

Karaciğer ve Pankreas Gelişimi

Development of Liver and Pancreas

Mukaddes EŞREFOĞLU¹, Elif TAŞLIDERE¹, Aslı ÇETİN²

¹Department of Histology and Embryology, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Histology and Embryology, İnönü University School of Medicine, Malatya, Turkey

ÖZ

Karaciğer ve pankreasın parankiması endoderm, stroması ise mezoderm kaynaklıdır. Her iki organ da özefagus, mide ve duodenumun bir kısmının kaynaklandığı ön bağırsak endoderminden gelişirler. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları 3. haftanın ortası ile 4. haftanın başında ön bağırsağın kaudal parçasından kaynaklanan diverticulum hepaticum'dan gelişmeye başlarlar. Karaciğer divertikülünün gelişmesinde septum transversumun ve kardiyak mezodermin indükleyici etkileri vardır. Pankreas da önbağırsağın endoderminden kaynaklanır. Pankreasın gelişeceği alanda duodenum endoderminden kaynaklanan dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının daha sonra birleşmesi ile pankreas gelişir. Pankreas gelişiminde yakın komşuluğunda bulunduğu notokorddan ve dorsal aortadan kaynaklanan sinyallerin indükleyici etkileri rol oynar. Bu kısa derlemede karaciğer ve pankreasın morfolojik ve fonksiyonel gelişimleri bu organların prenatal ve postnatal gelişimleri ile ilgili sıçanlardan elde edilen resimler eşliğinde anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gelişim, karaciğer, prenatal, postnatal, pankreas

ABSTRACT

The parenchyma of the liver and pancreas is derived from the endoderm, whereas the stroma is derived from the mesoderm. Both of them are derived from the endoderm of the foregut as the esophagus, stomach, and a part of duodenum. At the 3rd-4th of development, the liver, gallbladder and bile ducts become diverticulum hepaticum that is derived from the caudal portion of the foregut. There were inductive effects of septum transversum and cardiac mesoderm for the development of liver diverticulum. The pancreas arise from the endoderm of the foregut. The pancreas is derived from the fusion of the ventral and dorsal pancreas bulbs, which arise from the endoderm of the duodenum. The inductive effects of the notochord and dorsal aorta play a role in the development of the pancreas. In this manuscript, we attempted to review the morphological and functional development of the liver and pancreas with the aid of pictures obtained from various stages of prenatal and postnatal development in the organs of rats.

Keywords: Development, liver, prenatal, postnatal, pancreas

Karaciğer Gelişimi

Karaciğer parankiması endoderm, stroması ise mezoderm kaynaklıdır. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları 3. haftanın ortası ile 4. haftanın başında ön bağırsağın kaudal parçasından 'diverticulum hepaticum'dan gelişmeye başlarlar (1-3). Farelerde intrauterin 8,5 - 9. günlere denk gelen bu gelişim döneminde basit küboid özellikteki endodermal epitelin yalnızca çok katlı prizmatik epitel haline dönüşerek karaciğer divertikülünü oluşturduğu gösterilmiştir (4). İntrauterin 9,0-9,5. günlerde ise hepatik endodermi sınırlayan bazal laminanın yıkıldığı, hepatoblastların septum transversum mezenkimi içine doğru göç etmeye başladığı gözlenmiştir (4, 5). Elbette ki bu olay için de çeşitli transkripsiyon faktörlerine ve endotel hücrelerinden kaynaklanan sinyallere ihtiyaç vardır (6). Ön bağırsağın bu intrensek hepatik potansiyeli bu bağırsak bölümünün erken organogenezinde çok önemli rolleri olan Foxa2, Gata4-6 ve Hhex transkripsiyon faktörlerine bağlı olabilir (7, 8). Nitekim Foxa1 ve Foxa2 delesyonunun erken dönemde ön bağırsaktan karaciğerin gelişimini engellediği gösterilmiştir (9). İnsanlarda karaciğer divertikülü ilk olarak ovulasyondan sonraki 22-24. günlerde görülmüştür (10). Karaciğer divertikülünün ön parçasından karaciğer ve intrahepatik safra kanalları gelişirken, arka tarafından safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalları gelişir (6).

Karaciğer divertikülü kalp taslağı ile mesenter arasında uzanan splanknik mezodermal bir kitle olan septum transversum içine doğru büyür (1-3). Septum transversumun mezoderminin karaciğer tomurcuğunun büyümesini desteklediği bilinmektedir (11-14). Septum transversumun bağ dokusunda eksprese edilen Bmp karaciğer gelişiminde çok önemli bir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mukaddes EŞREFOĞLU; Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: mesrefoglu@bezmalem.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 07.01.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2016

©Telif Hakkı 2017 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2017 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

rol oynar. Bmp4 bulunmayan farelerde karaciğer tomurcuğu gelişmemektedir (15). Endoderm hücreleri uyarıcı sinyaller ve genetik regülatuar faktörlerin etkisiyle özelleşirler. Kardiyak mezodermden kaynaklanan fibroblast büyüme faktörü ve septum transversumun mezenşiminden kaynaklanan kemik morfogenetik proteinleri hepatik indüksiyon için çok önemlidirler (10, 15, 16). Nitekim zebrafish, piliç ve *Xenopus* üzerinde yapılan çalışmalar Bmp ve FGF sinyallerinin birlikte karaciğer farklılaşmasında önemli olduğunu göstermiştir (17, 18).

Diverticulum hepaticum'un daha büyük olan kraniyal parçası 'primordium hepaticum' adını alır (1, 19, 20). Farelerde kardiyojenik mezodermden eksprese edilen Wnt13 ve Wnt inhibitörü olarak rol oynayan Frizzled-related protein 5 geninin karşılıklı olarak uyarıcı ve baskılayıcı etkilerle karaciğer primordiyumunun gelişimini düzenledikleri gösterilmiştir (15). Farelerde kardiyak mezoderm çıkarıldığında veya fibroblast growth faktör veya Bmp sinyal yolları bloke edildiğinde karaciğer oluşmamaktadır (7, 21, 22). Eksojen yolla verilen fibroblast growth faktör 1 ve 2 ise kardiyak mezoderm gibi davranarak ön bağırsak endoderm kültürlerinde albumin ekspresyonunu sağlamaktadır (10). Ön bağırsağın endodermi ile kardiyak mezoderm yakınlığının mı yoksa etkileşim süresinin mi FGF'nin dozunu etkilediği bilinmemektedir. Bu olay gelişim sırasında FGF üreten kardiyak mezodermle ilgili olarak ön bağırsak endodermine çoğalmasını ve epitelin hareketlenmesini düzenleyen Hhex homeobox genleri tarafından kısmen düzenleniyor olabilir (23). Nitekim farelerde ventral önbağırsak endoderminden başlangıçta eksprese edilen homeodomain faktör Hhex, 8,5. günden itibaren hepatik endodermde artar ve tüm gelişim sürecinde hepatobilyer hücre serilerinde kalmaya devam eder (24, 25). Uygun sinyaller eşliğinde hepatik divertikül hücre kordonları şeklinde düzenlenen hepatoblastlara dönüşür. Hepatoblastlar hepatositlere spesifik pek çok geni ifade ederler, ancak bu dönemde sitolojik olarak tanınmaları zordur. Notch sinyallerinin ve diğer düzenleyici proteinlerin etkisi ile hepatoblastlar hepatositlere, safra kanallüküllerine ve hepatik kanallara dönüşürler (15). Farelerde embriyonik 9,5. günde hepatoblastların ve septum transversum mezenşiminin çeşitli matrix metalloproteinazları (MMP) eksprese ettikleri gösterilmiştir. Kültürde MMP aktivitesinin inhibisyonu hepatoblast migrasyonunu engellemektedir (5). Hepatoblastların hepatositlere veya safra epiteli hücrelerine dönüşümü de bir seri düzenleyici faktörlerin etkisi altındadır. Farelerde bu dönüşümün 13. gün civarında gerçekleştiği gösterilmiştir. Dönüşümün sürecinin başlangıcında hepatoblastlarda hepatositlere, safra kanalı epitel hücrelerine ve fetal karaciğere ait genler eksprese edilirken, ilerleyen dönemlerde hücrenin dönüşeceği tipe ait genler eksprese edilir. Farelerde portal vene temas eden hepatoblastların safra kanalı epitel hücrelerine, temas etmeyenlerin ise hepatositlere dönüştüğü gösterilmiştir. 17. günde hepatositlerin erişkin karaciğerinde olduğu gibi diziler halinde düzenlendiği ve aralarında safra kanallüküllerinin bulunduğu gözlemlenmiştir (6). Periportal mezenkimden kaynaklanan TGF β , Wnt ve Notch sinyalleri safra kanalı epitelinin gelişimini uyarmaktadır (26-28). Fare-

lerde 13-15. günlerde Hhex, OC1 ve OC2'nin hepato-bilyer hücre serilerinin birbirlerinden ayrılmasını ve erken safra kanalı epiteli yönündeki farklılaşmayı uyardığı gösterilmiştir. OC1 ve OC2'nin kısmen hepatoblastların TGF β sinyallerine verdiği cevapları kontrol ederek etkili olması muhtemeldir (29).

Karaciğer hücre kordonları septum transversum içinde ilerleyerek vitellin ve umblikal venlere karşılaşır. Hücre kordonları arasında kalan endotelle dōşeli bu damarlar karaciğer sinüzoidlerinin taslaklarını meydana getirir (1-3, 11, 19, 20). Intrauterin 6-7. haftalarda düzgün şekilli poligonal hepatosit grupları arasında hemopoetik prekürsör hücreler ve geniş kan damarları görülür (30). Karaciğerin hemopoetik kök hücreleri başlangıçta vitellus kesesi duvarından, daha sonra aortik, gonadal ve mezonefrik bölgelerden kaynaklanır (15). Intrauterin 7 - 8. haftalarda hepatosit grupları yerini hücre sıralarına bırakır. Dokuzuncu haftada hemopoetik hücre adacıkları belirgindir, intrahepatik damarlar daralır. Intrauterin 10. haftada ise hemopoetik hücrelerde artış olur (30). Farelerde intrauterin 10 - 15. günlerde karaciğer tomurcuğunun hızla büyüyerek iyice damarlandığı ve hematopoietik hücrelerle dolarak fetal yaşamın en önemli kan yapıcı organı haline dönüştüğü gösterilmiştir. Bu büyümede hepatik mezenşimden kaynaklanan parakrin sinyallerin yanı sıra hepatoblastlardan kaynaklanan genlerin de düzenleyici etkileri vardır (6). İnsanlarda kan yapımına ilişkin bulguların çıkmasının ardından portal alanın periferindeki hepatositler değişerek safra kanallarını oluşturmaya başlarlar (30). Intrauterin 26. günde hepatik divertikulumun tam tabanında duodenumun ventral duvarında endodermal bir kalınlaşma belirir, ventral mezenter doğru tomurcuklanır. Sistik divertikulum denen bu alan safra kesesini ve sistik kanalı oluşturacaktır. Hepatik ve sistik kanalların birleşim yerindeki hücreler çoğalarak ana safra kanalını oluştururlar. Böylece sistik kanal duodenumdan uzaklaşır. Aslında safra kesesi ve sistik kanal duodenumun farklı hücre topluluklarından köken alırlar (15).

Embriyonik ve fetal gelişim sürecinde hepatositler başlıca otokrin bir mekanizmanın etkisi ile çoğalırlar. Doğumdan sonra ise bu çoğalma zamanla azalır. Bu dönemde hepatositlerin göçü ve çoğalması için endotelial büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü gibi faktörlere ihtiyaç duyulur (15). Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Daha sonra içinde buldukları mezenkim tarafından lobulleri oluşturan küçük hücre grupları şeklinde sınırlandırılırlar. Lobüllerin etrafında portal dolaşıma ait ufak venler yer alır. Lobüllerin ortasında ise, toplayıcı venler aracılığı ile v. hepaticaya dökülen v. centralis oluşur (20). Karaciğerin bu tipik yapısı oluşurken, septum transversuma ait mesoderm, organın bağ dokusu bölümlerini yaparak karaciğeri lob ve lobüllere ayırır (31). Lobların gelişimi başlangıçta simetriktrir. Gelişim ilerledikçe sağ lobun büyümesi hızlanır (1, 19, 20). Sol lob gelişen mide nedeniyle boş yer bulmakta zorluk çeker. Gelişimin ilk dönemlerinde burada oluşan bazı epitelial hücre kordonları

midenin gelişmesi sonucu esas tomurcuklarla olan bağlantılarını kaybedebilirler. Bu nedenle meso-hepaticum laterale içerisinde atrofiye olmuş safra kanallarına rastlanabilir. Bunlara 'vasa aberrantia' adı verilir (20).

Karaciğerin destekleyici stroma dokusu septum transversum ve mide çevresi splanik mezodermden gelişir (15). Karaciğerin hematopoietik dokusu ve Kupffer hücreleri de septum transversum mezenkiminden kaynaklanır (1, 2, 7, 11, 19). İnsanlarda gebeliğin 5. haftasında karaciğer hücre kordonları arasında primitif sinuzoid benzeri yapılar görülür. İntrauterin 6 - 8. haftada hepatik sinuzoidler tamamen gelişmiştir. Bu dönemde hepatosit kordonları arasında Kupffer hücrelerine benzer hücreler izlenir (32). Erken intrauterin dönemde az sayıda bulunan Kupffer hücreleri gebelik süresinde artarak neonatal dönemde nedereye erişkindeki seviyelere ulaşır (33).

Hızla büyüyen karaciğer 5 - 10. haftalar arasında karın boşluğunun büyük bir kısmını kaplar. Dokuzuncu haftada fetusun toplam ağırlığının yaklaşık %10'unu meydana getirir (1, 2, 11, 19, 20, 31). Bu durum karaciğerin fetal hayatta hemopoietik bir organ olmasıyla ilgilidir. V. umbilicalisten karaciğere akan oksijenli kanın miktarı, karaciğerin gelişimini ve fonksiyonel segmentasyonunu belirler. Karaciğerin gelişimi diğer organlarınkıyile kıyaslanacak olursa çok hızlıdır. Doğumda karın boşluğunun ortalama yarısını kaplar (20). Karaciğerin ilk fonksiyonu insanda 1, 5 - 7. aylarda devam eden hemopoezdür (13). Bu fonksiyonu gebeliğin son iki ayına kadar giderek azalır, doğumda birkaç hemopoietik hücre adası kalır (19). Karaciğer hücreleri tarafından safra oluşması 12. haftada başlar (1, 2, 11, 19, 31). Karaciğer gelişimi doğumdan sonra 6-12 ay devam eder, 1 yaşındaki bir çocukta karaciğer, erişkin karaciğerinin fonksiyon seviyesine ulaşmıştır.

Resim 1 sıçanda prenatal ve postnatal gelişim sürecinde karaciğerin geçirdiği değişimleri özetlemektedir.

Pankreas Gelişimi

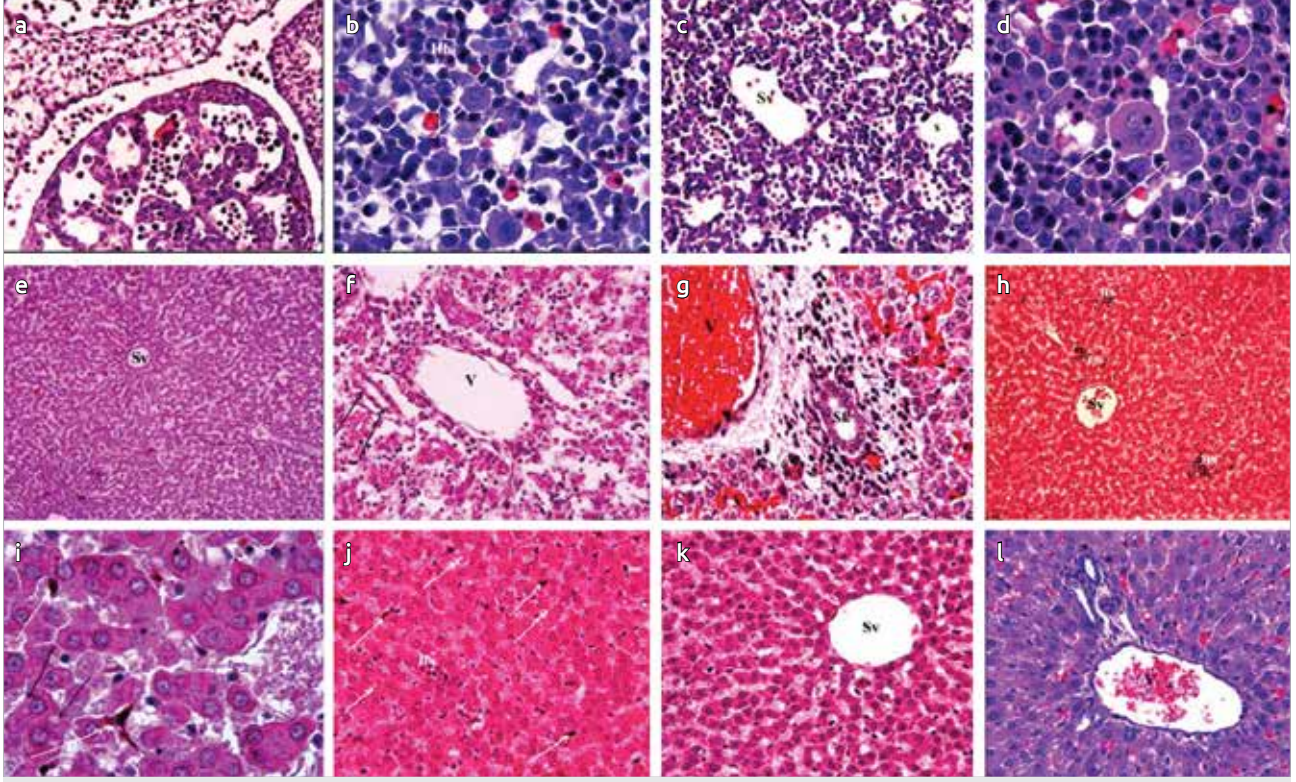
Pankreas, önbağırsağın kaudal kısmından yani duodenumdan kaynaklanan dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarından gelişir (2, 3, 11, 19, 20, 31). İnsanda pankreasın gelişeceği bölge 3.-9. somitler arasındadır (34). Önbağırsak endoderminden dorsal pankreas tomurcuğunun gelişiminde yakın komşuluğunda olan notokordun (35, 36) yanı sıra dorsal aorta ve diğer damarlardan gelen sinyallerin de etkisi olduğu gösterilmiştir (37, 38). İnsan embriyosunda 4-12 somitlik dönemde tek sıralı olan dorsal ön bağırsak epitelinin notakorda yakın bulunduğu görülmüştür (39). Farede ve piliçte dorsal aortanın pankreas gelişimini ve özellikle dorsal pankreatik endodermi insülin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (37). Dorsal ve ventral pankreas tomurcukları başlangıçta karşılıklı yönlerde uzanırken; ventral pankreas tomurcuğu duodenumla birlikte dönerek dorsal pankreas tomurcuğunun altına yerleşir (1-3, 11, 19). İnsanda postcoital 26-35. günlerde ventral ve dorsal pankreas tomurcukları ayrı ayrı mevcuttur (40). Bu tomurcukların birleşmesi insanda postcoital 37-42. günde

gerçekleşir (41). Ventral pankreas tomurcuğu unsinat uzantıyı ve pankreas başının proksimal alt kısmını oluşturur. Pankreas tomurcukları birleşince kanallar da birbirleri ile birleşir. Ana pankreas kanalı (Wirsung kanalı), ventral tomurcuğun kanalının tümü ile dorsal tomurcuğun kanalının distal kısmından oluşur. Dorsal tomurcuk kanalının proksimal kısmı aksesuar pankreas kanalı (Santorini kanalı) olarak kalır (19, 20). Ana pankreas kanalı ve koledok kanalı birleşerek duodenumun major papilla bölgesine açılır (1, 3, 11, 19, 20).

İnsanlarda ve farelerde pankreas gelişiminin birbirini izleyen benzer dönemlerden geçtiği ancak iki cins arasında zaman açısından farklar olduğu gösterilmiştir. Her iki cinsten de ventral ve dorsal önbağırsak içinde pankreas alanlarının sınırı, pankreas tomurcuğunun oluşması ve büyümesi benzerlik gösterir. Bu olayları takiben ayrı hücre hatlarının farklılaşması görülür (39, 42).

Hedgehog sistemi, homeobox geni Pdx1 ve Notch sinyal sistemleri pankreas gelişiminde etkili olan sinyal sistemleri arasındadır (43, 44). Gelişim sırasında duodenumdan Pdx1 ekspresyonu pankreas tomurcuğunun gelişeceği yerin belirlenmesinde önemlidir (43). Piliç embriyolarında yakın komşuda yer alan notokordun dorsal ön bağırsak epitelinden gelen sonik hedgehog ekspresyonunu devre dışı bırakarak daha sonra Pdx 1 ekspresyonuna dolayısı ile dorsal pankreasın tomurcuklanmasına izin verdiği gösterilmiştir (36). Sonik hedgehog ekspresyonunun benzer bir şekilde devre dışı bırakılması durumuna insan embriyolarının 4-12 somit döneminde de rastlanmıştır. Hedgehog ekspresyonu lateral mezoderme bitişik ventromediyal endodermi daha kalın olan yalancı çok katlı epitelinde ise devam etmektedir (39). Hedgehog sinyallerinin inhibisyonunun da pankreatik yapıların mide ve duodenum gibi organlarda ektoptik olarak görülmesine yol açması (45) bu sistemin de pankreasın gelişeceği alanın belirlenmesinde rol oynadığını işaret etmektedir. Notch sinyallerinin ise ekzokrin hücre farklılaşmasını uyarırken, aksine endokrin hücre farklılaşmasını baskıladığı gösterilmiştir (46). Ekzokrin pankreas progenitörlerinin gelişiminde follistatin, fibroblast büyüme faktörleri de etkilidir (47).

Pankreas parankimasi pankreas tomurcuklarının endodermi tübüler bir ağ oluşturması ile şekillenir. Erken fetal dönemde bu tübüllerin uçlarındaki hücre kümelerinden asinuslar gelişmeye başlar (1, 3, 11, 19, 20). Pankreastaki bütün hücre tipleri (endokrin hücreler, ekzokrin hücreler ve kanal hücreleri) dorsal ve ventral endodermal tomurcuğunun aynı kök hücrelerinden kaynaklanır (48). Aslında kanal hücreleri de aynı progenitör hücrelerden kaynaklanır. Fare gelişiminde 14. günde multipotent progenitör hücre havuzundan asiner hücre hattını oluşturacak olan hücreler büyük ölçüde tamamlanmıştır (49, 50). GATA4 içeren bu hücreler pankreas tomurcuğunun uç bölümlerinde yerleşirken; GATA4 ve SOX9 içeren hücreler gövdede yerleşirler (51). İnsanda gelişim sırasında postcoit 45-47. günlerde GATA4 pozitif nükleuslar periferik hücrelerin bazılarının nükleuslarında görülmüştür. Periferde ve gövdede yerleşen hücrelerde SOX9 da bulunmuş-



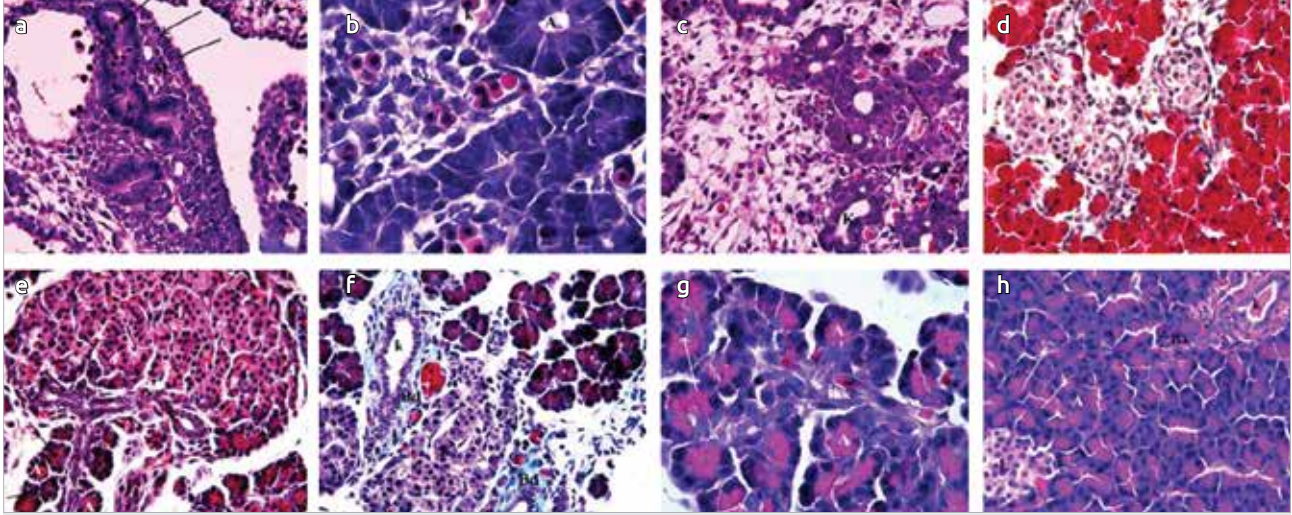
Resim 1. a-l. Prenatal dönemde karaciğerin geçirdiği değişimler izleniyor. (a) İ.U. 7. günde düzensiz, geniş boşluklar çevresinde hepatosit prekürsörleri görülüyor. H-E; X 40. (b) İ.U. 10. günde hepatosit prekürsörleri ile birlikte yoğun hemopoetik hücre grupları (Hh) izleniyor. Bu hücrelerden megakaryositler kolayca tanınıyor (oklar). H-E; X 100. (c) İ.U. 14. günde lobulasyonun yavaş yavaş gelişmeye başladığı görülüyor. Santral ven (Sv) çevresinde hücre grupları ve yer yer sinüzoidler (s) görülüyor. PAS; X 40. (d) İ.U. 17. günde hemopoezin devam ettiği görülüyor. Lenfosit serisi hücreler (çember içinde) ve megakaryositler (oklar) işaretlenmiştir. Bu dönemde çok sayıda mitoz figürü (çift başlı ok) görülmektedir. H-E; X 100. (e) İ.U. 20. günde lobul yapısının belirginleştiği, hepatosit kordonlarının santral venden (Sv) periferine doğru ışınal tarzda dizildiği görülüyor. H-E; X 10. (f) İ.U. 20. günde portal alanların ortaya çıkmaya başladığı, bu alanlarda az miktarda bağ dokusu ile sarılı portal ven (V) ve henüz tek katlı yassı epitelle döşeli safra kanallarının (oklar) bulunduğu görülüyor. Postnatal dönemde karaciğerin geçirdiği değişimler izleniyor. (g) Postnatal 5. günde portal alanın geliştiği (PA), bağ dokusu içinde arter (A), ven (V) ve tek katlı kübik epitelle döşeli safra kanalının (Sk) erişkindekine benzer şekilde yer aldığı görülüyor. H-E; X 40. (h) Postnatal 10. günde santral ven (Sv) çevresinde parankima içinde az sayıda küçük hemopoetik hücre (Hh) grupları görülüyor. H-E; X 20. (i) Postnatal 10. günde sinüzoid duvarında kahverengi granüller içeren (muhtemelen daha önce var olan hemopoetik hücrelerin yıkım ürünleri) Kupffer hücrelerinin (beyaz oklar) ortaya çıktığı görülüyor. Bu dönemde hepatosit sitoplazmasında vakuoller izleniyor (siyah oklar). H-E; X 100. (j) Postnatal 15. günde nadir hemopoetik hücre (Hh) grubu görülüyor. Sinüzoid duvarında çok sayıda Kupffer hücresi (oklar) ve hepatosit sitoplazmasında vakuoller (çift başlı oklar) izleniyor. H-E; X 40. (k) Postnatal 20. günde santral ven (Sv) çevresinden periferine ilerleyen hepatositleri ile klasik karaciğer lobülünün erişkindeki görünümü kazandığı izleniyor. H-E; X 40. 4L. Genç erişkinde portal alan görülüyor. H-E; X 40

tur. Yaklaşık 2,5 hafta sonra GATA4 pozitif hücrelerde çoğunlukla SOX9 pozitifliği ortadan kalkmış, postcoit 14. haftada ise her iki faktörün pozitifliğinin neredeyse tamamen sınırlı olduğu bunun da GATA4 içeren asiner hücrelerin çevredeki SOX9 pozitif sentroasiner hücrelere farklılaştığını gösterdiği düşünülmüştür (39).

Etik sınırlamalar nedeniyle insan embriyoları üzerinde çalışmak oldukça zordur. İnsanda postcoit 30-33. günlerde dorsal ve ventral pankreas tomurcukları ayrı ayrı gözlenirken her iki pankreas tomurcuğu ve bağlantıda buldukları duodenum nüklear PDX1 ve GATA4 pozitifliği gösterirler. SOX9 ise pankreas tomurcuklarında kuvvetli, duodenumda ise zayıf pozitiflik verir. Postcoit 35-37. günlerde pankreas aortadan

uzaklaşır, epitel hücrelerinin nükleuslarında PDX1, FOXA2, SOX9 ve NKX6.1 pozitifliği görülür (39).

Langerans adacıkları fetal yaşamın 3. ayında farklılaşarak organ içine dağılır. Langerhans adacıklarında ilk hücresel farklılaşma 8-9. haftalarda yaşanır. Bu farklılaşma ile oluşan ilk hücreler alfa ve gama hücreleridir (12). İntrauterin 14-16. haftalarda Langerhans adacıklarında insülin salgılayan hücreler ortada, glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler periferde yer alacak şekilde yerleşirler. İntrauterin 24. haftadan sonra bu düzen bozulur, adacıklar erişkin adacıklarına benzemeye başlar (52). Farelerde fetal β hücre grupları postcoit 10.günde belirir. İlginç şekilde farelerde fetal insülinin görülme dönemine çok yakın geç embriyogenez döneminde NE-



Resim 2. a-h. Prenatal dönemde pankreasın geçirdiği değişimler izleniyor. (a) İ.U. 10. günde mezenşim dokusu (M) içinde tek katlı epitelle döşeli kanallar (K) izleniyor. Bu dönemde asinüsler ve Langerhans adacıkları görünmemektedir. H-E; X 40. (b) İ.U. 14. günde mezenşim dokusu (M) içinde yer alan kanalların (K) tomurcuklanarak asinüsleri (A) oluşturduğu görülüyor. H-E; X 100. (c) İ.U. 17. Gündeasinüs (A) ve kanalların (K) arasında küçük Langerhans hücre gruplarının (L) şekillendiği görülüyor. H-E; X 40. (d) İ.U. 20. günde asinüslerin (A) yaygınlaştığı, sitoplazmalarının sekresyon ürünü ile dolduğu, Langerhans adacıklarının (L) iyice genişlediği görülüyor. Masson'un trikrom boyama metodu; X 40. Postnatal dönemde pankreasın geçirdiği değişimler izleniyor. (e) Postnatal 5. günde interkalar kanal (ikk), boşaltım kanalı (k), asinüsler (a) ve Langerhans adacığı (L) görülüyor. H-E; X 40. (f) Postnatal 10. günde bağ dokusu (Bd) içinde boşaltma kanalı (k), asinüsler (A) ve Langerhans adacığı görülüyor. Bu görünüm erişkin pankreasının görünümüne çok yakındır. Masson'un trikrom boyama metodu; X 40. (g) Postnatal 10. günde interkalar kanalın (ikk), asinüslerle (A) bağlantı kurduğu, asinüslerin ortasında sentroasiner hücrelerin belirlediği görülüyor (oklar). H-E; X 100. (h) Genç erişkin pankreasında asinüsler (A) ve Langerhans adacıkları (L) görülüyor. PAS; X 20

UROG3 pozitif hücrelerde ve NEUROG3 ekspresyonunda artış yaşanır. Postcoit 8-8,5. günlerde NEUROG3 transkriptlerinde 3.6 kat artışla uyumlu olarak insülinde 34 kat artış, 9-10. günlerde ise NEUROG3 transkriptlerinde 6.1 kat artışla uyumlu olarak insülinde 102 kat artış saptanmıştır. Aynı dönemlerde NEUROG3 pozitif hücrelerdeki sırası ile 59 ve 102 katlık artışla korele şekilde insülin pozitif hücrelerde 140 ve 648 kat artış saptanmıştır (39). İnsanlarda insülin sekresyonu 10. haftada, glukagon sekresyonu ise 15. haftada başlar (1, 11, 12). İnsülin ve glukagon fetal sirkülasyonda 4 - 5. aylarda saptanabilmiştir (carlson embry kitabı). Fetus insülin seviyeleri annenin insülin seviyelerinden bağımsızdır (1, 3, 11, 19, 20). Fetusun büyümesi ile birlikte total pankreatik insülin ve glukagon içeriği de artar (2, 3).

Resim 2 sıçanda prenatal ve postnatal gelişim sürecinde pankreasın geçirdiği değişimleri özetlemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.E., E.T., A.Ç.; Tasarım - M.E., E.T., A.Ç.; Denetleme - M.E., E.T., A.Ç.; Kaynaklar - M.E.; Malzemeler - M.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.E.; Analiz ve/veya Yorum - M.E.; Literatür Taraması - M.E.; Yazıyı Yazan - M.E.; Eleştirel İnceleme - M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.E., E.T., A.Ç.; Design - M.E., E.T., A.Ç.; Supervision - M.E., E.T., A.Ç.; Funding - M.E.; Materials - M.E.; Data Collection and/or Processing - M.E.; Analysis and/or Interpretation - M.E.; Literature Review - M.E.; Writing - M.E.; Critical Review - M.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Moore KL, Persaud TVN. Klinik yönleri ile İnsan Embriyolojisi. (M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık, Çev.). 1. baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002.
2. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri. (S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz, Çev.). 7. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
3. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 4 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
4. Bort R, Signore M, Tremblay K, Barbera JP, Zaret KS. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. Dev Biol 2006; 290: 44-56 [CrossRef]
5. Margagliotti S, Clotman F, Pierreux C.E, Lemoine P, Rousseau G. G, Henriet P, et al. Role of metalloproteinases at the onset of liver development. Dev Growth Differ 2008; 50: 331-8. [CrossRef]
6. Zorn AM. Liver development in StemBook. Cambridge: Harvard Stem cell Institute; 2008.
7. Gualdi R, Bossard P, Zheng M, Hamada Y, Coleman JR, Zaret K.S. Hepatic specification of the gut endoderm in vitro: cell signaling and transcriptional control. Genes Dev 1996; 10: 1670-82. [CrossRef]
8. Bossard P, Zaret K.S. GATA transcription factors as potentiators of gut endoderm differentiation. Development 1998; 125: 4909-17.

9. Lee CS, Friedman JR, Fulmer JT, Kaestner KH. The initiation of liver development is dependent on Foxa transcription factors. *Nature* 2005; 435: 944-47. [\[CrossRef\]](#)
10. Jung J, Zheng M, Goldfarb M, Zaret KS. Initiation of mammalian liver development from endoderm by fibroblast growth factors. *Science* 1999; 284: 1998-2003. [\[CrossRef\]](#)
11. Sadler TW. *Langman's Medikal Embryology*. 6. ed., Philadelphia: Williams and Wilkins; 2006.
12. Carlsom BM. *Human embryology and developmental biology*. 4th. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.
13. Houssaint E. Differentiation of the Mouse hepatic primordium. I. An analysis of tissue interactions in hepatocyte differentiation. *Cell Differ* 1980; 9: 269-79. [\[CrossRef\]](#)
14. Kung JW, Currie IS, Forbes SJ, Ross JA. Liver development, regeneration and carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2010. [\[CrossRef\]](#)
15. Larsen W. Development of the gastrointestinal tract. In: Sherman LS, Potter SS, Scott WJ, eds. *Human Embryology*, 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001: 235-64.
16. Rossi JM, Dunn NR, Hogan BLM, Zaret KS. Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes Dev* 2001; 15: 1998-2009. [\[CrossRef\]](#)
17. Shin D, Shin CH, Tucker J, Ober EA, Rentsch F, Poss KD, et al. Bmp and Fgf signaling are essential for liver specification in zebrafish. *Development* 2007; 134: 2041-50. [\[CrossRef\]](#)
18. Zhang W, Yatskiyevych TA, Baker RK, Antin PB. Regulation of Hex gene expression and initial stages of avian hepatogenesis by Bmp and Fgf signaling. *Dev Biol* 2004; 268: 312-26. [\[CrossRef\]](#)
19. Őeftalioglu, A. Genel & Ozel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı, Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd. Őti, 1998.
20. Kayalı H, Őaturođlu G, Taşyurekli M. İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı, İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1992.
21. Calmont A, Wandzioch E, Tremblay K.D, Minowada G, Kaestner KH, Martin GR, et al. An FGF response pathway that mediates hepatic gene induction in embryonic endoderm cells. *Dev Cell* 2006; 11: 339-48 [\[CrossRef\]](#)
22. Rossi JM, Dunn NR, Hogan BL, Zaret KS. Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes Dev* 2001; 15: 1998-2009. [\[CrossRef\]](#)
23. Bort R, Martinez-Barbera JP, Beddington RS, Zaret KS. Hex homeobox gene-dependent tissue positioning is required for organogenesis of the ventral pancreas. *Development* 2004; 131: 797-806. [\[CrossRef\]](#)
24. Bogue CW, Ganea GR, Sturm E, Ianucci R, Jacobs HC. Hex expression suggests a role in the development and function of organs derived from foregut endoderm. *Dev Dyn* 2000; 219: 84-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, Cong R, Vasavada H, Kaestner KH, et al. The homeobox gene Hhex is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. *Dev Biol* 2007; 308: 355-67. [\[CrossRef\]](#)
26. Clotman F, Lemaigre F. P. Control of hepatic differentiation by activin/TGFbeta signaling. *Cell Cycle* 2006; 5: 168-71. [\[CrossRef\]](#)
27. Weinstein M, Monga SP, Liu Y, Brodie SG, Tang Y, Li C, et al. Smad proteins and hepatocyte growth factor control parallel regulatory pathways that converge on beta1-integrin to promote normal liver development. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 5122-31. [\[CrossRef\]](#)
28. Hussain S.Z, Sneddon T, Tan X, Micsenyi A, Michalopoulos GK, Monga SP. Wnt impacts growth and differentiation in ex vivo liver development. *Exp Cell Res* 2004; 292: 157-69. [\[CrossRef\]](#)
29. Clotman F, Jacquemin P, Plumb-Rudewicz N, Pierreux CE, Van der Smissen P, Dietz HC, et al. Control of liver cell fate decision by a gradient of TGF beta signaling modulated by Onecut transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 1849-54. [\[CrossRef\]](#)
30. Ouondamatte F, Knittel T, Mehde M, Ramadori G, Herken R. Matrix metalloproteinases in early human liver development *Histochem Cell Biol* 1999; 112: 277. [\[CrossRef\]](#)
31. Petorak İ. *Medikal Embriyoloji*. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım; 1984.
32. Enzan H, Hara H, Yamashita Y, Ohkita T, Yamane T. Fine structure of hepatic sinusoids and their development in human embryos and fetuses. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33: 447-66. [\[CrossRef\]](#)
33. Cope EM, Dilly SA. Kupffer cell numbers during human development. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 485-88. [\[CrossRef\]](#)
34. Jørgensen MC, Ahnfelt-Rønne J, Hald J, Madsen OD, Seru P, Hecksher-Sørensen J. An illustrated review of early pancreas development in the mouse. *Endocr Rev* 2007; 28: 685-705 [\[CrossRef\]](#)
35. Kim SK, Hebrok M, Melton DA. Notochord to endoderm signaling is required for pancreas development. *Development* 1997; 124: 4243-52.
36. Hebrok M, Kim SK, Melton DA. Notochord repression of endodermal Sonic hedgehog permits pancreas development. *Genes Dev* 1998; 12: 1705-13. [\[CrossRef\]](#)
37. Lammert E, Cleaver O, Melton D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science* 2001; 294: 564-67. [\[CrossRef\]](#)
38. Cleaver O, Dor Y. Vascular instruction of pancreas development. *Development* 2012; 139: 2833-43. [\[CrossRef\]](#)
39. Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, Roberts NA, Hearn T, Salisbury RJ, et al. Development of the Human Pancreas From Foregut to Endocrine Commitment. *Diabetes* 2013; 62: 3514-22. [\[CrossRef\]](#)
40. Adda G, Hannoun L, Loygue J. Development of the human pancreas: variations and pathology. A tentative classification. *Anat Clin* 1984; 5: 275-83. [\[CrossRef\]](#)
41. Gittes, GK. Developmental biology of the pancreas: A comprehensive review. *Developmental Biology* 2009; 326: 4-35. [\[CrossRef\]](#)
42. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn* 2011; 240: 530-65. [\[CrossRef\]](#)
43. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology* 2005; 146: 1025-34. [\[CrossRef\]](#)
44. Kim SK, MacDonald RJ. Signaling and transcriptional control of pancreatic organogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 540-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Parkin CA, Ingham PW. The adventures of Sonic Hedgehog in development and repair. I. Hedgehog signaling in gastrointestinal development and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 363-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Kim W, Shin YK, Kim BJ, Egan JM. Notch signaling in pancreatic endocrine cell and diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 247-51. [\[CrossRef\]](#)
47. Bruce CM. *Human embryology and developmental biology*. St. Louis: Mosby; 2004.
48. Edlund, H. *Developmental biology of the pancreas*. Diabetes 2001; 50: 5-9. [\[CrossRef\]](#)
49. Cleveland MH, Sawyer JM, Afelik S, Jensen J, Leach SD. Exocrine ontogenies: on the development of pancreatic acinar, ductal and centroacinar cells. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 711-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Zhou Q, Law AC, Rajagopal J, Anderson WJ, Gray PA, Melton DA. A multipotent progenitor domain guides pancreatic organogenesis. *Dev Cell* 2007; 13: 103-14. [\[CrossRef\]](#)
51. Ketola I, Otonkoski T, Pulkkinen MA, et al. Transcription factor GATA-6 is expressed in the endocrine and GATA-4 in the exocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 226: 51-7. [\[CrossRef\]](#)
52. Jeon J, Correa-Medina M, Ricordi C, Edlund H, Diez JA. Endocrine cell clustering during human pancreas development. *J Histochem Cytochem* 2009; 57: 811-24. [\[CrossRef\]](#)