

DERİ VE DERİ EKLERİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ EMBRYOLOGICAL DEVELOPMENT OF SKIN AND SKIN APPENDAGES

Ayşegül Uysal, Fatih Oltulu, Duygu Çalık Kocatürk, Berrin Özdil

Prof.Dr, Uz.Dr., Ar.Gör.Dr., Ar.Gör. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi: Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

e-posta: aysegul.uysal14@gmail.com

Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

In the third week of embryonic development, with gastrulation, the three germ layers ectoderm, mesoderm and endoderm are formed. Ectoderm, remaining on the surface during the neural tube formation, is responsible for epidermis and epidermal derived hair follicle, sweat and sebaceous glands, mammary glands and nail formation. Crista neuralis cells originated with closure of the neural tube, migrate to epidermis and form melanocytes that supply pigmentation in skin and hair. Concerning of the embryonic origin of Merkel cells, some researchers suggest that they are originated from the neural crest, while others suggest epidermal keratinocytes. In this review, embryological development of skin and skin appendages that work as one of the major systems of the body, is demonstrated based on the literature.

Key words: Skin, skin appendages, embriology

ÖZET

Embriyonik gelişimin üçüncü haftasında gastrulasyon ile üç germ tabakasından ektoderm, mezoderm ve endoderm oluşmaktadır. Nöral tüp oluşumuyla, yüzeyde kalan ektoderm, yüzey ektodermi şeklinde, epidermin ve deri eklerinin epidermal türevleri olan kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri, meme bezleri, tırnak oluşumundan sorumludur. Nöral tüpün kapanması ile birlikte oluşan krista nöralis hücreleri epidermise de göç etmekte, deri ve kıl yapılarında pigmentasyonu sağlayan melanositleri oluşturmaktadırlar. Merkel hücrelerinin embriyolojik kökeni ile ilgili olarak bazı araştırmacılar nöral krest kökenli olduğunu ileri sürerken, bazıları epidermal keratinositlerin differansiyasyonundan kaynaklandığını bildirmektedirler. Vücudun başlıca kompleks bir sistemi şeklinde çalışan deri ve ekleri embriyolojik gelişiminin ortaya konduğu bu derlemede literatür bilgileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Deri, deri ekleri, embriyoloji

GİRİŞ

Vücudun en büyük organı olarak, hatta başlı başına bir psikonöroendokrinimmün kompleks bir organ sistemi gibi çalışan deri, iki farklı germ yaprağından köken alan iki tabakadan oluşur: Yüzey ektoderminden gelişen epidermis ve mezodermal embriyonik bağ dokusu olan mezenşimden gelişen dermis. Hipodermis ise en derinde bulunan subkutanöz tabakadır.¹⁻³

Epidermis

Embriyonik gelişimin üçüncü haftasında en önemli olay gastrulasyon, yani üç germ tabakasının; ektoderm, mezoderm ve endodermin oluşmasıdır. Embriyonun dışı, başlangıçta tümüyle tek sıralı ektodermal tabaka ile döşelidir. Ektodermden kraniokaudal yönde nöral plak formasyonu ve sonrasında nöral tüp oluşumu ile nöroektodermal yapı, yüzeyde kalan ektoderm yapısı ve yüzey ektodermi olarak bütünlüğünü korur. İkinci ayda yüzey ektodermi epitel yapısında iki tabaka ayırt edilmeye başlar. Tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan üst periderm tabakası ve altta bazal tabaka meydana gelir. Periderm hücreleri devamlı keratinize olarak amniyon sıvısına dökülür ve bazalden yenilenir. Dökülen hücreler fötal deriyi örten koruyucu tabaka verniks kaseosa oluşumuna katılır. Verniks, fötal dönem boyunca yağ bezlerinin salgısı sebum ile birlikte amniyon sıvısında fetüsü korur.^{2,3}

Epidermis gastrulasyon sonrasında yüzey ektoderm tabakasından orjinlenmeye başlar. Yüzey ektoderminden alt tabakasında bulunan mezenşimal hücreleri, ektoderm katmanlaşmasını sağlayarak epidermin tabakalarını oluşturmak için gerekli olan sinyallerin iletimini başlatır. İlk başlarda proliferasyon sadece bazal tabakada sınırlıdır; ancak daha sonra sinyal iletilerinin etkisiyle epidermal tabakalanma yukarıya doğru devam eder.^{4,5} 11. haftada bazal tabaka hücreleri germinatif tabaka şeklinde stratum germinativumu oluşturarak proliferasyonu ile ara tabaka

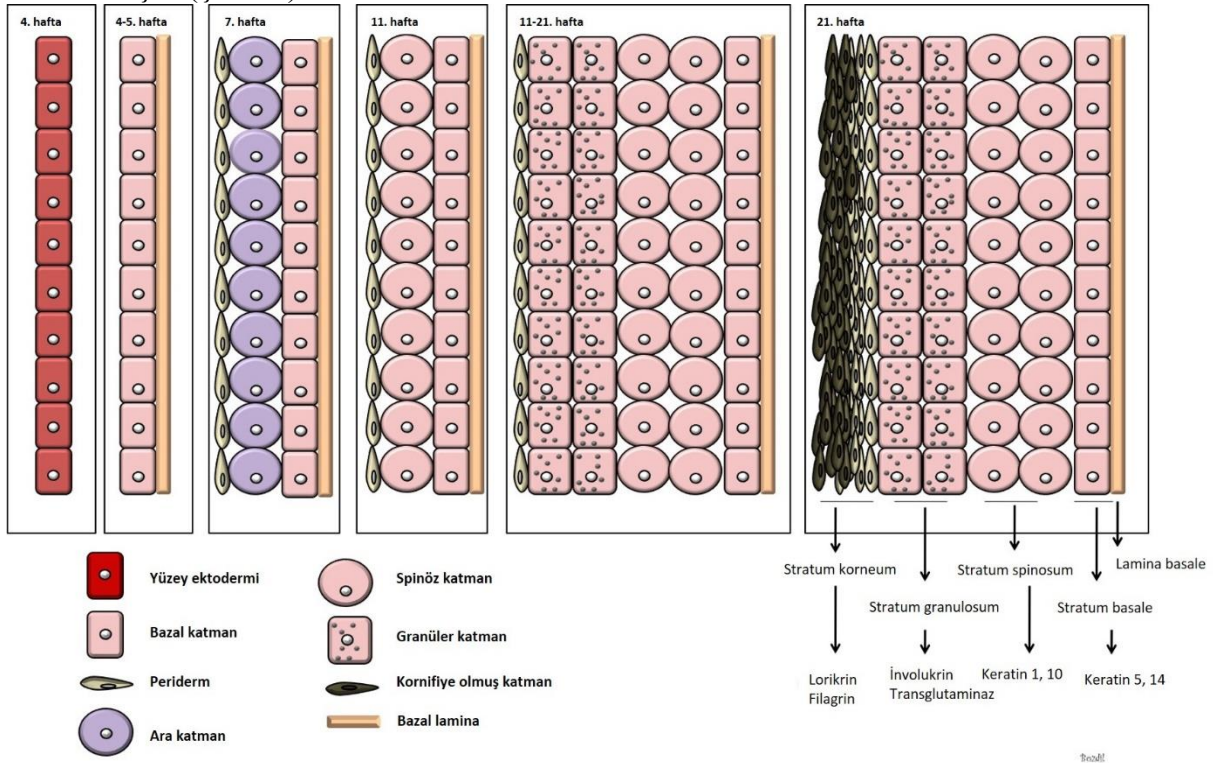
meydana gelir. 10 haftalık embriyoda epidermal çıkıntılar, dermal papillalar şekillenmeye başlar. 21. haftaya kadar periderm hücrelerinin dökülmesi devam eder; daha sonra stratum korneum oluşur. Dördüncü ayın sonunda epidermiste artık dört tabaka ayırt edilmektedir. Yeni hücrelerin yapımından sorumlu stratum germinativum parmak, el avuç içleri ve ayak tabanları yüzeyinde çıkıntılar şeklinde iz düzenlerini oluşturur. Stratum spinosum tabakasındaki hücreler polihedral tonofibriller içeren kalın tabakadır ve transkripsiyonel olarak aktif olan hücrelerdir⁵; küçük keratohyalin granüller içeren stratum granulosum, sıkıca bağlanmış keratinize stratum korneum tabakasıdır.^{2,3} Yüzey ektoderminden çok katlı yassı epitele dönüşümü, dermisle olan devamlı indüktif etkileşimleri sonucu meydana gelir (Şekil 1).⁶

Melanositler

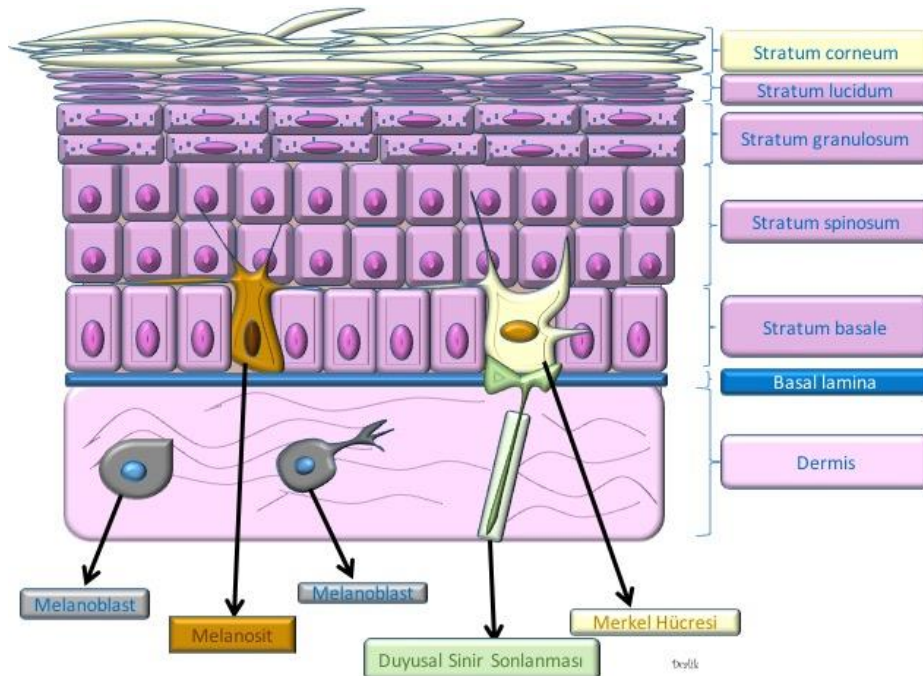
Melanositler epidermis ve saç foliküllerinde bulunan, melanin pigmenti üreten, ektoderm germ tabakasından farklılaşan krista nöralis kökenli hücrelerdir.⁷ Krista nöralis hücreleri, notokordun indüktif etkisiyle ektoderminden nöroektoderm yönünde farklılaşarak nöral plak oluşumundan sonra insan embriyosunda santral sinir sistemini oluşturmak üzere nöral tüp oluşturur. Daha sonra nöral tüp adı verilen bu süreçte nöral plağın tepesindeki hücreler krista nöralisi oluşturarak nöroepitel yapısından dışarıya doğru mezenşime göç eder. Bu hücreler multipotent hücreler olup embriyoda kraniokaudal eksen boyunca göç ederek farklı hücre tiplerine dönüşür.⁸⁻¹⁰

Nöral tüpün kapanması ile birlikte oluşan krista nöralis hücreleri epidermise de göç etmektedir. Geç embriyonik dönemde, krista nöralis hücreleri melanoblastlara farklılaşmak üzere önce dermis mezenşim yapısını, daha sonra dermoepidermal birleşim yerlerine göç ederek deri ve kıl yapılarında pigmentasyonu sağlayan melanositleri oluştururlar. İnsan embriyonik ve fötal deride melanositlerin

ortaya çıkması nöral krista hücre göçü sonrası 40-50. günler arasında olduğu belirlenmiştir (Şekil 2).¹¹



Şekil 1. İnsanda epidermis gelişimi.



Şekil 2. Epidermiste tabakaların gelişimi melanoblastlar, melanosit, Merkel hüresi ve sinir bağlantısı.

Melanositlerin hücre gövdeleri beyaz ırkta bazal tabakada olup uzantıları epidermal hücreler arasında uzanır.¹² Doğum öncesi, melanositler, melanin üretmeye başlar ve

epidermal hücrelere dağıtırlar. Melanositlerdeki melanin yapım miktarı farklı deri renklerinin ortaya çıkmasına neden olur.² Gelişen epidermis bazal

tabakası, kıl folikülleri yanında fetal dermis mezenşimal hücreler arasında anti-HMB-45 ile boyanan, dermal evrede melanosit prekürsörlerine çok benzer gelişim gösterdiği bildirilmiştir.¹³ Gelişim sırasında melanositlerin proliferasyon ve differansiyasyonu; keratinositler, fibroblastlar, melanositler, hipofiz bezi, diğer organlar ve çevresel faktörlerden türevlenen farklı genetik ve epigenetik faktörler ile regüle edilir.¹⁴ Melanositlerin krista nöralisten farklanmasını düzenleyen en önemli büyüme faktörleri endotelinler, bir kök hücre faktörü olan c-kit, Wnt proteinleri ve nerogulin'dir. Ayrıca Wnt/Frizzled protein/ β -catenin sinyal yolağı, Notch ve MAPK sinyal yolları da melanoblast-melanosit gelişimi aşamasında rol oynayan yolaklardır.⁷

Langerhans hücreleri

Langerhans hücreleri kemik iliği kökenli hücrelerdir.¹ Dendritik hücreler adaptif bağışıklık tepkilerini başlatabilen en güçlü antijen sunan hücrelerdir. Epidermis ve mukoza içinde yer alan Langerhans hücreleri ise evrimsel olarak korunmuş dendritik hücrelerin benzersiz bir alt kümesini temsil eder; alerji dahil deri ve mukozal bağışıklık tolerans içinde önemli bir rol oynar. Heterojen, insan Langerhans hücreleri progenitörleri, yaklaşık olarak gebeliğin 7. haftasında görülür. TGF- β 1, Langerhans hücreleri gelişiminde ve korunmasında çok önemli bir faktördür.¹⁵ HLA-DR antijeni pozitif hücreler olup 7 haftalık insan embriyosunda ve epidermisinde bulunur. Yoğunluğu, büyüklüğü ve şekli epidermin durumundan bağımsız ancak gestasyonel yaş ile ilgilidir. Yetişkin seviyesindeki Langerhans hücre sayısındaki artış hem 3. trimesterde hem de doğum sonrası oluşmaktadır.¹⁶ Faktör XIIIa (FXIIIa), bir transglutaminaz koagulan olup dermal dendritik hücreler için sitoplazmik belirteçtir. İlk olarak embriyonik hipodermiste, subepidermal dermiste ve sonrası papiller dermis perivasküler düzenlenmesinde yer alır.¹⁷

Merkel hücreleri

Merkel hücreleri, epidermin bazal tabakasında ve bazı mukoza bölgelerinde, özellikle dokunmaya duyarlı alanlarında yoğunlaşmış olarak yer alan post-mitotik, nöroendokrin, deri hücreleridir.¹⁸

Merkel hücrelerinin embriyolojik kökeni ile ilgili olarak bazı araştırmacılar, krista nöralis kökenli olduğunu ileri sürerken, bazıları epidermal keratinositlerin differansiyasyonundan kaynaklandığını bildirmektedirler.^{19,20}

Merkel hücrelerinin orijini hakkında ilk kabul edilen hipotez melanoblastlar ve Schwann hücreleri gibi krista nöralis kökenli olduğu yönündedir.²¹ Titreşim algılayan Merkel hücreleri, postnatal gelişen ve en az iki hafta boyunca duyu sinirleri varlığı olmadan bulunabilen ayrı bir hücre sınıfı gibi davranırlar.²²

Gelişmekte olan mekanosensör sinirler Merkel hücrelerini tanıırken, komşuluğunda bulunan epidermal hücreleri hedef almazlar.²³ Merkel hücrelerinin ilişkili olduğu sinirlerin dejenerasyonundan sonra da yaşamlarını sürdürmeye devam ettirmeleri, gelişimlerinin sinirsel indüksiyondan bağımsız sağlanabileceğine işaret eder.²⁴ Fetal insan derisinde yaklaşık 18. haftada dendrit benzeri sitoplazmik çıkıntılarıyla bazal lamina ve komşu keratinositlere uzanan Merkel hücresi yoğunluğu artar, ancak 20. haftadan sonra genellikle kaybolurlar.^{25,26} Eğer Merkel hücreleri krista nöralisten köken alıyor ise, krista nöralisten köken aldığı bilinen melanositlerde Merkel hücreleri gibi desmozom ve sitokeratinlerin bulunmamasının nedeni ortaya konulmamıştır.²⁴

Merkel hücrelerinin epidermal köken hipotezi ise bu hücrelerin modifiye keratinositler gibi epidermiste postnatal nöroendokrin differansiyasyona uğradığını ileri sürer.^{24,27,28} Komşu keratinositlerle olan desmozomların varlığı ve sitokeratin CK20 boyanabilmeleri bu teoriyi destekleyen iki önemli bulgudur.

Dermis

Dermis, yüzey ektodermin altındaki mezoderm kökenli mezenşimden meydana gelmektedir. Bağ dokusunun büyük bir kısmı lateral mezodermin somatik yaprağından, bir kısmı ise somitlerden farklı dermatomlardan köken almaktadır. 11. haftada mezenşimal hücreler kollajen ve elastik fibrilleri sentezlemeye, epidermal ve dermal çıkıntılar oluşmaya başlar. Dermal çıkıntılarda epidermis beslenmesini sağlamak üzere kapiller halkalar gelişirken, bir kısmında ise duyu sinir sonlanmaları oluşur. Ekstremitelerin gelişimi ile birlikte spinal sinirlerin deri dağılımları gerçekleşir. Bir periferik sinir tarafından innerve edilen deri alanı kutanöz sinir alanını meydana getirir.² Dermis, multipl embriyonik orjinli olarak mezenşimal hücrelerin bir kısmı krista nöralisten, bir kısmı da somitik ve lateral plak dermomyotomlarından orjinlenmiştir. Foliküler dermal papilla ve dermal kılıftaki hücrelerin biyolojik özellikleri diğer mezenşimal hücrelerden farklıdır.⁴

Dermisteki mezenşimal endotel hücreleri ile dōşeli yapılar şeklinde oluşmaya başlayan basit kapiller kan damarları, 5. haftanın sonunda gözlenmeye başlar. Mezenşimal kökenli myoblastlar çevrelerini sarması ile arteriol ve arterler oluşur. Kan akımının geri dönüşü oluştuğca ven ve venüller oluşur. İlk trimesterin sonunda fetal dermis damar yapısının önemli bir kısmı tamamlanmış olur.^{2,29}

18 haftalık embriyoda epidermal-dermal bağlantıda hemidesmozomlar ve bağlayıcı fibriller, tip IV kollajen ve laminin gözlenir. Pilosebase üniteler şekillenir, foliküler epidermiste keratinizasyon iyi gelişir. İnterfoliküler keratinizasyon ise 24 haftadan önce başlamaz.³⁰ Primer yetişkin fibroblastlar, gelişim, homeostaz ve rejenerasyon özelliği belirleyen çoğu homeodomeyn transkripsiyon faktörlerinin (HOX genleri) ifadenme düzeyini embriyonik dönemde olduğu gibi korumaktadır.³¹

Deri eklerinin embriyolojik gelişimi

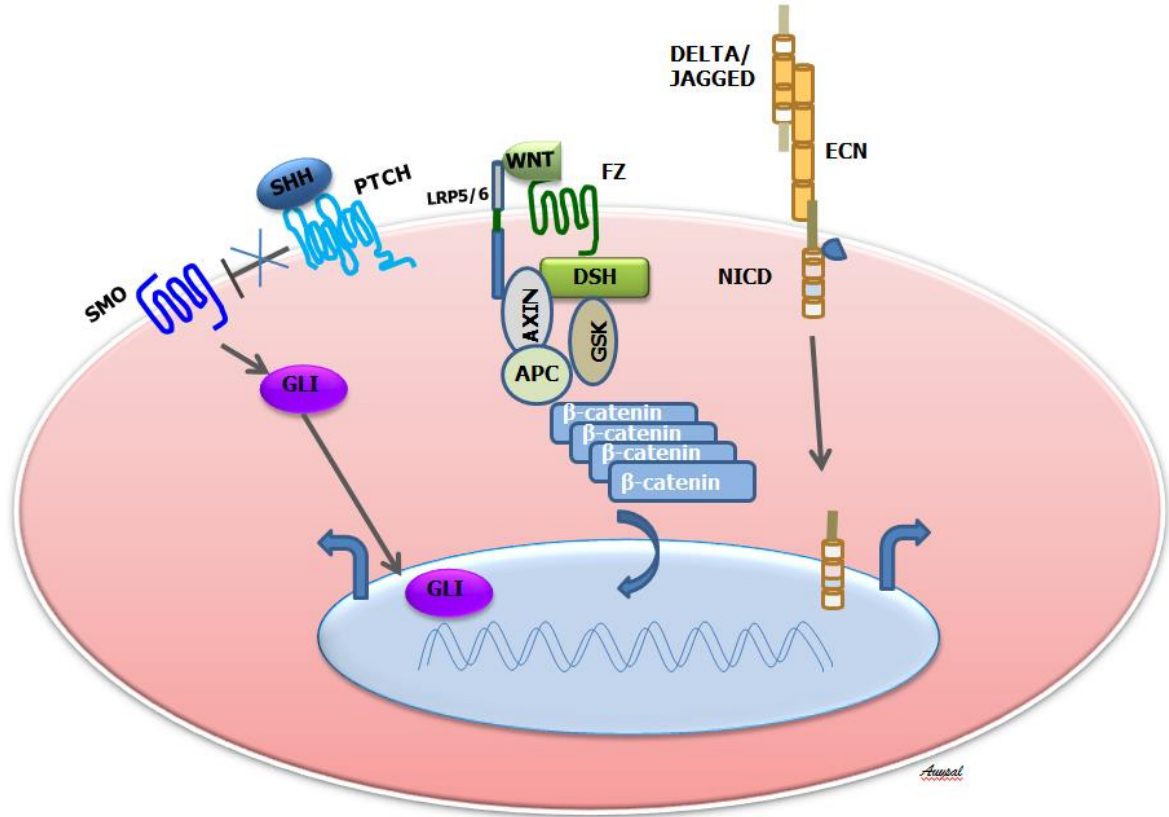
Kıl gelişimi

Kıllar erken fetal dönemde (9-12. hafta) germinatif tabakadan gelişmeye başlar ve dermise doğru proliferasyon gösterir. Ancak 20. haftaya kadar kolaylıkla seçilmez. Kıl primordiyumunun epitel hücreleri germinal matriksi meydana getirir. Dermisteki terminal uçlarında invajinasyon görülerek kıl papillası oluşur. Bu papillanın içinde damar ve sinir yapılarının bulunacağı mezenşim bulunur. Kıl tomurcuğu merkezinde çok katlı epitel keratinize olarak kıl gövdesini oluşturur. Periferde küboidal epitelyal kıl kılıfı oluşur. Dermisteki mezenşimden dermal kök kılıfı ve düz kas yapısında erektör pili kası oluşmaktadır. 12. haftanın sonuna doğru ilk olarak üst dudak, kaş bölgesinde ve çenede lanugo kılları oluşmaya başlar, 17-20 haftalar arasında miktar olarak sayıları çok artar ve doğuma yakın perinatal dönemde dökülürler. Sonraki dönemde yeni oluşan kıl foliküllerinden daha kaba kıllar belirir.^{2,3} Kıl folikülü nöroektodermal-mezodermal bir mini organ olarak düşünülmektedir. Erken embriyonik evrede morfogenez başlıyan kıl yapısının temel gelişimi ve düzenli döngüsü, Wnt, Hedgehog, Notch ve BMP sinyal yolları arasında güçlü bir etkileşimi içerir (Şekil 3).³²

Kıl folikülleri gelişimine ek olarak, dişler ve meme bezleri gibi deri eklerinin gelişimi de Wnt, FGF, TGF- β , ve Hedgehog sinyal molekülleri ile regüle edilir. TNF ailesi ligandı ektodisplazinin (Eda), epitelyal eklerin morfogenezinde, başlamasından farklılaşmaya pek çok basamakta önemli rol oynamaktadır.³³ Wnt yolağı kıl folikülü indüksiyonu sırasında temel bir rol oynar. Notch sinyali kök hücre kaderini belirlerken; BMP hücresel farklılaşma ile ilgilidir.³⁴ Saç folikülü morfogenezisi, Wnt, Shh, Notch, BMP ile epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki diğer sinyal yolları etkileşimine bağlıdır.³⁵ Wnt yolağı saç folikülü indüksiyon sırasında önemli bir rol oynarken, Shh geç dönemdeki farklılaşmadan sorumludur. BMP hücresel farklılaşma aşamasında rol

oynar; Notch ise kök hücrelerin kaderini belirleyen temel sinyal yolağıdır. Wnt yolağı saç folikülü morfogenezinde ana regülatör olarak kabul edilir ve Nfk- β tarafından regüle edilir. Epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki sinyal

düzenlenmeleri primer siliolar üzerinden gerçekleşir. Bu primer silioların oluşumu epitelyal laminin-511 ile dermal beta-1 integrin arasındaki etkileşim sonucunda oluşur.³⁴



Şekil 3. Embriyogenezde Wnt, Notch ve Shh sinyal yollarının düzenlenmesi.

Yağ bezleri (Glandulae sebacea)

Yağ ve ter bezleri epidermisten farklılaşarak dermise doğru gelişmektedir. Yağ bezlerinin (Glandulae sebacea) büyük bir kısmı kıl foliküllerinin yan kısımlarında glandular tomurcuklar halinde proliferasyon ile oluşmaya başlar. Bu yapılar kendilerini çevreleyen embriyonik bağ dokusu içine doğru büyüyerek birkaç alveol ve kanalların öncül yapılarını oluşturmak üzere dallanır. Alveol yapılarının iç bölümündeki hücreler salgı maddeleri ile dolarak dejenere olur ve sebum adı verilen salgı kıl foliküllerinden deri yüzeyine ulaşır. Bu salgı dökülen periderm hücreleri ile birlikte verniks kazeozanın yapımına katılır. Doğrudan

epidermise açılan ter bezleri ise epidermisten dermise proliferasyon tomurcuk yapıları ile oluşur.² Yağ bezleri ektodermal farklılaşmasında epidermal progenitör hücreler tarafından eksprese edilen Sox9 ve Lrig 1 önemli moleküllerdir.^{4,5}

Ter bezleri (Glandulae sudoriferae)

Ter bezleri, ekrin tipte olup vücut derisinin büyük bir kısmında bulunur. Epidermis türevli ektodermal yapılar şeklinde epidermis bazal tabakasından dermisteki mezenşimal dokuya proliferasyon tomurcukla oluşmaya başlar. Tomurcuklar şeklinde uzamaya başlayan öncül glandüler yapılar oluşmaya başladıkça salgı yapacak

son kısımları kıvrılmaya başlar. Bezlerle ilgili düz kaslar da epidermal tomurcuklardan gelişir.^{2,3}

Ter bezleri gelişimi, 14-16 haftalık embriyoda başlar, 24 haftalıkta temel olarak tamamlanır. Ter bezlerinin gelişimi pek çok faktörü içeren çok karmaşık bir süreçtir. EGF ile ekstrasellüler matriks oluşumu ve ter bezlerinin morfogenezisi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. İnsan fetal derisinde epidermal kök hücreleri ter bezlerinin kaynağıdır. Ter bezlerinin tomurcukları ve hücrelerinin gelişimi ve maturasyonu için esas indüktörlerden biri epidermal büyüme faktörüdür.³⁶

Epidermal kök hücreler ve ter bezlerinin arasındaki trafik, kompleks biyolojik bir süreçtir. Spontan abortus fetuslarda 13-14 haftalık primer epidermal kabarıklardan şekillenen primordiyal bazal hücreler, 14-16. haftalar arasında sıkıca paketlenerek multipl tepecik şeklini almaktadır. Embriyonik epidermiste kordon benzeri kolumnar tomurcuklar dermise doğru uzanarak juvenil ter bezlerini 18-20. haftada oluşturur. Epidermal büyüme faktörünün yanında ter bezi tomurcuklarının gelişimi ve maturasyonunda lokal etkili matriks metalloproteinazların (MMPs), bazal membran majör matriks bileşenlerinin ayrılmasında önemli rolü olabileceği bildirilmektedir.³⁷

Meme bezlerinin gelişimi

Memeye özgü progenitör hücreler 4-6. gebelik haftasında görülebilir.³⁸ Meme bezleri, özelleşmiş modifiye ter bezleri olup her iki cinsiyette gelişimleri benzer şekilde ilerler. Meme çizgileri ilk kez 4. haftada embriyonun ventral yüzünün her iki tarafında, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanacak şekilde ortaya çıkarlar; meme bezleri bu çizgiler üzerinde oluşur. İnsanda pektoral bölgedekiler hariç meme çizgileri kaybolur fakat % 2-5 arasında insanda fazla meme ucu meme çizgisi boyunca görülebilir.^{2,3,38-40} Primer meme tomurcukları, ilk trimester sonuna doğru mezenşimal düzenleyici faktörlerin indüktif etkisiyle altında bulunan mezenşime doğru

büyümeye başlar.^{38,41} Her bir primer meme tomurcuğu sekonder meme tomurcuklarına dönüşerek laktifer kanallar ve dalları şeklinde gelişirler.² Sekonder tomurcuklarda tekrarlanan dallanma ve kanalizasyon ise üçüncü trimesterde meydana gelir.³⁸ Meme bezlerinin yağ dokusu ve etrafı fibröz bağ dokusu da çevre mezenşimden gelişir. Fetal dönemde meme bezlerinin oluştuğu bölgedeki epidermis çöküntü yaparak meme çukurlarını oluşturur. Yenidoğanda meme başları şekillenmiş ve belirgin değildir. Doğum sonrası, areolanın çevre bağ dokusunun gelişmesi ile belirgin olmaya başlarlar. Areola ve meme başının düz kasları da çevre mezenşimal hücrelerden farklılaşır. Yenidoğanlarda memede laktifer kanallar bulunsa da alveoller bulunmaz.²

Tırnakların gelişimi

Tırnak, oldukça keratinize olmuş bir yapıdır ve parmakların dorsal ucundan büyür. El ve ayak tırnakları yaklaşık 10. haftada gelişmeye başlar. En erken primer tırnak alanı olarak seçilebilen bölgedir.^{2,3,42,43} Tırnağın temel yapısal parçaları; proksimal tırnak katlantısı, tırnak matriksi, tırnak yatağı, hipokondrium'dan oluşur. Hepsi birlikte tırnak plağını oluşturur ve bu keratinize yapı ömür boyunca büyümeye devam eder.⁴⁴ Her parmak ucunda kalınlaşmış epidermal tırnak alanları ortaya çıkar. Epidermis katlantıları olan tırnak kıvrımları tarafından sarılırlar. Proksimal tırnak kıvrımından gelen hücreler, tırnak alanının üzerine doğru büyür ve keratinize tırnak plağını meydana getirir. Başlangıçta gelişen tırnak, eponişyum adı verilen epidermis yüzeyel tabakaları ile örtülüdür. Bu yapı daha sonra dejenere olarak tırnağı taban kısmı dışında açıkta bırakır ve kütikula olarak devam eder.¹

Primer tırnak alanı, distal falanksın dorsal yüzünde proksimal, lateral ve distal oluklarla ayrılmaktadır. Yaklaşık 13. haftada, matriks primordiyumu, primer tırnak alanının proksimal parçası ile etkileşerek proksimal ve ventrale doğru

büyür ve proksimal tırnak kıvrımının invajinasyonunu oluşturur. 14. haftaya ulaşıldığında, matriks primordiumunun, tırnak matriksine differansiye olduğu yerlerde tırnak plağı, proksimal tırnak kıvrımının altında belirlemeye başlar. 17. haftaya kadar tırnak plağı büyüyerek neredeyse tüm tırnak yatağını kapatır. Tırnak plağı distal uçtan dışarı doğru büyüdükçe, havada kalmış distal kenar tarafından hiponşyum oluşturulur. Tırnak gelişimi, ekstremiteler tomurcukları ile yakından ilişkilidir ve ektoderm ile mezoderm arasında çeşitli yollar aracılığıyla kompleks haberleşmeler olmasını gerektirir. Deri ve diğer deri ekleri gibi tırnak gelişimi için de epidermis ve altındaki mezenşimal yapı ile etkileşim bulunmaktadır.⁴⁵ El tırnakları 32. haftada, ayak tırnakları ise 36. haftada parmak uçlarına ulaşır.²

KAYNAKLAR

1. Kierszenbaum AL, Tres L. Histology and cell biology: An introduction to pathology. 4. baskı: Elsevier Health Sciences; 2015. 355-381.
2. Moore KLP, Torchia TVN, Mark G. The developing human: clinically oriented embryology. 10. baskı: Elsevier Health Sciences; 2015. 437-55.
3. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 11. baskı: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 362-7.
4. Forni MF, Trombetta-Lima M, Sogayar MC. Stem cells in embryonic skin development. Biological research 2012; 45: 215-22.
5. Kulukian A, Fuchs E. Spindle orientation and epidermal morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2013; 368: 1629.
6. Carlson BM. Patten's Foundations of Embryology. 6. baskı: Mcgraw-Hill College; 1996. 358-60.
7. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, et al. Skin melanocytes: biology and development. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii 2013; 30: 30-41.
8. Betters E, Liu Y, Kjaeldgaard A, Sundstrom E, et al. Analysis of early human neural crest development. Developmental Biology 2010; 344: 578-92.
9. Ernfor P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. Experimental cell research 2010; 316: 1397-407.
10. Le Douarin NM, Creuzet S, Couly G, et al. Neural crest cell plasticity and its limits. Development (Cambridge, England) 2004; 131: 4637-50.
11. Holbrook KA, Underwood RA, Vogel AM, et al. The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the anti-melanoma monoclonal antibody, HMB-45. Anatomy and Embryology 1989; 180: 443-55.
12. Cormack DH. Essential Histology: Lippincott Williams & Wilkins; 1993. 463.
13. Suder E, Bruzewicz S. Melanocytes of fetal dermis - studies with anti-HMB-45 antibody. Medical science monitor : Int Med J Exp Clin Res. 2004; 10: 229-32.
14. Hirobe T. How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? Pigment cell & melanoma research 2011; 24: 462-478.
15. Zhang X, Gu J, Yu FS, Zhou L, et al. TGF-β1-induced transcription factor networks in Langerhans cell development and maintenance. Allergy 2016; 71: 758-64.
16. Foster CA, Holbrook KA. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin: cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. Am J Anat. 1989; 184: 157-64.
17. Gibran NS, Nickoloff BJ, Holbrook KA. Ontogeny and characterization of factor XIIIa+ cells in developing human skin. Anatomy and Embryology. 1996; 193: 35-41.
18. Boulais N, Misery L. Merkel cells. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 147-65.

19. Jolicoeur F. Intrauterine breast development and the mammary myoepithelial lineage. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 199-210.
20. Polakovicova S, Seidenberg H, Mikusova R, et al. Merkel cells--review on developmental, functional and clinical aspects. *Bratislavske lekarske listy*. 2011;112: 80-7.
21. Winkelmann RK. The Merkel cell system and a comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system. *J Invest Dermatol*. 1977; 69: 41-6.
22. Nurse CA, Faraway L. Development of Merkel cell populations with contrasting sensitivities to neonatal deafferentation in the rat whisker pad. *Somatosensory & motor research* 1988; 6: 141-62.
23. Rosati D, Nurse CA, Diamond J. Lectin-binding properties of the Merkel cell and other root sheath cells in perinatal rat vibrissae. *Cell Tissue Res* 1984; 236: 373-81.
24. Lucarz A, Brand G. Current considerations about Merkel cells. *Eur J Cell Biol* 2007; 86: 243-51.
25. Hashimoto K. The ultrastructure of the skin of human embryos. X. Merkel tactile cells in the finger and nail. *J Anat* 1972; 111 (Pt 1): 99.
26. Moll I, Roessler M, Brandner JM, et al. Human Merkel cells--aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 259-71.
27. Compton CC, Regauer S, Seiler GR, et al. Human Merkel cell regeneration in skin derived from cultured keratinocyte grafts. *Lab Invest*. 1990; 63: 233-41.
28. Misery L, Gaudillere A. [Merkel cell and neuro-cutaneous system]. *Pathologie-biologie* 1996; 44: 849-55.
29. Johnson CL, Holbrook KA. Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. *J Invest Dermatol* 1989; 93(2 Suppl): 10s-7s.
30. Nazzaro V. [Normal development of human fetal skin]. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 1989; 124: 421-7.
31. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, et al. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. *PLoS genetics*. 2006; 2: e119.
32. Schmidt-Ullrich R, Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *BioEssays : News and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 2005; 27: 247-61.
33. Mikkola ML. TNF superfamily in skin appendage development. *Cytokine & growth factor reviews* 2008; 19: 219-30.
34. Rishikaysh P, Dev K, Diaz D, et al. Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development. *Int J Molecular Sci* 2014; 15: 1647-70.
35. Sennett R, Rendl M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 917-27.
36. Li J, Fu X, Sun X, et al. The interaction between epidermal growth factor and matrix metalloproteinases induces the development of sweat glands in human fetal skin. *J Surg Res* 2002; 106: 258-63.
37. Fu X, Li J, Sun X, et al. Epidermal stem cells are the source of sweat glands in human fetal skin: evidence of synergetic development of stem cells, sweat glands, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 102-8.
38. Javed A, Lteif A. Development of the Human Breast. *Semin Plast Surg* 2013; 27: 5-12.
39. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlinska MA, et al. Mammary gland: From embryogenesis to adult life. *Acta Histochemica* 2015; 117: 379-85.
40. Oftedal OT. The origin of lactation as a water source for parchment-shelled eggs. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7:253-66.
41. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119-37.

-
- 42.** Lewis BL. Microscopic studies of fetal and mature nail and surrounding soft tissue. *AMA Arch Derm Syphilol* 1954; 70: 732-47.
- 43.** Zaias N. Embryology of the human nail. *Arc Ddermatol* 1963; 87: 37-53.
- 44.** Dawber RPR, de Berker DAR, Baran R. *Science of the Nail Apparatus. Baran and Dawber's Diseases of the Nails*

and their Management: Blackwell Science Ltd; 2008. p. 1-47.

- 45.** Saito M, Ohyama M, Amagai M. Exploring the biology of the nail: An intriguing but less-investigated skin appendage. *J Dermatol Sci* 2015; 79: 187-93.