

Omurga ve Omuriliğin Embriyolojik Gelişimi

Embryological Development of the Spine and Spinal Cord

Mesut METE,^a
Ahmet Şükrü UMUR,^a
Mehmet SELÇUK^a

^aBeyin ve Sinir Cerrahisi AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mesut METE
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi AD,
Manisa, TÜRKİYE
dr.mmte@hotmail.com

ÖZET Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi, hayatın başlaması ile birlikte başlamaktadır. Gastrulasyon dönemi, embriyonun üç tabakalı olmasını ve tüm dokulara kaynak oluşturacak yapıların hazır hale gelmesini içerir. Bu safhada, meydana gelen bir kusur, ayrı omurilik anomalisi tip I ya da Tip II ye neden olur. Sinir sisteminin embriyolojik gelişimindeki basamaklar a. Nörülasyon, b. Kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu ve c. Dedifferentasyon adları verilen aşamalardır. Nörülasyon aşaması, nöral plağın oluşması, nöral tabakanın katlanması ve nöral tüp oluşumundan meydana gelir. Nörülasyonun bu dört aşamasında oluşan sorun orta hat kapanma kusuru olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöral tabakanın hiç katlanmadan ve düz tabaka olarak kalması "myelosizis" adı verilen bir gelişim kusuruna yol açar. Nörülasyon aşamalarından nöral dokunun katlanmasına rağmen karşılıklı kenarların birleşmemesi sonucunda da myelomeningosel, meningosel, lipomyelomeningosel gibi gelişim kusurları görülmektedir. Kuyruk tomurcuğun kanalizasyonu sırasında oluşacak bir gelişim kusuruna spina bifida okült adı verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrulasyon; sinir dokusunun oluşması

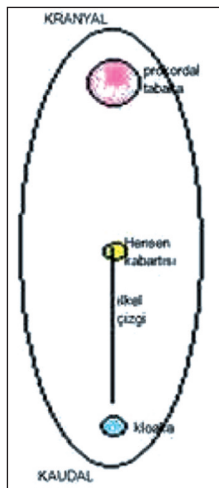
ABSTRACT Embryological development of the central nervous system begins with the start of life. Gastrulation period includes three layers embryo which will be resource to all tissues. Developmental defects at this stage caused to split cord malformation type I or type II. Steps in the embryonic development of the nervous system are; a. Neurulation b. Tail bud canalization and c. Dedifferentation. Neurulation stage occurs from formation of the neural plate, folding of the neural layer and neural tube formation respectively. Problems that occur in these four stages of neurulation, cause to midline closure defects. Neural layer without folding and remain as a flat layer called myelochisis. Although neural layer is folded, if opposite sites are not merged to each other developmental defects such as myelomeningocele, meningocele and lipomeningomyelocele can occur. Defects resultant during tail bud canalization are called occult spina bifida.

Key Words: Gastrulation; neurulation

Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics 2016;6(2):4-8

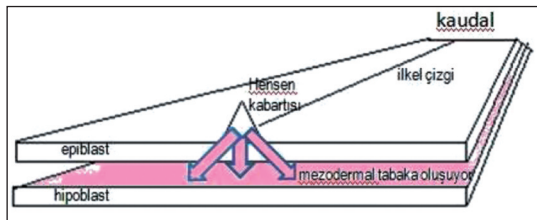
Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi neredeyse embriyonun hayat başlaması ile birlikte başlamaktadır. Sperm ile ovumun buluşmasının ardından gelişen olayları kısaca hatırlayacak olursak her türlü dokunun gelişeceği tek hücre ile başlamak gerekir. Bu safhada anneden gelen sinyallerin çok önemi vardır. Tek hücreli yapının bölünmeye başlayabilmesi için anneden gelen (maternal) oct-3 geninin (Bu gen özel bir yapıdır ve ATTTGCAT sekizli baz çiftinin DNA üzerine bağlanması ile görev yapar) etkin hale gelmesi gerekmektedir. Gelişmeye devam eden tek hücre ilk bölünmesini mitotik olarak yapmaktadır. Bölünmeye devam eden embriyoda, 8 hücreli yapıya blastomer, 16 hücreli yapıya morula daha sonrada 57

hücreli olduğunda blastosit adları ile anılmaktadır. Bir top halinde olan blastosit yapısında, topun tamamı hücre ile dolu ve bazı hücreler çevresinde, bazıları ise topun içinde yer almış olmaktadır. Tam bu aşamada hücrelerin gelecekleri belirlenmekte, dış hücre gurubu uterus ve anne ile ilişki kuracak olan plasentayı, iç hücre gurubu ise embryonik tabakaları oluşturmak üzere görev üstlenmektedir.^{1,2} Dış hücre gurubu uterus ile oluşturmaları beraberlik için ayaksı çıkıntılar geliştirirken, iç hücre gurubu bir tabaka halinde dizilir ve hemen altında ince bir hücre tabakasının daha oluştuğu görülür. Bu tabakalardan amnion kavitesine bakan tabakaya epiblast, vitellus kavitesi tarafına bakan tabakaya da hipoblast adı verilmektedir. Bu yapının tamamı ise iki tabakalı (bilaminar) embriyo olarak anılmaktadır. Üstten bakıldığında elips bir yapıya benzeyen embriyonun vücut şeması olarak baş ve arka tarafları bellidir. Baş tarafı prokordal membran, arka tarafı ise klokal membran ile belirlenmiş



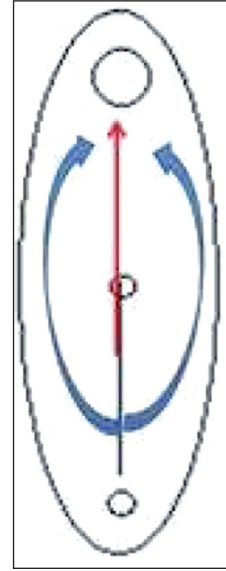
ŞEKİL 1: Kranyal tarafta prokordal tabaka, kaudal tarafta da klokal membran ile belirlenmiş olan iki tabakalı embriyo görülmektedir. Hensen kabartısı ve ilkel çizgi belirlenmiş, gastrulasyon için hazırlık yapılmaktadır.

(Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)



ŞEKİL 2: Hensen kabartısı ve ilkel çizgiden iki tabaka arasına giren epiblast hücreleri arada orta tabakayı yani mezodermi oluştururlar.

(Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)



ŞEKİL 3: Mezodermal tabakayı oluşturan hücreler çeşitli kollar halinde epiblast ve hipoblast tabakaları arasına yerleşirler. Orta hat kapanma kusurları açısından önemli olan orta hattın kranyale ilerleyen koldur (kırmızı ok).

(Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

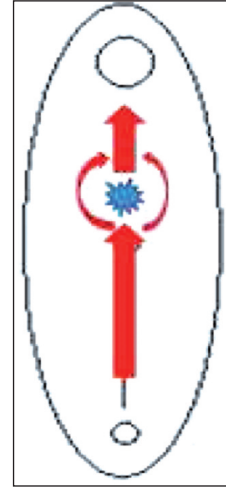
olup kaudalden kranyale uzanan ilkel çizgi ile bu çizginin kranyal ucundaki Hensen kabartısı ilk göze çarpan yapılarıdır (Şekil 1).

İki tabakalı embriyonun epiblast tarafında gelişen ilkel çizgi ve Hensen kabartısından iki tabaka arasına girerek, embriyonun her iki tabakası arasında bir ara tabaka oluşturan epiblast hücreleri orta tabakayı yani mezodermi yapmaktadır (Şekil 2).

Gastrulasyon adı verilen bu süreç embriyonun üç tabakalı olmasını ve tüm dokulara kaynak oluşturacak yapıların hazır hale gelmesini sağlamaktadır. Tüm tabakalar oluştuğunda, artık bu tabakaların adları da farklıdır. Amnion kesesi tarafındaki tabaka ektodermis, ara tabaka mezodermis, vitellus kesesi tarafına bakan tabaka da endodermis olarak isimlendirilir¹ Epiblasttan içeriye doğru girerek her iki tabaka arasına yerleşmekte olan mezodermal tabaka farklı organlara kaynak oluşturması açısından çok önemlidir. Orta hattın kranyale doğru ilerleyen mezodermal tabaka kısmının ise nöral doku gelişimi açısından çok daha önemli bir yeri vardır (Şekil 3). Şöyleki; kaudalden kranyale doğru ilerleyen mezodermal doku, korda dorsalis ya da diğer bir adı ile notokord'da sentezlenen sonic hedgehodge (SHH) gen proteini sayesinde ektodermal tabakaya sinyal ileterek nöral yönde farklılaşmayı uyarır.³

İlkel delik yada gerçek nöroenterik kanal nöroektoderm ile endoderm arasında doğrudan irtibatı sağla-

yan ve notokordun kaudal ucunda yer alan bir kanaldır.⁴ İlkel çizgi ve delikten içeriye girerek iki tabaka arasına yerleşen orta tabaka orta hattan olduğu gibi bir çok koldan ilerler ve tüm arayı doldurarak mezodermi oluşturur. Bu ilerleme sırasında, orta hat mezoderm kolunun önüne çıkan bir engel notokordun ileriye gitmesine engel olur. Hayatın 13 ve 14. günlerinde amnion kesesi ve vitellüs kesesi aksesuar nörenterik kanallarla birleşmekte daha sonra bu kanallar 24 saat içinde kapanmaktadır. Kapanamayan ve geride kanal olarak kalan bu kanallar orta hatta olduklarından, ortadan ilerleyen notokord için bir engel oluşturmaktadırlar. Böyle bir kanal ile karşılaşan notokord ikiye ayrılmakta, yoluna devam etmekte ve ayrılan kollar daha sonra tekrar birleşmektedir (Şekil 4).



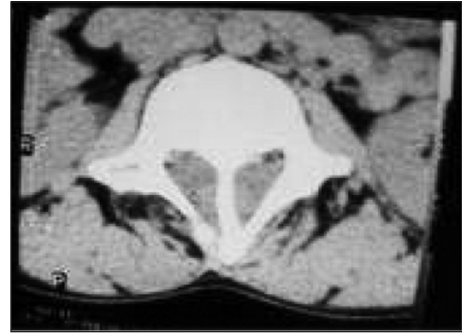
ŞEKİL 4: Kranyale doğru ilerleyen mezoderm in orta kolu bir engel ile karşılaştığında engeli iki yandan dolaşır ve daha sonra tekrar birleşerek ilerlemeye devam eder. (Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçuki'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

Gastrulasyon safhasında, orta hat notokord (korda dorsalis) kranyale doğru ilerlerken böyle bir engelle karşılaştığında ayrılmanın zamanı ve derecesi ile bağlantılı olarak ayrıık omurilik anomalisi tip I (her iki omurilik yarısı iki ayrı duramater kılıfı içinde ve aralarında kemik septum var ise), ya da Tip II (her iki omurilik yarısı aynı dura mater kılıfı içinde ve aralarında fibröz ayıraç var ise) oluşur (Şekil 5).

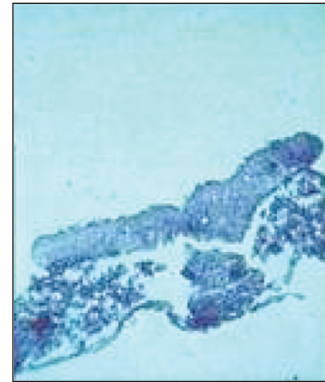
Gastrulasyon aşaması başarı ile tamamlanması ile mezodermal tabaka oluşturulmuş olur. Her üç germinal tabaka oluşmasını takiben organogenezis ve sistemlerim gelişmesi aşamasına gelinir. Sinir sisteminin embriyolojik gelişmesinde üç önemli basamak vardır. Bunlar **a. Nörülasyon**, **b. Kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu** ve **c. Dedifferentasyon** adları verilen aşamalıdır. Bunlardan nörülasyon gebeliğin 26. gününde, kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu ise gebeliğin 52. gününde tamamlanmaktadır. Geriye kalan 7 ay gibi uzun bir zaman dilimi ise ince bağlantıların oluşturulması için gerekli olan dedifferentasyon aşamasına verilen dönemdir. Nörülasyon aşaması da dört önemli aşama içermektedir. İlk aşama **nöral plağın oluşması** aşamasıdır. Bu aşamada, orta hat mezodermal dokusundan (notokord, korda dorsalis) gelen sinyaller gereği ektodermal doku orta hatta kalınlaşmakta ve nöral doku olmak üzere özelleşerek “nöral tabaka” haline gelmektedir (Şekil 6).

Daha sonra **nöral tabaka katlanarak** nöral oluk haline gelmekte, oluk derinleşmekte, yuvarlak bir boru haline gelen nöral tabakanın karşılıklı kenarları birbirini ile birleşerek “**nöral tüp**”ü oluşturmaktadırlar (Şekil 7a,b,c).

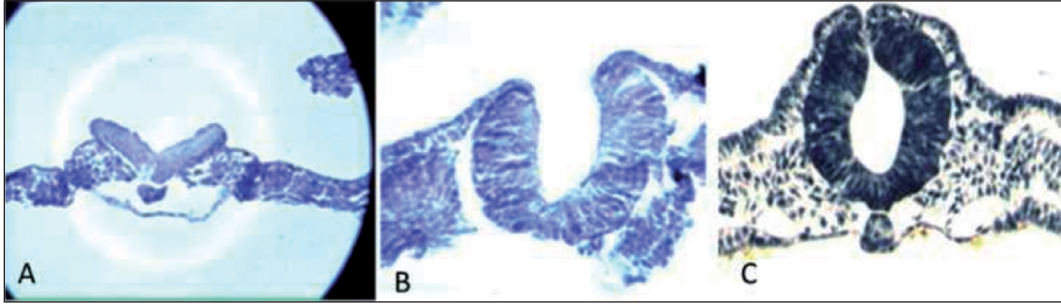
Nöral tabakanın katlanması aşamasında, orta hat-taki hücre dizisinin iskelet yapısında önemli bir değişiklik olmakta, tüm hücre çekirdekleri tabanda yerleşerek



ŞEKİL 5: Gastrulasyon aşamasında ikiye ayrılmış olan notokordun çevresini dolandığı yapışıklık, organizma tarafından kemik spikül olarak tamir edilmiş, iki ayrı omurilik yarısı farklı spinal kanallarda bilgisayarlı tomografide görülmektedir. Ayrıık omurilik anomalisi Tip I örneğidir. (Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçuki'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)



ŞEKİL 6: Ektodermal tabaka, orta hat mezoderminden (notokord) gelen sinyaller doğrultusunda kalınlaşarak nöral tabakayı oluşturmuştur. Nöral tabakanın hemen altında yuvarlak notokord görülmektedir. Nörülasyonun birinci aşaması (Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçuki'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)



ŞEKİL 7: Nörülasyon sırasında nöral plağın katlanarak nöral oluk oluşturmaya, daha sonra bu oluğun derinleşmesi ve nöral tabakalar ile cilt ektodermine karşılaştıkça birleşmesi nörülasyonun tamamlanarak nöral tüpün oluşması görülmektedir.

(Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

adeta bir orta menteşe çizgisi noktası oluşturmaktadır (Şekil 8). Bu arada etraftaki ektodermal dokuda aşırı bir proliferasyon olmakta ve hızla büyüyerek hacim olarak artan cilt ektoderm dokusu her iki yandan nöral tabakaya baskı yapıp ittirerek, nöral tabakanın katlanmasına yardımcı olmaktadır. Nöral dokunun katlanıp nöral tüp'ü oluşturmaya başladığında, nöral ektoderm ve cilt ektodermi birbirlerinden ayrılır. Nöral doku karşı nöral doku ile, cilt ektodermi de karşı cilt ektodermi ile birleşerek embriyonun tüm çevresini sarar ve ilerleyen dönemde cilt dokusu yapmak üzere gelişmeye devam eder.

Nörülasyonun bu dört aşamasının herhangi bir safhasında oluşan sorun daha sonra orta hat kapanma kusuru olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöral tabakanın hiç katlanmadan ve tabaka olarak kalması “myeloşizis” adı verilen bir gelişim kusuruna yol açar. Nörülasyon aşamalarından nöral dokunun katlanmasına rağmen karşılıklı kenarların birleşememesi sonucunda da myelomeningosel (Şekil 9), meningesel, lipomyelomeningosel gibi ciddiyeti çok değişken kusurlu gelişimler görülmektedir.

Nörülasyonun son aşaması olan cilt ve nöral ektodermal tabakaların birbirlerinden ayrılması aşamasının olması gerektiği gibi olmaması normal olarak oluşan nöral tüpün cilt ektoderminden ayrılmaması nedeni ile cilt dokusunun kendisi ile birlikte daha derinlere çekmesine ve ciltten içeriye doğru, iç yüzü cilt ektodermi ile örtülü bir yol oluşmasına (dermal sinüs traktı) neden olur (Şekil 10).

Nörülasyon dönemini takiben “**kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu**” ya da **sekonder nörülasyon** denilen aşamaya gelir. Kuyruk tomurcuğu oluşturan hücre kitlesi içindeki hücreler nöronal karakter kazanmaya başlar ve vakuoller belirir. Kuyruk tomurcuğu adı verilen bu hücre kitlesi aslında Hensen kabartısı ve ilkel çizginin



ŞEKİL 8: Nöral plağın katlanması sırasında, tam ortada bir çizgi halindeki hücrelerde hücre çekirdekleri taba çekilirler ve hücre tepesinde oluşan zayıf çizgi nedeni ile tam o sırada aşırı proliferasyon sonucu her iki taraftan ortadaki nöral plağa iki yandan baskı yapan ektodermal tabaka nöral plağın katlanmasına katkıda bulunur. Hücre çekirdeklerinin tabanda yer alması kırmızı çerçeve için de görülmektedir. (Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

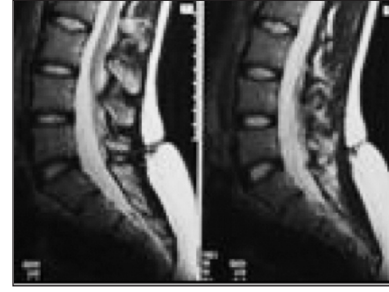


ŞEKİL 9: Myelomeningosel kusurlu gelişimi görülmektedir. Burada, nöral doku (myelo), meningeal doku (meningo) ve içi BOS ile dolu kese (sel) vardır. (Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçukî'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

kalıntılarıdır.⁵ Daha sonra bu vakuoller birbirleri ile birleşip distal nöral tüpü oluştur ve proksimal parça ile birleşerek son aşamayı tamamlarlar. Bu gözle bakıldığında bu sürece kaviteasyon ile nörülasyon adı da verilebilir. Bu olaylar 28-48. günler arasında olmaktadır. Bunu takiben regresyon ve apoptozis gerçekleşmekte, konus medüllä-

ris şekillenmekte ve geriye kalan artıktan da filum terminale gelişmektedir. Kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu aşaması sırasında, nöralasyon sağlıklı bir şekilde tamamlanmış nöral katmanlar ve cilt ektoderm tabakaları birbirlerine kavuşmuştur. Yani, kuyruk tomurcuğun kanalizasyonu sırasında oluşacak bir gelişim kusurunda, patolojinin üzerinde sağlam cilt dokusu bulunur. İşte bu nedenle bu aşamanın kusurlu oluşması sonucu ortaya çıkan gelişim kusurlarına gizli spina bifida, "spina bifida okülta" adı verilmektedir. Kuyruk tomurcuğunun kusurlu gelişimi sonucu görülen gelişim bozuklukları terminal myelosistosel, kalın ve kısa, yağlı filum terminale ve sakral lipom olarak sayılabilir.⁶

Nöral tüp hem kranyal hem de kaudal taraftan kapanıp, anterior ve posterior nöroporlar kapanarak, sinir sistemi dokusunun ana taslağı ortaya çıktıktan sonra bu temelin üzerine inşa edilecek yapıya sıra gelmektedir. Bir yandan kranyal tarafta beyin dokusu gelişmeye başlamakta, diğer yandan krista nöralis hücreleri göçe başlayarak dorsal kök gangliyonunu ve periferik sinir sistemini oluşturma gayreti içine girerler. Embriyolojik gelişimin, neredeyse hemen her aşamasında karşıt görüşler ve tartışmalar olmakla birlikte bu bölümde en çok kabul gören görüşlere yer verilmiş tartışmalı noktalar mümkün olduğunda konu dışında bırakılmıştır.⁷ Çeşitli araştırmacıların yaptıkları araştırmalarda, morfogenetik hareketlerin düzgün olmaması nedeni ile nöral tüp ol-



ŞEKİL 10: Nöralasyon tamamlandığında, nöral tabakalar ve cilt ektodermi birbirleri ile buluştuktan sonra, cilt ektodermine nöral ektoderminden ayrılamaması ciltten içerilere doğru, içyüzü dermis dokusu ile örtülü bir yol oluşmasına neden olur. Sagittal kesitte, manyetik rezonans görüntüleme, ciltte derine doğru uzanan dermal sinus traktusu görülmektedir.

(Tüm şekil ve resimler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Selçuki'nin kişisel arşivinden alınmıştır.)

ması gerektiği gibi gelişmemiş olsa da, sinir sistemi dokusu hücresel açıdan gelişmekte ve gelişmiş nöronal hücrelerde mevcut bulunan tüm molekülleri sentezlemektedir. Bu nedenle nöral tüp kapanma kusurlarının embriyolojisinde özellikle üzerinde durulması gereken konu sistem morfolojik olarak düzgün gelişmiyor olsa bile işlevsel olarak düzgün gelişmekte gibi görünmekte ve dolayısı ile de dokudan normal işlev beklenmektedir. Amnion sıvısının, uterus hareketlerinin ve doğum travmasının bu tip hastalarda görülen nörolojik sorunların sebebi olduğu kabul edilmektedir.^{8,9}

KAYNAKLAR

1. Carlson BM. Cleavage and implantation. Human Embryology and Developmental Biology. 2nd ed. Mosby Co; 1999. p.38-58.
2. Tarkowski AK, Wroblewska J. Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage. Embryol Exp Morphol 1967; 18:155.
3. Ding Q, Motoyama J, Gasca S, Mo R, Sasaki H, Rossant J, et al. Diminished sonic hedgehog signalling and lack of floor plate differentiation in Gli2 mutant mice. Development 1998;125:2533.
4. Catala M. Embryology applied to neural tube defects (NTDs). In: Özek MM, Cinalli G, Maixner WJ, eds. The Spina Bifida Management and Outcome. Springer; 2008. p.20-4.
5. Hughes AF, Freeman RB. Comparative remarks on the development of the tailcord among higher vertebrates. J Embryol Exp Morph 1974;32:355-63.
6. Selçuki M, Vatansever S, Inan S, Erdemli E, Bagdatoglu C, Polat A. Is a filum terminale with a normal appearance really normal? Childs Nerv Syst 2003;19:3-10.
7. French BN. Abnormal development of the central nervous system. In: McLaurin R, Venes JL, Schut L, Epstein F, eds. Pediatric Neurosurgery. 2nd ed. WB Saunders Co; 1989. p.9-34.
8. McLone DG, Dias MS, Goossens W, Knepper PA. Pathological changes in exposed neural tissue of fetal delayed spotch (Spd) mice. Childs Nerv Syst 1997;13:1-7.
9. Selçuki M, Vatansever S, Inan S, Sancı M, Sayhan S, Bagdatoglu C. Neural tissue continues its maturation at the site of neural tube closure defects: implications for prenatal intervention in human samples. Childs Nerv Syst 2004;20:313-20.