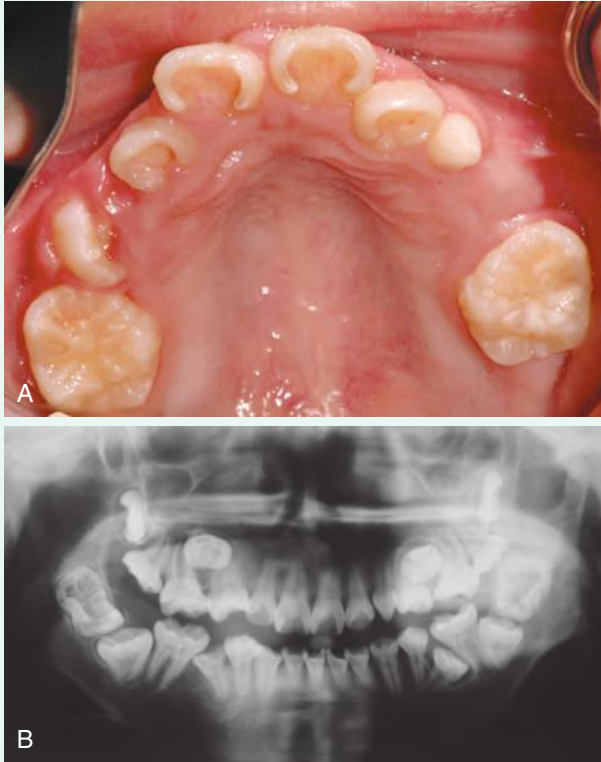
Anormal Enamel: Amelogenesis İmperfekta

Amelogenesis imperfekta; enamel gelişimini etkileyen ve enameilin miktar, bileşim, ve/veya yapısında anormalliklerle sonuçlanan heterojen bir klinik ve genetik bozukluklar grubudur. Bu bozukluklar, enamel oluşumunda önemli olan bir grup gendeki mutasyondan kaynaklanır. Enamel hipoplastik, hipomatur, veya hipokalsifiedir (Şekil 14.31). *ENAM*, *AMEL*, *DLX3* ve *P63* gibi birkaç gendeki mutasyonların, izole ya da sendromik amelogenesis imperfektaya neden olduğu bilinmektedir.

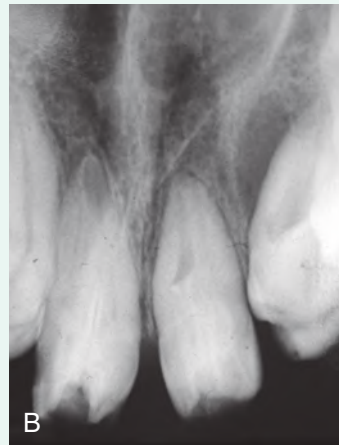
Dental Florozis

Diş oluşumu sırasında aşırı flor tüketimi, enamelde beyaz noktalar veya çizgilerden enamel hipoplazisine kadar değişen aralıklarda **enamel florozisine** neden olabilir (Şekil 14.32). Florlu enameilin beyaz opak görünümüne, hipomineralize bir enamel alt yüzeyi neden olur. Enameldeki değişiklikler, dişler oluşurken hücre-matriks etkileşimleri ile ilişkilidir. Enamel olgunlaşmasının erken bir döneminde, florlu enameilin enamel matriksindeki amelogenin miktarı çok yüksektir, bu nedenle enamel olgunlaştıkça amelogeninin proteinazlar tarafından ortadan kaldırılması gerekir. Bu daha sonra enameilin anormal mineralizasyonuna neden olur.

Araştırmacılar dental florozis duyarlılığı için bir genetik komponent göstermişlerdir. Bu, bazı insanların enamel florozisine diğerlerinden daha yatkın olduğu anlamına gelir. Aşırı florür tüketen bazı kişilerde iskelet florozisi olabilir, ancak floroze kemik yaşamın



Şekil 14.28. (A) ve (B) Ekman-Westborg-Julin sendromlu Taylandlı bir hastada son derece büyük dişler. (A)'da kürek şeklindeki kesicilere dikkat ediniz. (Chiang Mai Üniversitesi, Tayland'dan Dr. P. Kantaputra'nın izniyle.)



Şekil 14.29. (A) 7 yaşında molarize maksiller sağ kalıcı kesici diş. (B) 10 yaşında molarize maksiller merkezi kesicilerin radyografisi. (Chiang Mai Üniversitesi, Tayland'dan Dr. P. Kantaputra'nın izniyle.)

KLİNİKLE İLİŞKİ 14.3 FARINKS VE FARİNGEAL YAYLARDAKİ ANOMALİLER VE SENDROMLAR—devamı

14



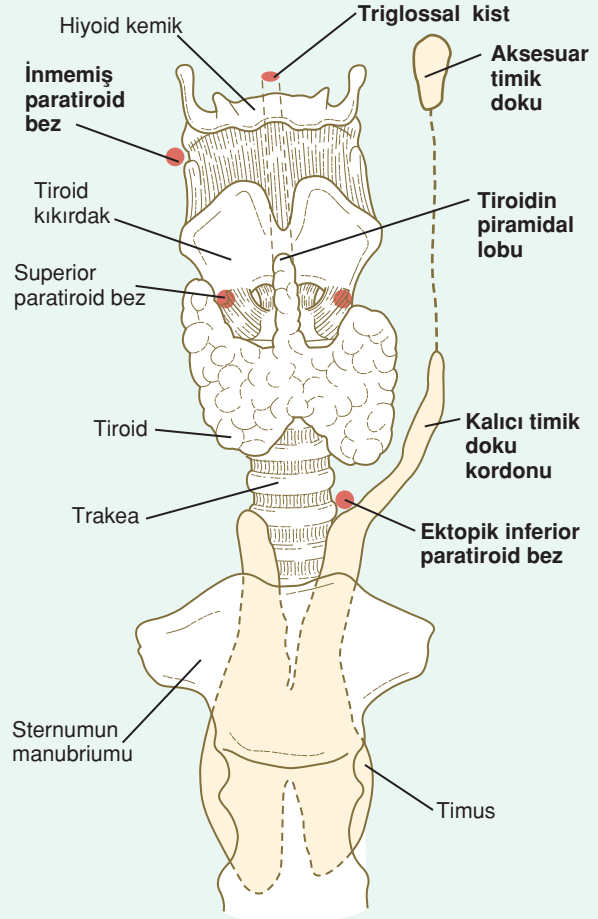
Şekil 14.48. Çatlamış dil (furrowed tongue). (Robert J: Gorlin Koleksiyonu, Oral ve Maksillofasiyal Patoloji Bölümü, Minnesota Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden Dr. Ioannis Koutlas'ın izniyle).

Ektopik Paratiroid ya da Timus Dokusu

Embriyogenezin erken dönemlerindeki yoğun göçleri nedeniyle, paratiroid bezler ve timus bezinin komponentleri sıklıkla anormal bölgelerde bulunur (Şekil 14.49). Bu yer değişikliği tipik olarak fonksiyonel anormalliklerle birliktelik göstermez, ancak ektopik doku ya da fazla sayıda paratiroid bezleri olasılığı cerrah için önemlidir.

DiGeorge's Sendromu

DiGeorge's sendromu bir kranial nöral krista eksikliğidir ve immünolojik defektler ve hipoparatiroidizm ile ortaya çıkar (bakınız Klinikle İlişki 12.1). Altta yatan patolojik durum timus ve paratiroid bezlerinin farklanma yetersizliğidir. Birlikte görülen anomaliler, birinci yay yapılarındaki malformasyonlar ve önemli bir kranial nöral krista katkısı içeren kalbin çıkış yolunun defektleridir. *Hoxa3* mutant farelerde, insanlardaki DiGeorge's sendromunun birçok özelliği görülür.



Şekil 14.49. Anormal konumlu faringeal bezlerin veya bez bölümlerinin bulunabileceği lokalizasyonlar.

tör öncül hücreler, tat papillasını oluşturmak üzere çevredeki epitelyal ve mezenkimal hücreleri indükleyen sinyal merkezleri olarak görev yapabilirler.

Bir kez oluştuktan sonra, tat tomurcukları devamlılıklarını sağlamak üzere güçlü bir şekilde innervasyona bağımlı hale gelirler. Fetusun tat alabildiğine dair dikkate değer kanıtlar vardır ve fetüsün intra-amniyotik çevreyi izlemek için tat fonksiyonunu kullandığı öne sürülmüştür. Embriyogenezin çoğu zamanında, yumuşak damakta ve dilde tat tomurcukları bulunur.

Klinikle İlişki 14.3 farinks ve faringeal yayları içeren anomalileri ve sendromları sunar.

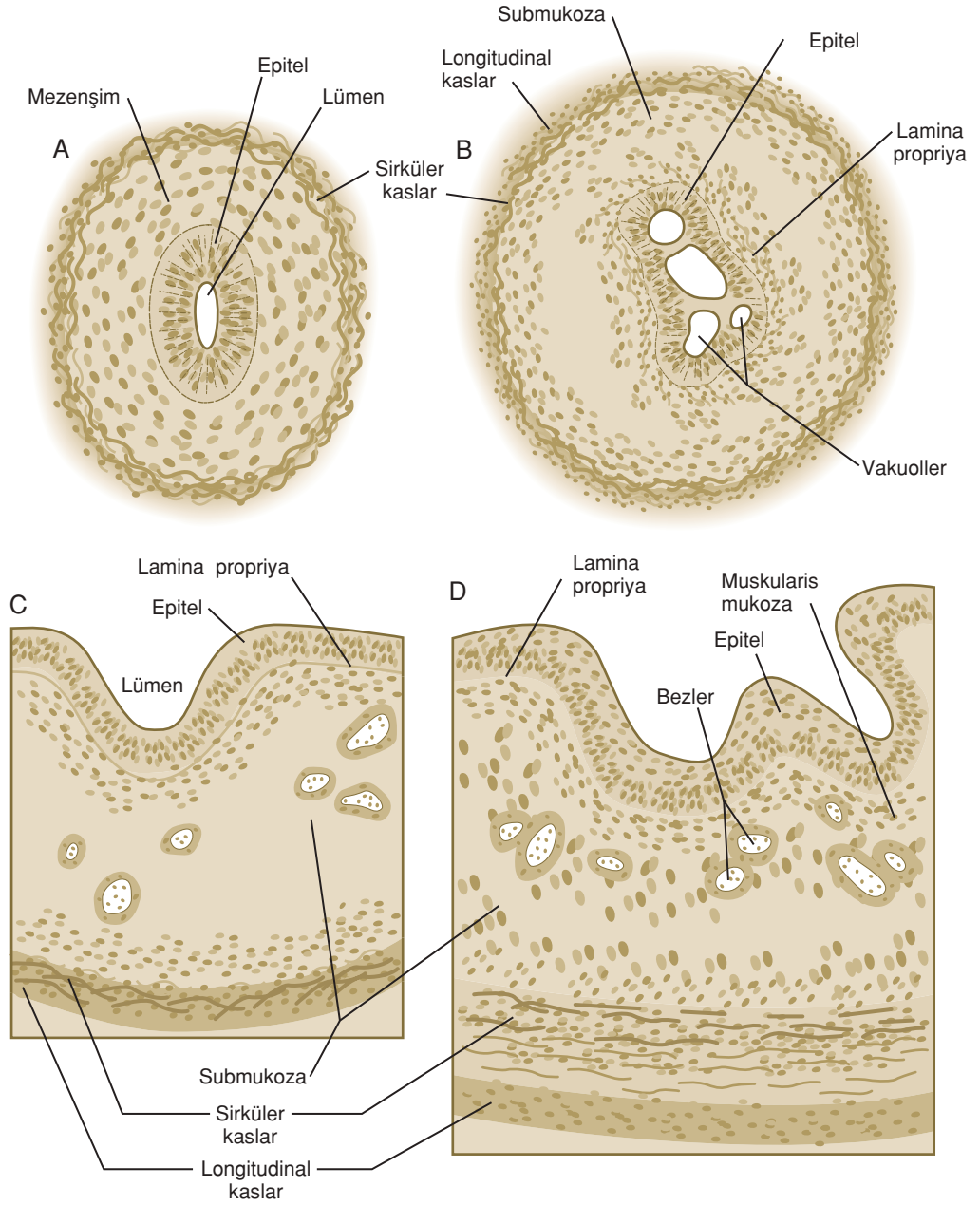
KLİNİK SENARYO

Gergin görünen 23 yaşında bir kadın doktoruna çok sıcak hissettiğinden, çok kilo kaybettiğinden, ve önceye göre daha fazla terlediğinden şikayet ediyor. Fizik muayenesinde, cildinin sıcak ve ince dokulu olduğu, parmaklarında ince bir tremor olduğu, ve gözlerinin hafifçe dışarı çıkık olduğu görülüyor. Tanı sürecinin bir parçası olarak, hastaya bir doz radyoaktif iyot veriliyor, ardından iyodu lokalize etmek için tarama yapılıyor. Tarama, radyoaktif iyodun büyük kısmının dilin tabanındaki küçük bir doku kitlesinde lokalize olduğunu gösteriyor. Doku kitlesinde neoplastik bir büyüme tanısı konuluyor, fakat kitlenin lokalizasyonu konjenital bir malformasyona bağlanıyor.

Neoplastik büyümenin lokalizasyonunun embriyolojik temelini açıklayınız.

ÖZET

- Erken kraniyofasiyal bölge nöral tüpün rostral kısımlarından, notokorddan ve çift halde bulunan bir seri aortik yay tarafından sarılan farinksten gelişir. Aortik yaylar ve üzerindeki ektoderm arasında, nöral krista kökenli ve mezodermal kökenli büyük mezenkim kitleleri bulunur. Bu bileşenlerin bazıları, anatomik segmentasyonun veya gen ekspresyonunun segmental paternlerinin kanıtlarını gösterir.
- Nöral krista hücrelerinin segmental gruplarının yoğun göçleri, yüz bölgesinin çoğunun mezenkimini oluşturur. Kraniofasiyal bölgenin kas sistemi, somitomerik mezodermden veya oksipital somitlerden köken alır. Yüzün kas sisteminin bağ dokusu bileşeni nöral krista kaynaklıdır.
- Faringeal (brankial) bölge, endodermal olarak sıralanmış faringeal cepler ve ektodermal olarak sıralanmış faringeal yarıklar arasında, bir çift mezenkimal faringeal yaylar etrafında organize edilmiştir.
- Yüz ve alt çene, tek olan frontonazal çıkıntıdan ve çift olan nazomedial, maksiller ve mandibuler çıkıntılardan köken alır. Farklanarak büyüme ve füzyon yoluyla, nazomedial çıkıntılar üst çeneyi ve dudağı oluşturur ve frontonazal çıkıntı yüzün üst kısmını meydana getirir. Genişleyen mandibuler çıkıntılar, alt çeneyi ve dudağı oluşturmak üzere birleşirler. Nazolateral ve maksiller çıkıntılar arasındaki bir nazolakrimal yarık, en nihayetinde orbita (göz) ile burun boşluğunu



Şekil 15.5. Özofagusun histogenezindeki evreler.
(A) 7. hafta. (B) 8. hafta.
(C) 12. hafta. (D) 34. hafta.

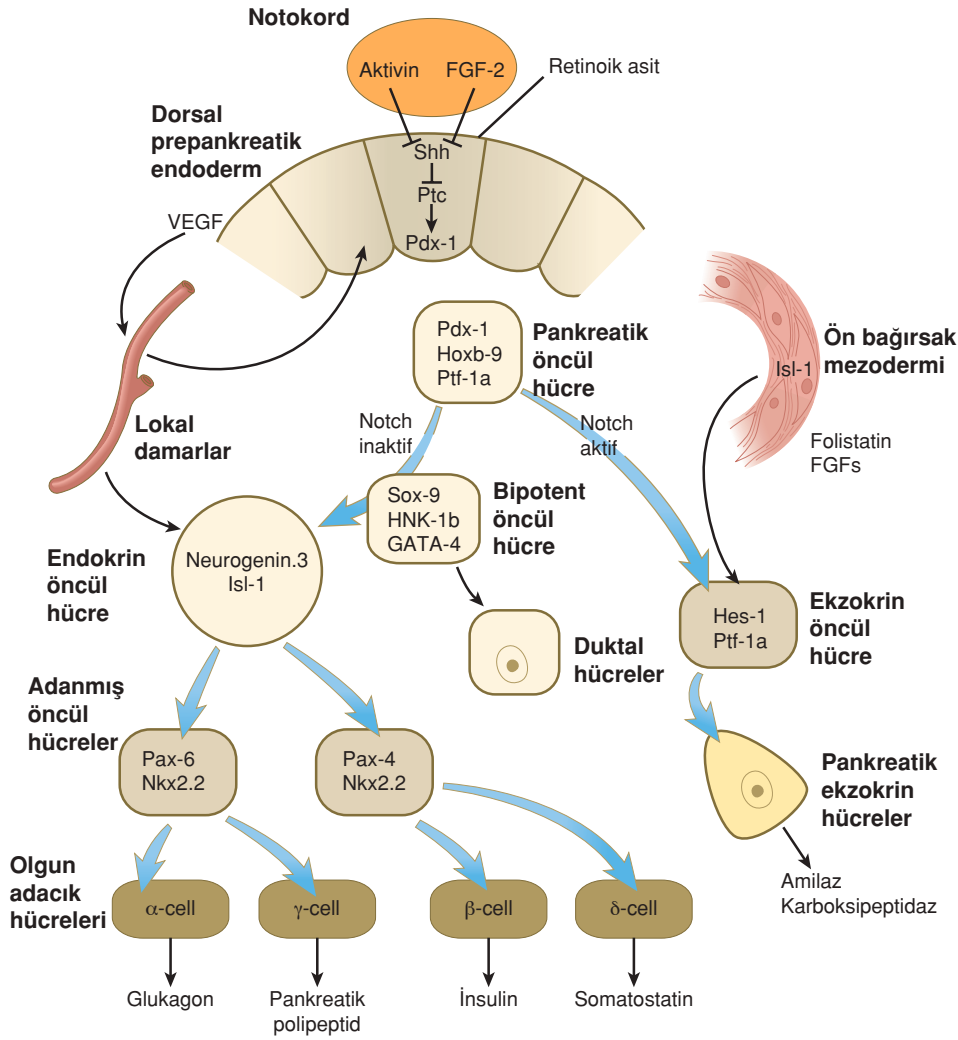
Özofagusun enine kesitsel yapısı, bağırsağın geri kalanına benzer şekilde, farklı katmanlar halinde düzenlenmiştir. En içteki tabaka (**mukoza**), endodermden köken alan epitelden oluşurken, bunun altındaki **lamina propriya** olarak adlandırılan bağ dokusu katman muskularis mukoza tabakasının üzerinde bulunur (Şekil 15.5C ve D). Kalın bir gevşek bağ dokusu tabakası (**submukoza**) mukozayı dış kas tabakalarından (genellikle yemek borusunun üst kısmı hariç düz kas yapısındadır) ayırır. Bu radyal organizasyon, reseptörü olan **patched** üzerinden etki eden **shh**'ün epitelyal ekspresyonu ve **BMP-4** tarafından düzenlenir. Shh, özofagusun submukoza tabakasında düz kas oluşumunu engeller. Endodermal shh kaynağından uzakta, düz kas bağırsağın dış duvarında farklılaşabilir. Mukozanın gelişen düz kas tabakasının (muskularis mukoza) bu engelleyici etkiden nasıl kurtulduğu da belirsizdir. Bağırsak mezenşimi, epitelin (shh üreten) yokluğunda kendiliğinden düz kasa dönüşebilir. İnsanlarda muskularis mukoza, dış kas katmanlarından önemli ölçü-

de daha sonra farklılaştığı için, o zamana kadar shh'nin inhibe edici seviyesinin azalması olasıdır.

Midenin Oluşumu

Midenin ön bağırsak içindeki oluşumu, ilk olarak, gelecekteki mide bölgesinde Wnt sinyalinin posterior bölge belirleyici etkilerini inhibe eden **Hoxa-5** ve **Barx-1** transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile belirlenir. Bunu, mide mezoderminde üretilen **FGF-10**'ün posteriordan anterior bölgeye doğru gittikçe azalan gradiyentinin, mide epitelinin glandüler karakterinde bölgesel farklılaşma sürecini başlattığı ikinci bir spesifikasyon aşaması takip eder.

Sindirim sisteminin oluşumunun çok erken dönemlerinde, **mide**, yetişkin midesine oldukça benzer şekle sahip genişlemiş bir bölge olarak tanınabilir (Şekil 15.3). Erken mide, **dorsal me-zogastrium** adı verilen dorsal mezenterin bir kısmı tarafından dorsal vücut duvarına asılıdır. Ventral vücut duvarına, geliş-



Şekil 15.24. Pankreasın endokrin ve ekzokrin bileşenlerinin farklılaşmasının altında yatan moleküler olaylar. FGF, fibroblast büyüme faktörü; Shh, sonik hedgehog; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü.

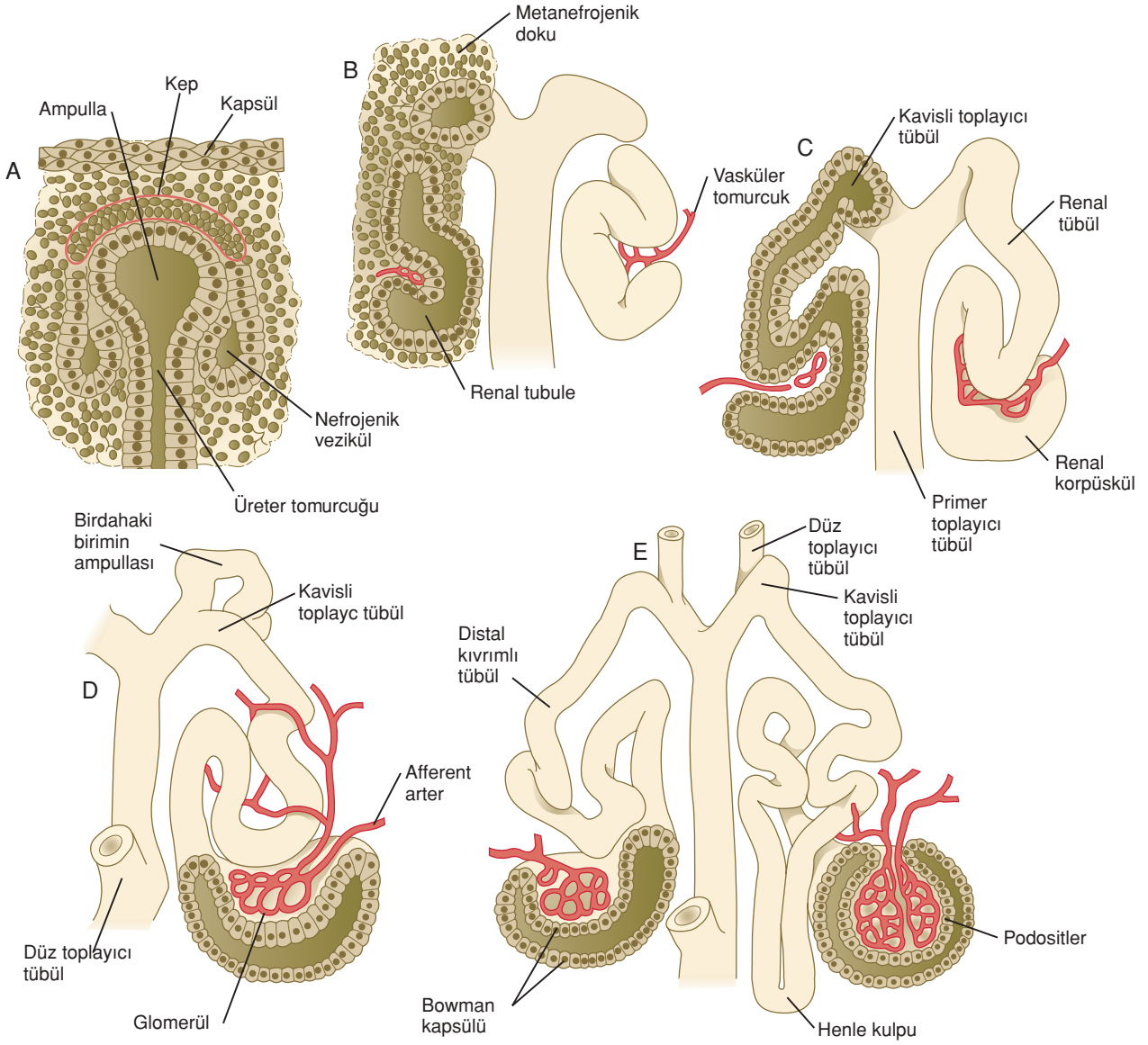
dodermal öncü hücrelerin esas maddeden zengin bazal membran materyaliyle karşılaşması durumunda mezenşim yokluğunda da boşaltım kanallarını oluşabileceğini göstermiştir.

Asinüslerin farklılaşması için mezenşimin varlığı gerekli olsa da mezenşimin pankreas kökenli olması gerekmez. İn vitro olarak, tükürük bezi mezodermiyle kombine pankreatik endoderm, pankreas mezenşimine maruz kaldığında olduğundan daha iyi farklılaşır. Bu bulgu, pankreasa ilişkin olarak, mezenşimin indüktif etkisinin yol gösterici olmaktan çok izin verici olduğunu göstermektedir.

Asinüslerin farklılaşması üç evreye ayrılır (Şekil 15.25). **Pre-diferansiye evre** olarak adlandırılan birinci evre, pankreasın primordiumu şekillenirken ortaya çıkar. Neredeyse saptanamayacak düzeyde sindirim enzimi aktivitesi sergileyen pankreas ekzokrin progenitör hücre popülasyonu oluşturulur. Pankreas tomurcukları dışı doğru büyümeye başlarken, epitel ikinci aşama olan **protodiferansiye evreye** geçiş yapar. Bu evrede, ekzokrin hücreler, sonuçta üretecekleri birçok hidrolitik enzimi düşük seviyelerde sentezler. Esas büyüme döneminden sonra, pankreas asiner hücreleri üçüncü evre olan, **farklılaşmış evreye** ulaşmadan önce başka bir dönüşümden geçer. Bu zamana kadar, bu hücreler ayrıntılı bir protein sentezleme aparatı edinmişlerdir ve polipeptit sindirim enzimlerinin inaktif formları sitoplazmada **zimojen granüller** olarak depolanır. Fetal adrenal korteksten

gelen glukokortikoid hormonlar, bazı sindirim enzimlerinin üretimini uyarır.

Langerhans adacıklarının gelişimi, asinüslerinkinden farklı bir yol izler. Langerhans adacıkları, asinüs hücre gelişiminin ikinci (protodiferansiye) aşamasında asinüs epitel hücrelerinden ayrılan epitel hücre gruplarından oluşur. Notch sisteminin aktivasyonunu içermeyen, ancak lokal damar sisteminden sinyaller gerektiren bir yolda, bipotansiyel bir öncü hücre, bir endokrin hücre veya bir duktal hücre olma potansiyeline sahiptir (bakınız Şekil 15.24). **Endokrin progenitör hücreler** olarak endokrin soyuna giren bu hücreler, **nörogenin-3** ve **Isl-1** transkripsiyon faktörlerini eksprese eder. Endokrin progenitör hücrelerden, her biri farklı bir Pax geninin ekspresyonu ile karakterize edilen iki tip soy hücre (**adanmış öncü hücreler**) ortaya çıkar. 8 ila 9. haftada farklılaşan bir tip, **glukagon** ve **pankreatik polipeptid** üreten α ve γ hücrelerini oluşturur. Daha sonra farklılaşan diğer tip, **insülin** ve **somatostatin** üreten β ve δ hücrelerini meydana getirir. Pankreatik farklılaşmanın ikinci aşaması sırasında (protodiferansiye evre), glukagon sentezi seviyeleri, insülin seviyelerini önemli ölçüde aşmaktadır. Pankreas gelişiminin üçüncü fazında, çoğu adacık hücrelerinin sitoplazmasında salgı granülleri belirgindir. Gebeliğin beşinci ayının sonunda fetal dolaşımda insülin ve glukagon bulunur. Adacık hücrelerinin düzgün çalışması için otonom innervasyon da gereklidir. Adacıkların inner-



Şekil 16.5. (A) ila (E) Metanefrik tübül gelişiminin aşamaları.

Tübüler primordiyumdaki podosit dönüşen öncüllerin hemen altında bir yarı oluşumu bu epitel dönüşümünün bir sonucudur (bakınız Şekil 16.5B ve 16.6B). Olgunlaşmamış podositler tarafından salgılanan **VEGF** (vasküler endotel büyüme faktörü) uyarılan (bakınız Şekil 16.5E), vasküler endotel hücrelerinin öncülleri glomerülü oluşturmak üzere bu yarıklara doğru gelişir. Endotel hücreleri dorsal aorttan gelen dallara bağlanır ve kompleks bir döngüsel yapı oluşur. Bu yapı renal glomerül haline gelir. Glomerüller endotel hücreleri ve onlara bitişik podosit epitel arasında kalın bir bazal membran oluşur. Bu bazal membran daha sonra böbrek filtrasyon aparatının önemli bir bileşeni olarak hizmet verir.

Nefronun glomerüler aparatı şekillendikçe, virgül şeklindeki tübüler primordiyumda başka bir yarı oluşur ve böylece S şeklinde bir yapıya dönüşür (Şekil 16.5C). Tübül primordiyumunun geri kalanındaki hücreler de renal tübüllerin geri kalanını oluşturmak için epitele dönüşürler. Bu dönüşüm, farklılaşan epitel hücrelerin polirizasyonunu içerir. Bu hücrelerin bazal yüzeyi boyunca hücre dışı matrikste laminin birikmesi ve hücrelerin yan sınırlarındaki integral membran glikoprotein **E-cadhe-**

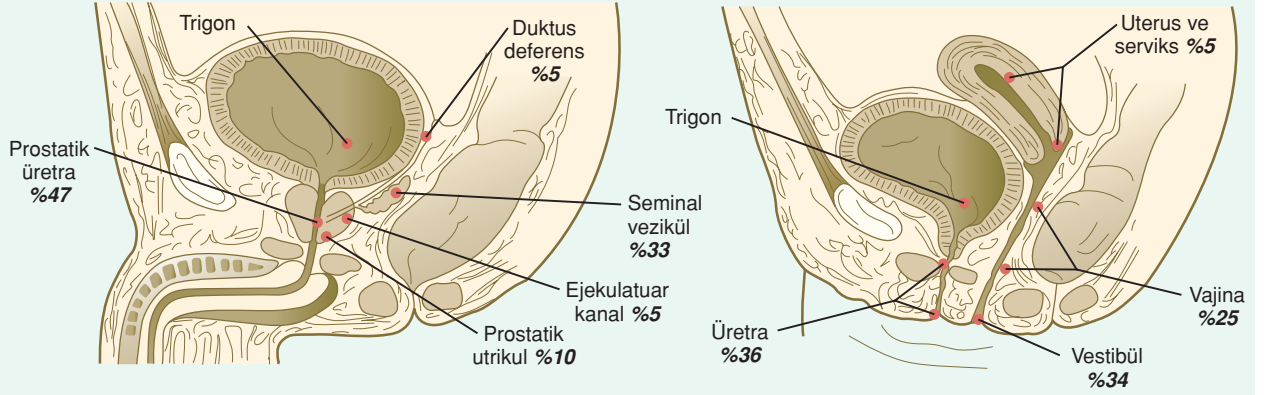
rin konsantrasyonu ile ilişkilidir (Şekil 16.8). Farklılaşan tübül S şeklini alırken, uzunluğu boyunca farklı gen ekspresyonları görülür. Günümüzde **Lhx-1** ekspresyonu ve aşağı regüle olan **Delta/Notch** sistemi proksimal kıvrıntılı tübül oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. (Şekil 16.6A). Tübüllerin diğer ucunda (gelecekteki distal kıvrıntılı tübül), **Wnt-4** ve **E-cadherin**, ortada (gelecekteki proksimal kıvrıntılı tübülün oluşacağı) ise, **K-cadherin** belirgin bir hücresel belirteçtir. Tübüller arasında çoğu indüklenmemiş mezenkimal hücreler apoptozise uğrar.

Renal tübül farklılaşması glomerülden proksimal ve daha sonra distal kıvrıntılı tübüle doğru ilerler. Nefron farklılaşması sırasında, tübülün bir kısmı, **Henle kulpu** olarak böbreğin medullasına uzanan uzun bir saç tokası halkasına dönüşür. Farklılaştıkça, tübüler epitel hücrelerinde olgun böbreğin moleküler özellikleri gelişir (örneğin, fırçamsı kenar antijenleri veya Tamm-Horsfall glikoproteini [bakınız Şekil 16.7]). Farklılaşmanın başlarında, distal tübüllerin uçları üreter tomurcuk sisteminin terminal uçlarına (**toplayıcı kanalları**) bağlanır.

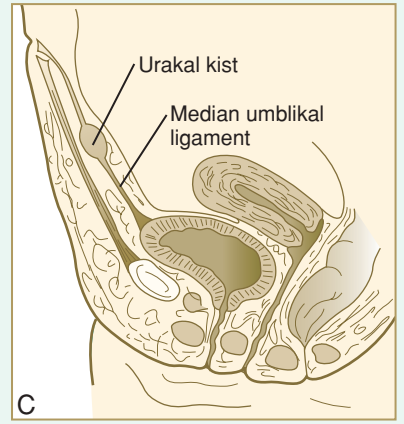
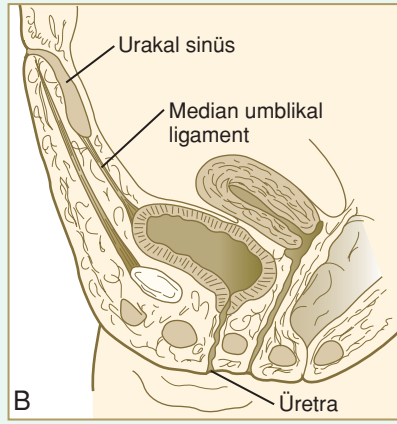
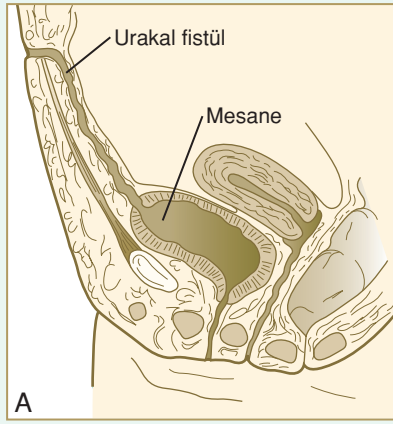
Böbreğin büyümesi, perifer bölgesinde yaklaşık 15 ardışık nefron jenerasyonun oluşumunu içerir. Periferel bölgenin en

KLİNİKLE İLİŞKİ 16.1 ÜRİNER SİSTEMİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ—devamı

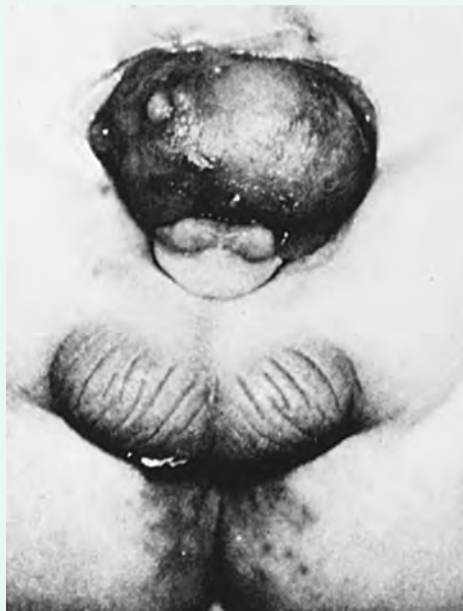
16



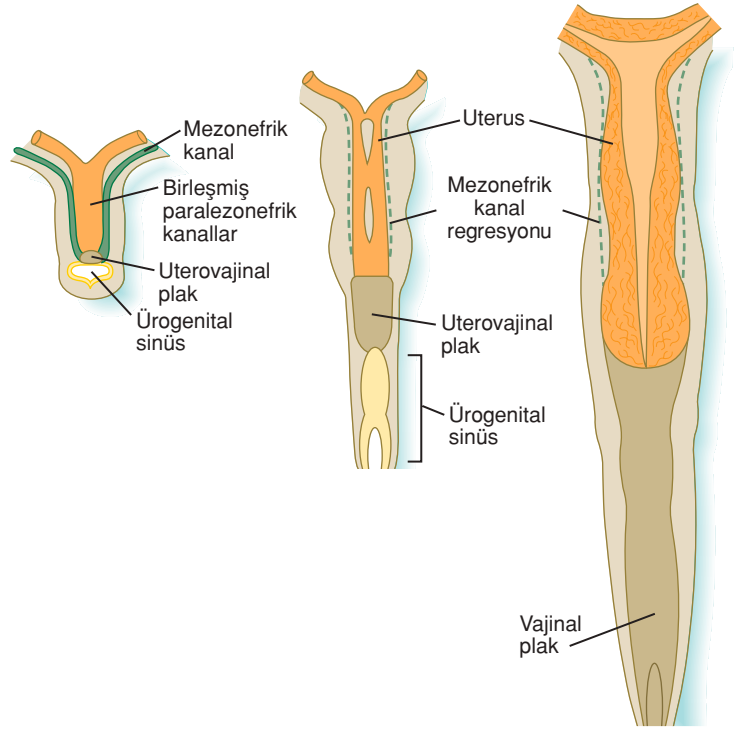
Şekil 16.20. Ektopik üreter açıklıklarının yaygın bölgeleri. (Gray SW, Skandalakis JE'den uyarlanmıştır. Embriyoloji Cerrahlar için. Philadelphia: Saunders; 1972.)



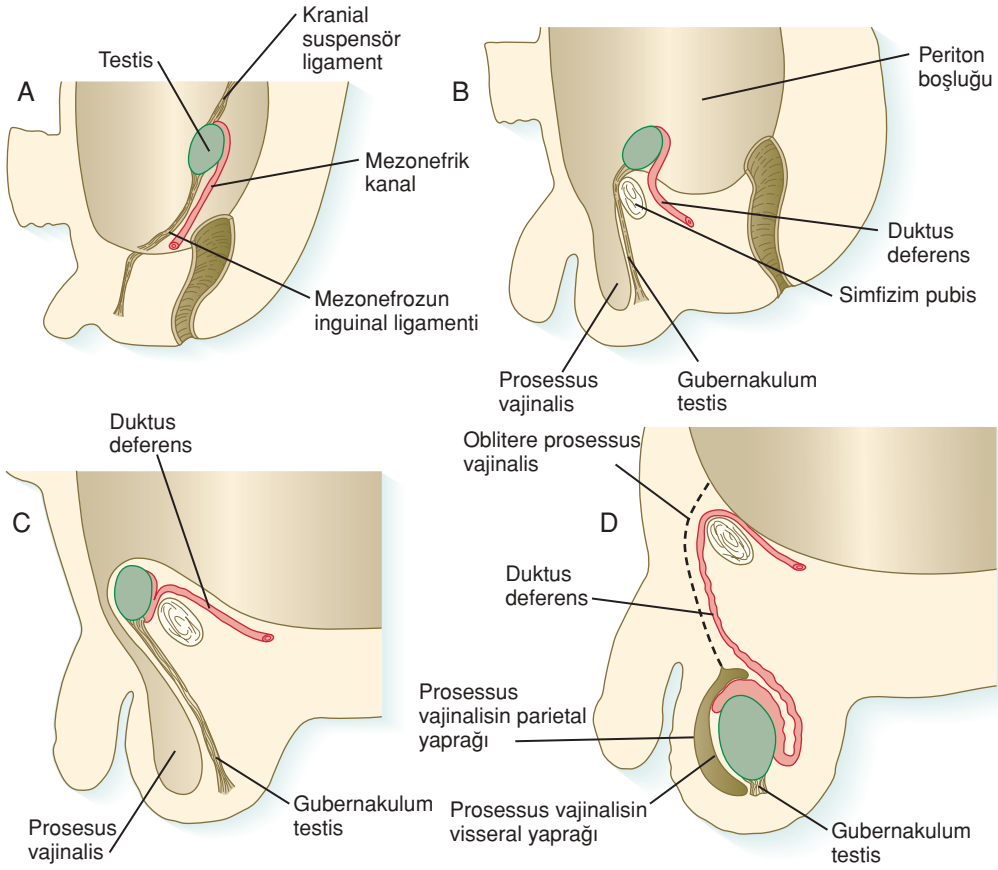
Şekil 16.21. Urakus anomalileri. (A) Urakal fistül. (B) Urakal sinüs. (C) Urakal kist.



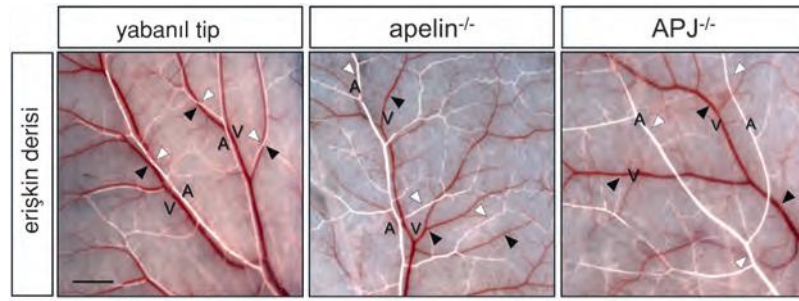
Şekil 16.22. Erkek bir bebekte alt karın duvarındaki bir defekt postriyor duvarının alt karın duvarındaki bir çıkıntısını gösterir. Açık mesanenin tabanında, dorsal yüzeyinde açık bir üretra (görülmemen) ile anormal, kısmen bifid bir penis bulunur. Geniş, sık bir skrotum penisten ayrılır. (Crowley LV'den. Klinik Embriyolojiye Giriş. St. Louis: Mosby; 1974.)



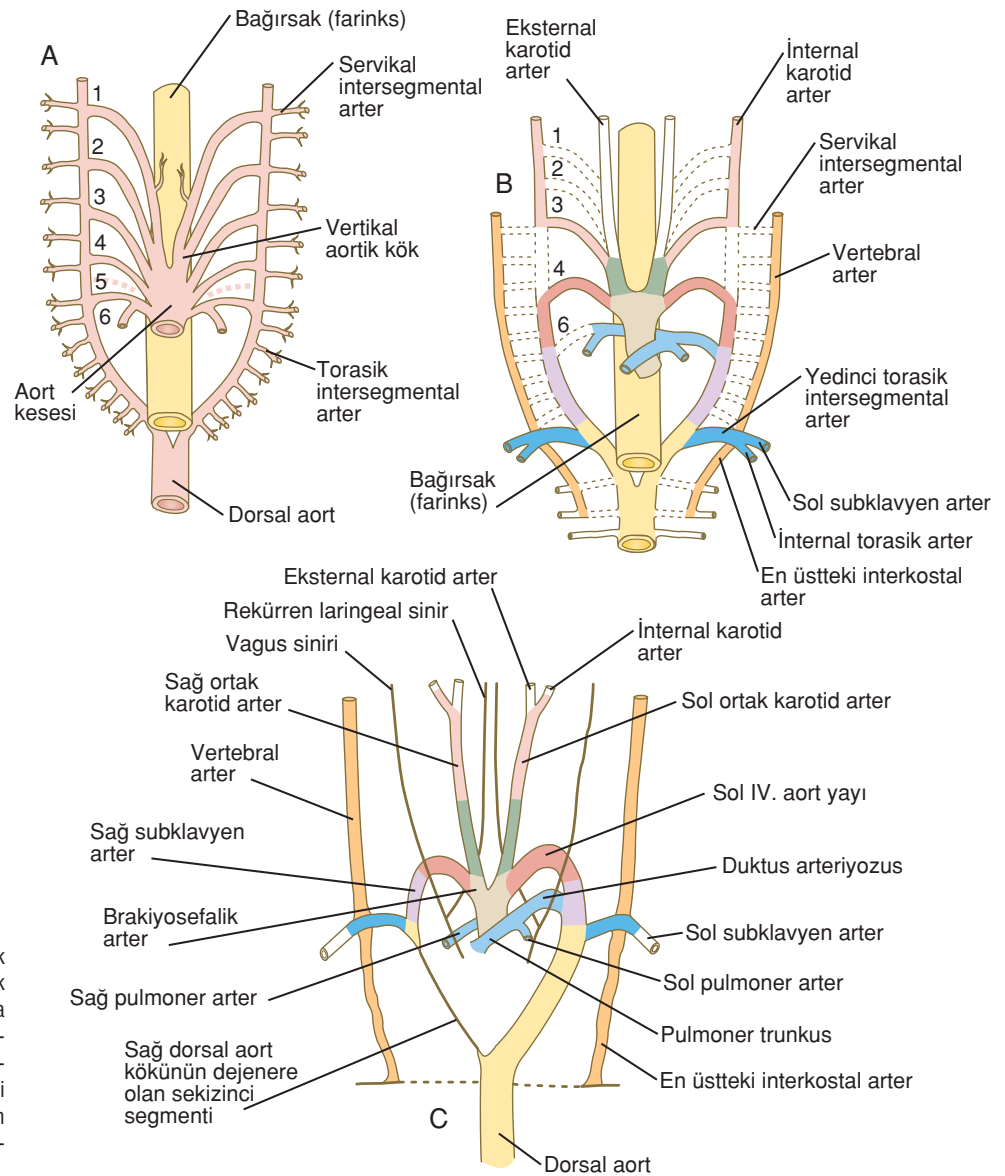
Şekil 16.37. Uterus ve vajinanın gelişimi. Birleşmiş müllerian kanallar ve ürogenital sinüs arasındaki temas, uterovajinal plakayı oluşturmak için endoderm bileşkesinin proliferasyonunu uyarır. Plakanın daha sonra kanalizasyonu, plakanın lümenini oluşturur.



Şekil 16.38. Erkek fetüste testisin inişi. (A) İkinci ayda. (B) Üçüncü ay içinde. (C) yedinci ayda (D) termde.



Şekil 17.10. Farelerin derisindeki kan damarları. Yabanıl tip ve apelin[−] farelerde venler arterlere çok yakın ve paralel yerleşimlidir, oysa APJ[−] mutantlarında birbirlerinden tamamen bağımsız yollar izlerler. ("Kidoya H, et al. *Dev Cell* 2015;33:247–259."den alınmıştır.)

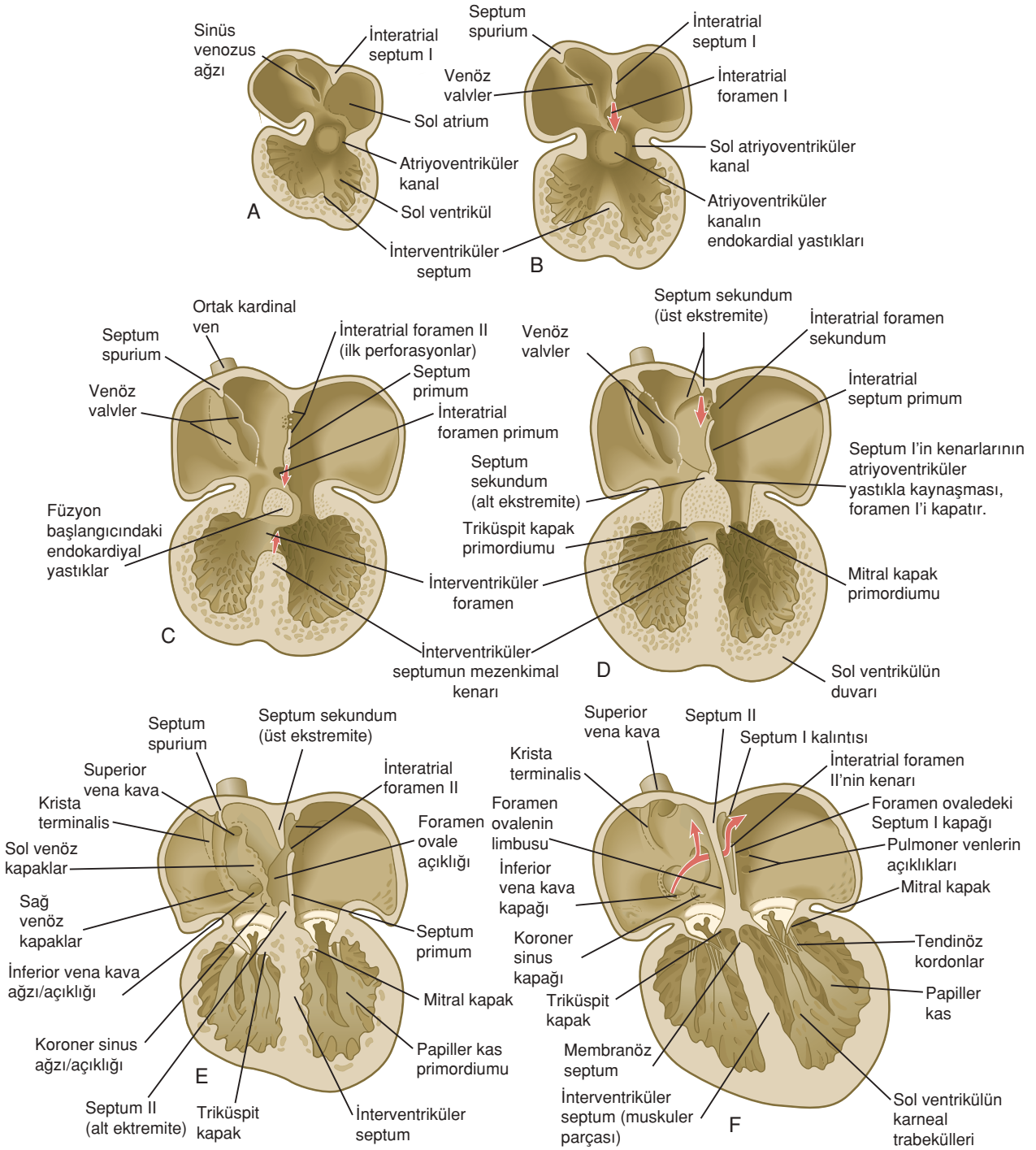


Şekil 17.11. (A) Embriyonik aort yayı sisteminin şematik gösterimi. (B) ve (C) İnsanlarda aort yayı sisteminin dönüşümünde sonraki evreler. Sağ dördüncü ve sol altıncı yay ile ilişkili olarak rekürren larineal sinirin pozisyonlanması da (C)'de gösterilmiştir.

kan akımından bu şant sayesinde korunurlar. Sağ tarafta pulmoner yayın distal segmenti gerileyerek yok olur. Proksimal segment ise, pulmoner trunkusun dalı olarak sağ pulmoner arterin tabanını oluşturur.

Pulmoner yay derivelere asimetrisi, vagus sinirinin (X. kranial sinir) dalları olan sağ ve sol rekürren laringeal sinirlerin

seyirleri arasındaki farkı da açıklar. Larinksı besleyen bu sinirler, pulmoner yayların etrafında kıvrılır. Kalp servikal bölgeden torasik kaviteye inerken, her rekürren laringeal sinirin vagusdan ayrılma noktası da buna uygun olarak hareket eder. Sol tarafta sinir, fetal dönem boyunca varlığını sürdüren duktus arteriyozus ile ilişkili olarak (bakınız Şekil 17.11C) torasik kaviteye



Şekil 17.27. (A)-(F) Kalbin iç bölmenmesindeki evreler. ("Patten BM. *Human Embryology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1968."den alınmıştır.)

Sinüs Venozusun Yeniden Konumlanması ve Sağ Atriuma Venöz Akım

Kalbin düz tübüler evresi sırasında sinüs venozus, vücudun ana venlerinin boşaldığı bilateral simetrik bir odacıktır (bakınız Şekil 17.18). Kalp kıvrılırken ve interatriyal septumlar oluşurken, sinüs venozusun girişi tamamen sağ atriuma kayar (bakınız Şekil

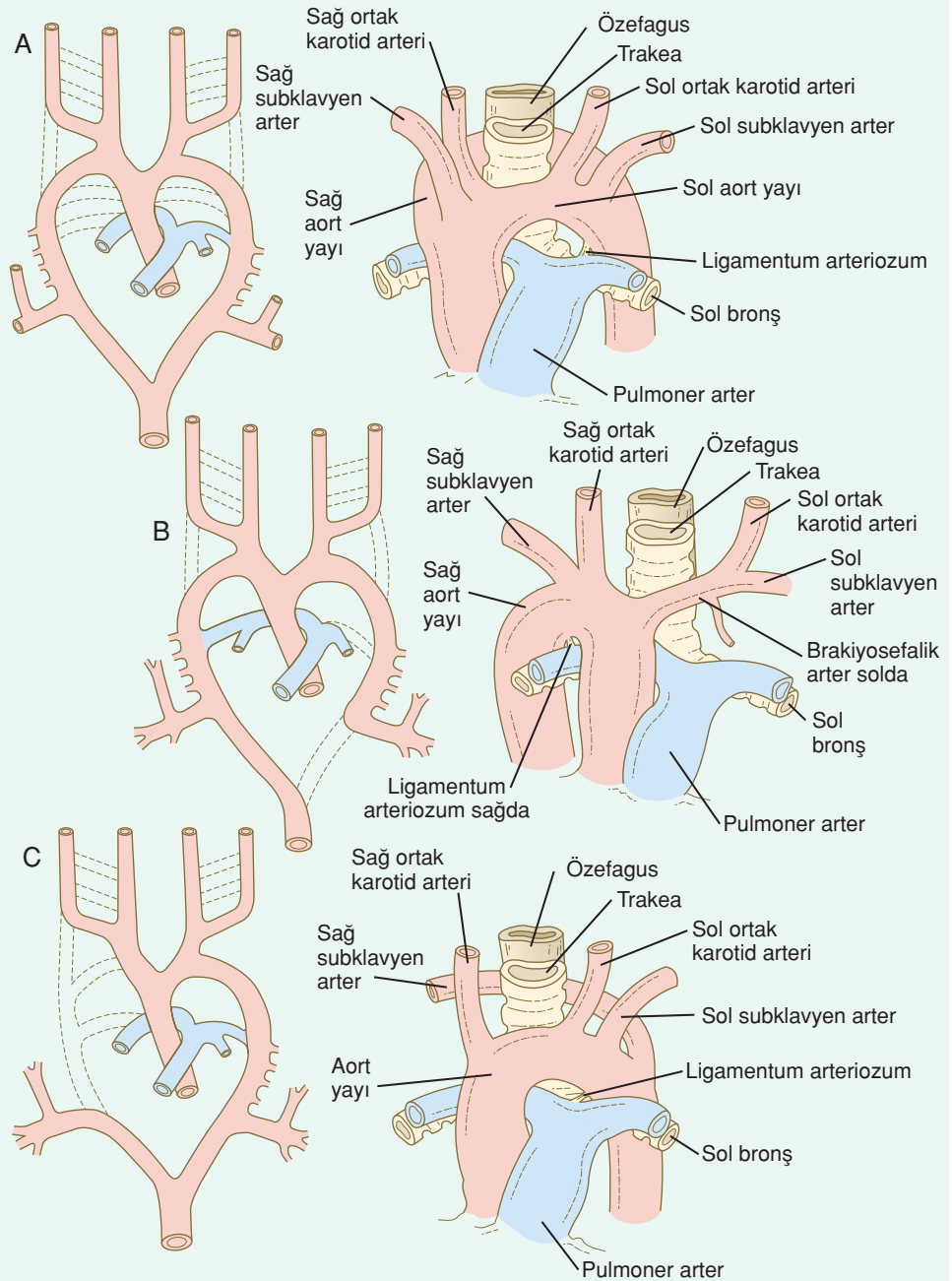
17.24 ve 17.27). Bunlar gerçekleşirken sinüs venozusun sağ boy-nuzu giderek sağ atrium duvarına katılır, böylece çok küçülmüş sol boynuz olan **koroner sinüs** (koroner damarların ortak dre-naj kanalıdır) doğrudan sağ atriuma açılır (bakınız Şekil 17.19). Ayrıca sağ atriumda, superior ve inferior vena kava girişlerinin çevresinde kapakçık-benzeri doku flepleri (**valvulae venosae: venöz kapakçıklar**) oluşur. Açıklığın yönü ve kan basıncı nede-

KLİNİKLE İLİŞKİ 17.2 KAN DAMARLARININ MALFORMASYONLARI

Karmaşık ve yoğun bir ağ içinde tek bir vasküler kanalın geliştiği oluşum biçimleri nedeniyle kan damarlarında (özellikle venlerde), normalden daha çok varyasyon söz konusudur. Disseksiyon laboratuvarlarında saptanan birçok varyasyon olmakla birlikte, genellikle fonksiyonel öneme sahip değildir. Hayvan deneyleri ile, nöral kristadaki bozuklukların majör arterlerdeki belirli anomalilerin oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Kardiyak nöral kristanın kuş embriyolarında erken dönemde çıkarılması ile, karotid arterler ve aort yayı ile ilişkili malformasyonlar ortaya çıkmıştır. Büyük damarlardaki malformasyonlar ciddi semptomlara neden olabilir ve cerrahi sırasında önemli olabilirler.

Çift Aortik Yay

Nadiren sağ dorsal aort yayının bir segmenti, sağ subklavyen arterin çıkışı ile sol aort yayının birleşme noktası arasında dejenere olmak yerine varlığını sürdürür. Bu durum trakea ve özefagusu tamamen çevreleyen bir vasküler halka oluşumuna neden olur (Şekil 17.47A ve 17.48). Çift aortik yay varlığı, bebeklerde beslenme sırasında **dispne**ye (solunum güçlüğü) neden olabilir. Bu olgu yaşamın erken döneminde asemptomatik olsa bile, daha sonra trakea ve özefagus boyutlarının artması ile orantılı olarak halkanın çapı daralır ve ilerleyen yıllarda semptomlara neden olur.



Şekil 17.47. Aort yayı anomalileri. *Solda*, Embriyonik damarların konfigürasyonu. *Sağda*, Postnatal görünüm. (A) Çift aortik yay. (B) Sağ aortik yay. (C) Aort yayından çıkan sağ subklavyen arter.

liktedir. Doğumdan kısa bir süre sonra, fetal böbreküstü korteksi hızlıca involüt olur (bakınız. Şekil 18.10). Doğumdan sonraki 1 ay içerisinde her bir bezin ağırlığı %50 oranında azalır ve fetal korteksin hacmi toplam böbreküstü bez hacminin %70'inden yaklaşık %3'üne düşer. Bir yaşa gelindiğinde, her bez sadece 1 gr ağırlığındadır. Yetişkinliğe kadar böbreküstü bezlerin kütlesi, geç fetusta olan kütlesine kadar geri dönmez.

KUTU 18.2 Fetal Kortizolün Etkilediği Olgunlaşma Süreçleri

1. Ana hematopoietik bölgenin kemik iliğine doğru kayması
2. Glikojenin karaciğer tarafından depolanması
3. Bağırsak emici hücrelerin nihai sindirim enzimatik farklılaşması
4. Akciğerde sürfaktan sentezinin uyarılması
5. Doğurmaya katılım

Fetal endokrinoloji, birçok hormonu sentezleyebilen ve salılabilen, diğer bezlerden salınan hormonları aktif formlara dönüştürebilen ve potansiyel olarak anne dolaşımı ile diğer hormonları değiş tokuş edebilen plasentanın varlığı ile komplikedir. Altı ila 7. haftada, plaseenta tarafından hormon üretimi (örneğin, progesteron), yumurtalıklar alınsa bile hamileliği sürdürmek için yeterlidir.

Üretilen en erken plasental hormonlardan biri insan **koryonik gonadotropindir (HCG)** (bakınız. Bölüm 7). HCG'nin bir sonraki işlevi, plaseenta tarafından steroidogenezi uyarmaktır. Plasentanin sinsityotrofoblastı tarafından HCG sentezi, sitotrofoblast hücreleri tarafından **gonadotropin salgılayan hormon** üretimi ile düzenlenir. Bu hormonun plaseenta tarafından sentezi, hipotalamus tarafından normal üretiminin yerini alır ve muhtemelen, hipotalamus tarafından gerçekleştirilebilecek olandan daha erken ve daha yerel HCG kontrolüne izin veren bir adaptasyondur.

Klinikle İlişki 18.1, fetusta klinik araştırma ve uygulamaları tartışır.

KLİNİKLE İLİŞKİ 18.1 FETUSTA KLİNİK ARAŞTIRMA VE UYGULAMALAR

Güncel görüntüleme ve tanı teknikleri, canlı fetusların incelenmesinde bir devrim yarattı. Birçok doğumsal malformasyon, rahim içinde doğrulukla teşhis edilebilir. Cerrah, bu bilgilere dayanarak, bebeklerde veya daha büyük çocuklarda geleneksel cerrahiden çok daha verimli bir şekilde fetal cerrahi yoluyla bazı doğumsal malformasyonları tedavi edebilir.

Fetal Tanı Yöntemleri

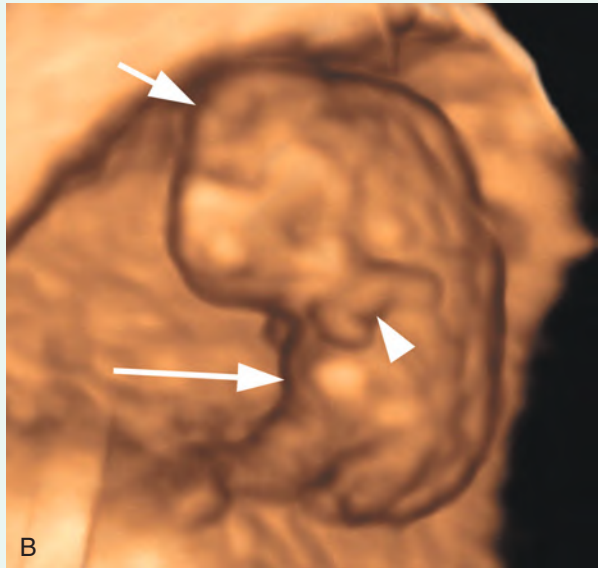
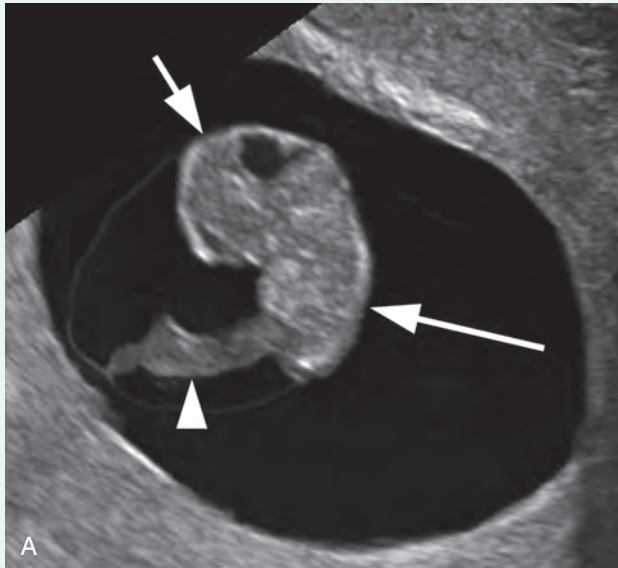
Görüntüleme Teknikleri

Güvenliği, maliyeti ve fetusa gerçek zamanlı olarak bakabilme kabiliyeti nedeniyle, **ultrasonografi** şu anda en yaygın kullanılan doğum bilimi görüntüleme tekniğidir (Şekil 18.11 ve 18.12). Yapısal anomalilerin basit teşhisi için yararlıdır (Şekil 18.13) ve koryon villus örnekleme ile rahim içi transfüzyonlar gibi fetal invaziv prosedürlere rehberlik etmek için gerçek zamanlı olarak kullanılabilir. Ultrasonografinin başlıca kullanımları Bilgi Kutusu 18.3'te özetlenmiştir.

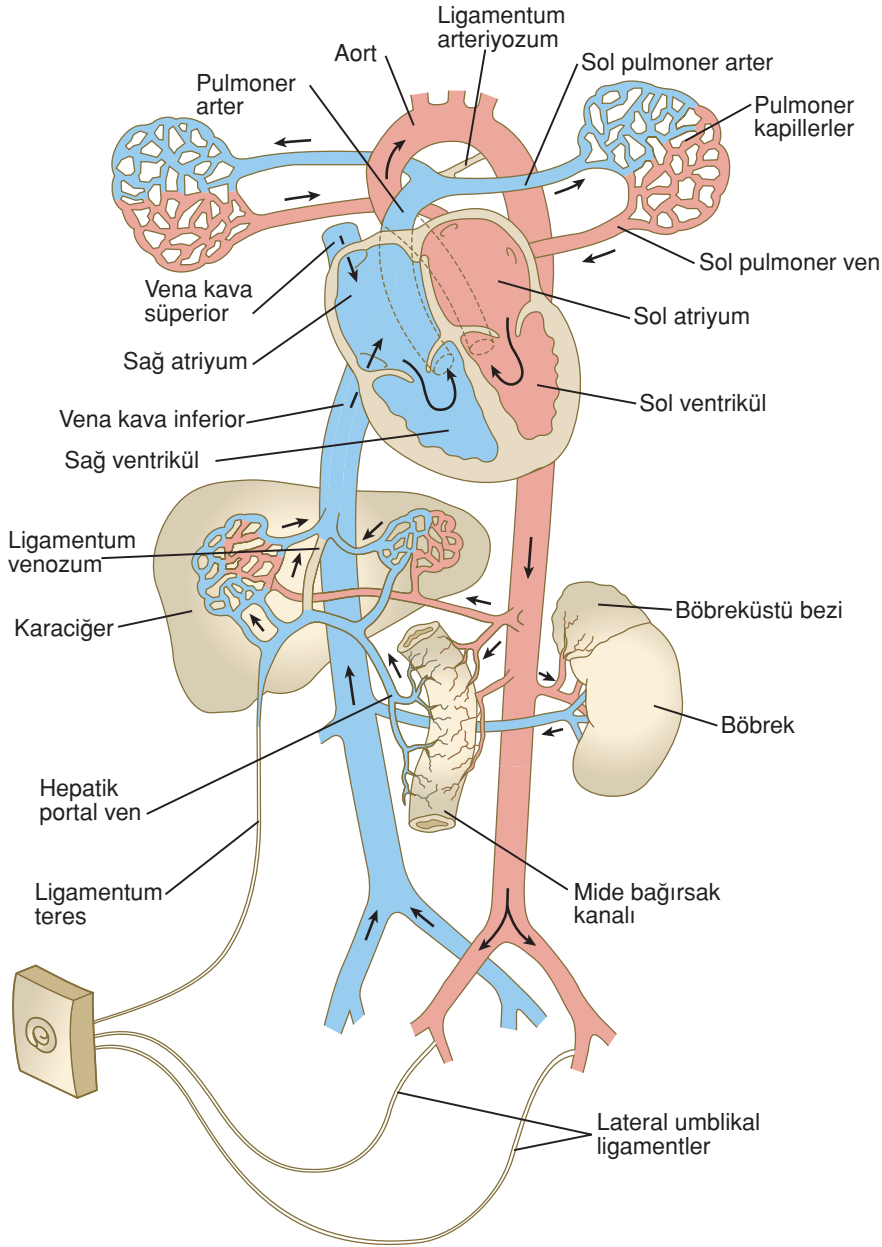
Konvansiyonel **radyograflar** belirli durumlarda kullanılmaya devam edilmekte, ancak fetal ve maternal eşey organlarına

radyasyon hasarı verme ihtimali nedeniyle, kullanımları eskie oranla daha az yaygındır. Radyografların kullanımı, iskeletin kırıkdağı bileşenleri de dâhil olmak üzere yumuşak dokuların ayrıntılarını ayırt edememeleri nedeniyle sınırlıdır. Klinisyenler, amniyotik boşluğa radyo opak maddeler enjekte ederek (**amniyografi, fetografi**) fetusun ve amniyotik boşluğun ana hatlarını açığa çıkarabilirler. **Manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi** ve **kseroradyografi** gibi diğer görüntüleme teknikleri fetusun kayda değer görüntülerini üretirler ancak maliyet ve ulaşılabilirlik gibi etmenler nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Şekil 18.14 ve 18.15).

Fetoskopi, amniyotik boşluğa yerleştirilen bir tüp aracılığıyla fetusun doğrudan görüntülenmesidir. Bu teknik, esas olarak fiber optik teknolojinin kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Spontan kürtaj ve enfeksiyon riski nedeniyle, bu teknik normalde yalnızca tanı amaçlı değil, rahim içi örnekleme prosedürlerine yardımcı olarak kullanılır. Kullanımının yerini büyük ölçüde ultrason rehberliğine dayanan diğer teknikler almıştır.



Şekil 18.11. (A) 8 haftalık bir embriyonun ultrason görüntüsü. Ok ucu, göbek bağı. (B) Düzenlenmiş görüntü. Ok ucu, kol. (Norton ME. *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Medicine*. 5. baskı. Philadelphia, Elsevier; 2007'den.)



Şekil 18.20. Embriyonik damar kalıntıları yerini gösteren doğum sonrası dolaşım.

Fetusta solunum hareketleri doğumdan sonra bile aralıklı ve düzensizdir. Birçok faktör nefes alma frekansını etkileyebilir, ancak aralıklı nefes almadan düzenli nefes almaya geçişten sorumlu faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Soğuk, dokunma, kimyasal uyarılar, uyku düzenleri ile karotid ve aortik cisimciklerden çıkan sinyaller gibi faktörlerin ilişkili olduğu ima edilmektedir. Uyanık olduğu sürelerde, yeni doğanın solunumu kısa sürede istikrar kazanır, ancak doğumdan sonraki birkaç hafta boyunca, REM uykusu sırasında kısa süreli apne (5 ila 10 saniye) yaygındır.

GENELBAKIŞ

Doğum öncesi gelişimin hikâyesi karmaşık ama büyüleyicidir. Embriyoloji çalışmasından pek çok genelleme çıkarılabilir fakat baskın tema, homeobox içeren genlerdeki bilginin transkripsiyonu ile basınç ve gerilim gibi fiziksel faktörlere kadar değişen aralık,

gelişen embriyo ve yapılanmasında dâhil olan çok sayıda karmaşık bütünleştirici süreçlerin genel koordinasyonudur.

Bazen işler ters gider. Spontan abortus çalışmaları, normal gelişimde veya kendi kendine hayatta kalmada en az yetenekli olanların ortadan kaldırılmasının doğanın bir tarama mekanizması sağladığını göstermektedir. Bir embriyonun DNA'sındaki basit bir baz substitüsyonu, oldukça lokalize olabilen veya çeşitli sistemlerin gelişimi üzerinde geniş kapsamlı sonuçlara neden olabilen bir kusur üretebilir.

Normal ve anormal gelişimin altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmalara dair her zamankinden daha fazla kavrayış ve giderek daha sofistike teknoloji ile biyomedikal bilim insanları ve doktorlar, embriyoyu kısa süre öncesine göre hayal bile edilemeyecek şekillerde manipüle edebilirler. Teknolojik karmaşıklıkta hızla artan ve birçok sosyal ve etik açıdan belirsiz olan heyecan verici bir dönemdir. Aynı zamanda tahmin edilmesi zor bir ekonomik etkiye de sahiptir.

İNSAN EMBRİYOLOJİSİ VE GELİŞİM BİYOLOJİSİ

Bruce M. Carlson MD, PhD

İnsan gelişimindeki önemli kavramlar aracılığıyla net, takip edilmesi kolay bir “yol haritası”.

Baştan sona gözden geçirilmiş, *İnsan Embriyolojisi ve Gelişim Biyolojisi 6. Baskı*, **normal ve anormal insan gelişiminin her yönüyle ilgili karmaşık kavramlarda uzmanlaşmanıza** yardımcı olur. Dr. Bruce M. Carlson, hızla değişen bu alanda günümüzün bilimsel bilgilerinin güvenilir, okunabilir bir derlemesini sunarak, kurslar, sınavlar ve klinik uygulama için bilmeniz gerekenler konusunda sizi güncel tutmaktadır.

- Yüzlerce mükemmel klinik fotoğraf ve embriyolojik çizimler içeren **kapsamlı, tam renkli bir illüstrasyon programı** içerir. Bu baskıda 50'den fazla yenisi mevcuttur.
- Metnin ilgili her alanına moleküler, deneysel ve morfolojik materyali dahil ederek bilgileri **entegre, takip etmesi kolay** bir şekilde sunar.
- Konjenital malformasyonların çok sayıda **yeni, yüksek kaliteli fotoğrafını** içerir.
- Nöroembriyoloji, erken embriyoloji, fetal görüntüleme teknikleri, somit oluşumu ve kraniyofasiyal gelişim dahil olmak üzere **birçok konuda önemli güncellemeleri** sunmaktadır.
- Karmaşık embriyolojik süreçlerin görselleştirilmesi için yeni eklenen **animasyon serisi** mevcuttur.
- Dallanma ve katlanma süreçleri de dahil olmak üzere embriyolojinin moleküler temelini anlamanıza yardımcı olur. Birçok anormalliğin kökenini belirlemek için gerekli bilgiler vermektedir.
- Gelişimsel anormalliklerin klinik belirtilerini daha iyi anlamanıza yardımcı olmak için **klinik senaryolar** ve **klinikle bağlantı kutularını** içerir.

Orjinali “**Human Embryology & Developmental Biology 6th Edition**” olarak yayınlanan bu kitabın Türkçe çevirisi Elsevier sözleşmesi altında yayınlanmaktadır

