

## Omurga ve Omurilik Embriyolojisi: Nöral Tüp Defektlerinin Gelişim Süreci

### The Embryology of Vertebral Column and Spinal Cord: Development Process of the Neural Tube Defects

#### ÖZ

Fertilizasyonla başlayıp tek bir hücrenin kompleks multisellüler bir organizmaya dönüşümünü içeren insanın embriyolojik gelişimi; art arda seri hücre bölünmeleri ve diferensiasyonlarından oluşan karmaşık, büyüleyici bir süreçtir. Sinir sistemi gelişiminin temelini oluşturan, nörolasyon olarak adlandırılan nöral tüp formasyonu; embriyolojik gelişimin üçüncü haftasında başlayıp dördüncü haftanın sonunda tamamlanır. Bu süreçte trilaminar embriyonun posterior kısmını oluşturan nöroektoderm hücrelerinden nöral plak ve nöral kıvrım yapıları meydana gelir. Nöral kıvrım hücrelerinin birbirine doğru hareketi ve füzyonu sonrası yüzeysel ektoderm hücrelerinden ayrılmasıyla nöral tüp oluşur. Nöral tüpten santral sinir sistemini oluşturan beyin ve omurilik, nöral krestten ise spinal ganglion ve periferik sinir hücrelerinin nörolema tabakası meydana gelir. Nörolasyon sürecindeki bozukluk ise sinir sisteminde ağır doğumsal anomalilerle kendini gösterebilmektedir. Santral sinir sisteminin en sık konjenital malformasyonu olan nöral tüp defektleri klinik olarak geniş spektrumda semptomlar verebilmektedir. Etiyolojide genetik, nutrisyonel ve çevresel birçok etken yer alır. Antenatal dönemden başlanarak çok çeşitli tanı ve tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.

Bu derlemede omurga ve omurilik embriyolojisine yer verilerek; azımsanmayacak oranlarda karşılaşılabilecek nöral tüp defektlerinin daha iyi anlaşılması ile tanı ve tedavi sürecinin daha iyi yönetilmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Embriyoloji, Ensefalosel, Nöral tüp defekti, Nörolasyon, Spina bifida, Spinal kord

#### ABSTRACT

The human development is an intricate, fascinating process which is characterized with transformation of a single cell into a complex multicellular organism. It begins at fertilization and progress with a series of rapid cell divisions and differentiation. The neural tube formation is a part of neurulation process which underlies the embryological development of central and peripheral nervous system. It begins at third week and is completed at the end of fourth week. This process involves the formation of the neural plate and neural folds which are originated from the neuroectodermal cells. The neural folds begins to move together and fuse, convert the neural plate into the neural tube. The neural tube gives rise to the brain and spinal cord, the neural crest gives rise to the spinal ganglia and neurolemma sheaths of peripheral nerves. Disturbance of neurulation may result in severe birth defects of the brain and spinal cord. Neural tube defects are among the most common congenital anomalies and characterized with wide spectrum of clinical signs and symptoms. Nutritional, environmental and genetic factors play a role in the production of neural tube defects. As from the antenatal period, numerous diagnostic methods and treatments may be administered.

It is aim to provide better understanding of development process of neural tube defects and the management of diagnosis and treatment of them by reviewing the embryology of vertebral column and spinal cord.

**Keywords:** Embryology, Encephalocele, Neural tube defects, Neurulation, Spina bifida, Spinal cord

## GİRİŞ

Fertilizasyonla başlayıp tek bir hücrenin kompleks multisellüler bir organizmaya dönüşümünü içeren insanın embriyolojik gelişimi; art arda seri hücre bölünmeleri ve diferensiyasyonlarından meydana gelen karmaşık, büyüleyici bir süreçtir (16). Omurga ve omurilik gelişiminin temelini oluşturan nörolasyon olarak adlandırılan nöral tüp formasyonu; embriyolojik gelişimin üçüncü haftasında başlayıp dördüncü haftanın sonunda tamamlanır. Nöral tüpten santral sinir sistemini oluşturan beyin ve omurilik, nöral krestten ise spinal ganglion ve periferik sinir hücrelerinin nörolema tabakası meydana gelir (13). Nörolasyon sürecindeki bozukluk ise sinir sisteminde ağır doğumsal anomalilerle kendini gösterebilmektedir. Santral sinir sisteminin en sık konjenital malformasyonu olan nöral tüp defektleri, etkilenen nöral sistem komponentine göre meroanensefaliden spina bifidaya kadar geniş spektrumda kendini gösterir (13). Etiyolojide genetik, nutrisyonel ve çevresel birçok etken yer alır. Antenatal dönemde başlanarak çok çeşitli tanı ve tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.

Bu derlemede omurga ve omurilik embriyolojisine yer verilerek; azımsanmayacak oranlarda karşılaşılabilecek nöral tüp defektlerinin daha iyi anlaşılması ile tanı ve tedavi sürecinin daha iyi yönetilmesi amaçlanmaktadır.

## EMBRİYOLOJİK GELİŞİM

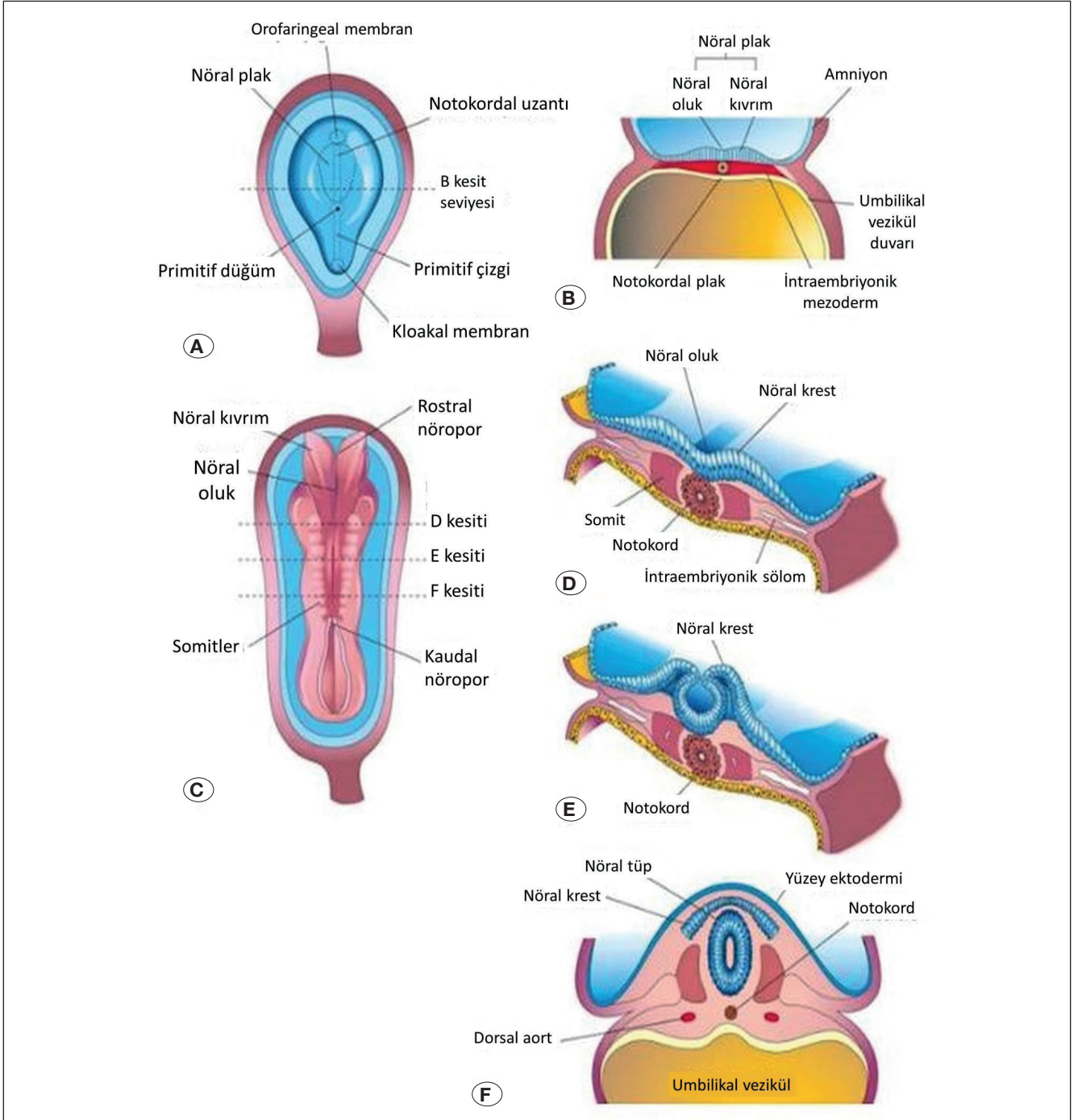
Omurga ve omurilik gelişiminin temelini oluşturan embriyolojik gelişim süreci nörolasyon olarak adlandırılır. Nörolasyon süreci üçüncü haftada başlayıp dördüncü haftanın sonunda nöral krest ve nöral tüp oluşumuyla tamamlanır. Bu süreçte trilaminar embriyonun posterior kısmını oluşturan nöroektoderm hücreleri nöral plak ve nöral kıvrım yapılarını oluşturur. Nöral kıvrım hücrelerinin birbirine doğru hareketi ve füzyonu sonrası yüzeyel ektoderm hücrelerinden ayrılmasıyla nöral tüp oluşur. Bu esnada komşu nöral kıvrım hücreleri de ektoderm tabakasından ayrılarak nöral tüp ve yüzeyel ektoderm tabakası arasında nöral krest yapısını oluşturur (Şekil 1). Nöral tüpten santral sinir sistemini oluşturan beyin ve omurilik, nöral krestten ise spinal ganglion ve periferik sinir hücrelerinin nörolema tabakası meydana gelir (11). Aynı zamanda leptomeningeal yapıların oluşumuna da katkıda bulunur. Nöral krest ve tüp yapısının ilk dört somit çiftini içeren kranial 2/3'ü beyni, kalan 1/3'ü ise spinal kordu oluşturmaktadır. Nöral tüpün kranial ucu rostral nöropor olarak adlandırılır ve 25. günde kapanır. Primer nörolasyon olarak adlandırılan bu dönemdeki kranial nöral tüp oluşumu, sekonder nörolasyon olarak adlandırılan süreçte kaudal kısmın oluşumuyla devam eder. Kaudaldeki açıklık olan kaudal nöropor ise 27. günde kapanmaktadır (9). Bu son aşamada kuyruk tomurcuğunun konus medullaris ve terminal filuma dönüşümü ile sonuçlanan, kaudal hücre kitlesinin gerilemesi ile karakterize kaudal hücre regresyonu (retrogresif diferensiyasyon) dikkat çeker. Nöral tüpün merkezindeki luminal yapı nöral kanal olarak adlandırılır ve beyin ventrikül yapısı ile spinal kordun santral kanal yapısını oluşturur. Nöral tüp nöroepitelial hücreleri temelde dıştan içe doğru marjinal, mantle ve ventriküler bölge olarak sınıflandırılır. Marjinal bölge spinal kordun ak maddesinin, mantle bölge nöroblast hücrelerin ve ventriküler bölge ise tüm nöron ve makroglyal hücrelerin kökenini oluşturmaktadır (Şekil 2). Nöroblast hücrelerinin santral sinir sistemi destek hücreleri olan glioblastlara dönüşümünü tabii ventriküler alandan mantle ve marjinal bölgeye göçü

gerçekleşmektedir. Bu glioblast hücreleri sırasıyla astroblast ile oligodendroblast ve ardından astrosit ile oligodendrositlere farklılaşmaktadırlar. Santral kanal yüzeyinde yer alan ependim hücrelerinin kökeni de nöroblast hücreleridir. Mikroglia hücreleri ise mezenşim dokusundan köken almaktadır. Spinal gangliada yer alan unipolar nöronlar ise nöral krest hücrelerinden köken almaktadırlar (Şekil 3). Beyin ve spinal kord yüzeyini kaplayan membran yapısı olan meninksler nöral krest ve mezenşim hücrelerinden 20-35. günler arasında farklılaşıp nöral tüp yapısının yüzeyine göç eden hücrelerden köken alır. Sinir sistemi gelişiminde hücre proliferasyon ve farklılaşmasının yanı sıra spinal kord pozisyonu değişimi de gözardı edilmemelidir. Embriyonel yapıda başlarda vertebra ve spinal kord yapıları aynı uzunluk ve seviyede gelişim esnasında vertebra ve dura yapılarının spinal korda göre hızlı gelişimi, spinal kord kaudal ucunun daha üst seviyelerde sonlanmasına yol açmaktadır. Spinal kord 24 haftalık fetüste S1 seviyesinde sonlanmaktayken, yenidoğanda L2-3 ve erişkin bir insanda L1 seviyesinde sonlanmaktadır. Değişik gelişimsel defektlerde ortalama olan bu değerler değişebilmektedir.

Beyin ise embriyolojik gelişim sürecinde prozensefalonda, mezensefalonda ve rombensefalonda üç ana grupta incelenmektedir. Gelişimin 5. haftasında prozensefalonda telensefalonda ve diensefalonda; rombensefalonda ise metensefalonda ve miyelsefalonda olarak iki alt gruba bölünür (17). Sonuç olarak bu süreçte 5 adet sekonder beyin vezikülünden bahsedilebilir. Miyelsefalondan medulla, metensefalondan serebellum ve pons gelişir (8,12). Mezensefalonda ise bu yapılarla kıyasla en az diferensiyasyona uğrayan kısımdır. Bu seviyede alar plaktan tektuma göç eden nöroblastlar superior ve inferior kollikulus, bazal plaktan göç edenler ise tegmentumu oluşturmaktadırlar. Serebrumdan gelişen fiber yapıları ise traktlar oluşturarak serebral pedikül yapılarında yer alırlar. Ön beyinde ise rostral nöroporların kapanmasıyla optik veziküller ve bunlardan köken alan retina ile optik sinirler yer almaktadır. Telensefalonda olarak bilinen ön beyin yapısının anterior kısmından serebral hemisferler ve lateral ventriküller gelişmektedir. Ön beyin posterior kısmı ise diensefalonda olarak adlandırılır. Talamus, hipotalamus, epitalamus ve 3. ventrikül bu yapıdan gelişmektedir.

## KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

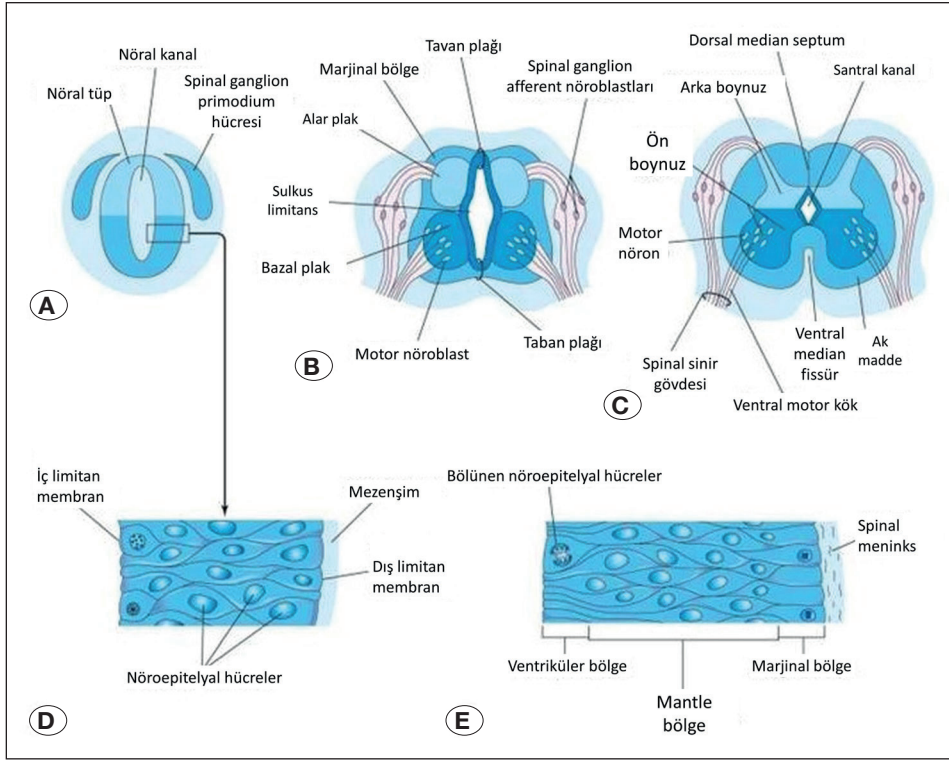
Sinir sisteminde hem beyin hem de spinal kordun embriyolojik gelişimi sırasında meydana gelen bozukluklar sonucu çok geniş spektrumlu klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Spinal kordda görülen defektlerin çoğu 4. haftada vertebral ark gelişimi esnasındaki füzyon defektlerinden kaynaklanır. Nöral tüp defektleri (NTD); spinal kord üzerindeki meninks, vertebra, kas ve cilt dahil pek çok dokuyu etkilemektedir. Dermal sinüsten miyeloşizise kadar çok geniş spektrumda olgularla karşılaşılmaktadır. Nöral tüpün kapanması ve füzyon esnasında defektin sadece yüzey ektoderm hücrelerini etkilemesi sonucu dermal sinüs görülür. Nöral arkların füzyon defekti sonucu oluşan spina bifida ise iki alt grupta incelenmektedir. Sadece vertebral ark füzyon defekti görülen spina bifida okkültada genellikle nörolojik defisit görülmez. Spina bifida sistika ise meningoşel ve meningomiyeloşel ile birlikteliğine göre iki alt grupta incelenir. Meningoşel, içinde beyin-omurilik sıvısı içeren dura ile sınırlı kistik oluşum olup; meningomiyeloşelde ise bu kistik yapıya ek olarak içerisinde



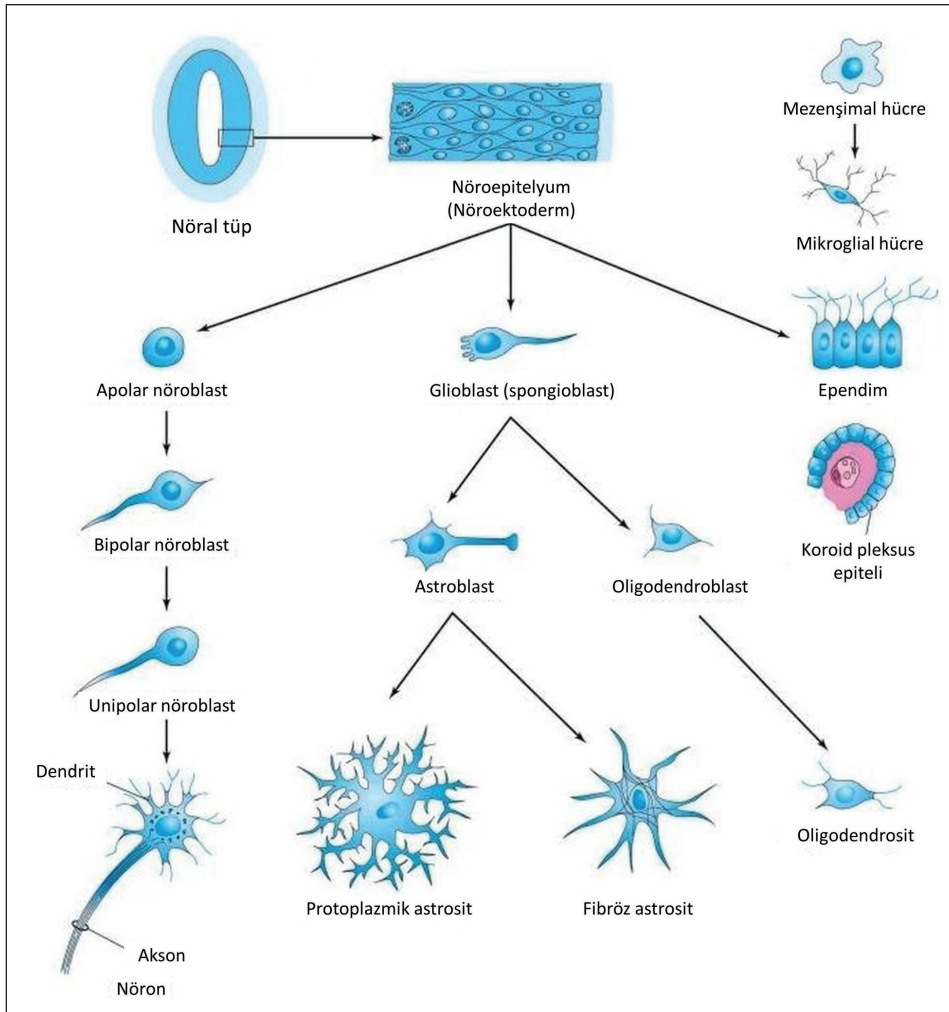
**Şekil 1:** Nöral plaktan nöral tüp oluşumu. **A)** 17 günlük embriyonun dorsal görüntüsü. **B)** Nöral plak ve katlantıları gösteren embriyo yapısının transvers kesiti. **C)** 22 günlük embriyonun dorsal görüntüsü. **D-E-F)** Nöral tüp oluşumu ve yüzey ektoderm tabakasından ayrılışı. Nöral tüp ve yüzey ektodermi arasında kalan nöral yarık yapısı.

yer alan nöral dokular eşlik etmektedir (2,12,14). Spina bifida okkültaya göre sfinkter paralizi, perianal anestezi gibi nörolojik defisiti görülme olasılığı yüksektir (6). Çok sayıda vertebrayı etkileyen ve kalvaryum defekti ile kendini gösteren meroanensefali ise daha ağır bir klinik durumdur (13). Spina bifidanın en ağır formu ise miyelosizis olup; spinal kordun kendisinin füzyon defekti sonucu görülür. Alt ekstremitelerde kalıcı paralizi ile karakterizedir. Sekonder nörolasyon döneminde kaudal hücre regresyonunun tamamlanamaması durumunda ise; gergin omurilik, kalçanın gelişimsel anoma-

lileri, nörojenik mesane, renal agenezi, üreter duplikasyonu, hipospadias gibi genitoüriner sistem anomalileri ile intestinal malrotasyon, imperfore anüs, inguinal herni gibi gastrointestinal sistem anomalileriyle karakterize kaudal regresyon sendromu (sakral agenezi) görülebilmektedir. NTD etiolojisinde genetik, nutrisyonel ve çevresel birçok etken yer almaktadır (2,3,5). Bu nedenle annenin gebelik döneminde vitamin B12 ve folik asit kullanımı oldukça önemli olup, valproik asit gibi bu kliniğe yol açan birçok antikonvülzan ilacın kullanımı kontraendikedir (6,7,10,18).



**Şekil 2:** Spinal kordun gelişimi. **A-C)** Sırasıyla 23 günlük, 6 hafta ve 9 haftalık embriyoda nöral tüp yapısının transvers görüntüsü. **D)** Nöral tüp duvar kesiti. **E)** Gelişmekte olan spinal kord duvarına ait üç ayrı bölge.



**Şekil 3:** Santral sinir sistemi hücrelerinin histogenezi. Multipolar nöroblastların sinir hücresi veya nörona dönüşümü. (sol alt) Nöroepitelyal hücrelerden köken alan tüm nöron ve makroglial hücreler. Mezenşimal hücrelerden köken alan mikrogial hücreler.



Embriyolojik gelişimin kompleks yapısı sebebiyle beyne ait anormal gelişim daha sık görülmektedir. Beyin yapısıyla ilişkili en büyük doğum anomalisi sayılan meroanensefali ve meningoensefalosel gibi klinik durumlar 4. hafta civarında rostral nöroporun defektif kapanışına bağlı olarak gelişmektedirler. Özellikle de serebral korteksi etkileyen beyin gelişim anomalilerinde nöbet ve çok çeşitli seviyelerde mental retardasyon görülebilmektedir. Beyin gelişim anomalilerinin çok sayıda alt tipi bulunmaktadır. İntrakranial içeriklerin kranium defektinden dışarı herniasyonu ensefalosel olarak adlandırılır. En sık oksipital yerleşimlidir. Herniye olan yapı sadece meninks içeriyorsa meningesel, ek olarak parankimal doku içerirse meningoensefalosel ve ventriküler yapıları da içine alıyorsa meningohidroensefalosel olarak adlandırılır (2,12). Her 2000 doğumdan 1'inde ensefalosel görülmektedir. Meroanensefali ise oldukça letal bir klinik durum olup her 1000 doğumdan 1'inde görülmektedir. Bu ağır NTD tipiyle doğan çocuklar ancak doğumdan çok kısa bir süre daha sonra yaşayabilmektedirler. Ölü doğumlar siktir. Mikrosefali ve makrosefali, korpus kallozum agenezi ve nispeten daha sık görülen hidrosefali ile Arnold-Chiari malformasyonu ise diğer NTD tipleridir. Spinal kord gelişim anomalilerine benzer şekilde etiyolojide genetik, nutrisyonel, çevresel, enfektif ve metabolik pek çok etken rol oynamaktadır.

## TANI ve TEDAVİ

Ultrason ve MR (manyetik rezonans) görüntüleme, daha invaziv tanı yöntemi olan amniosentez örneğinde AFP (alfa fetoprotein) seviye tayinine kadar pek çok tanı yöntemi bulunmaktadır (1,4,6,14,15). Klinik semptom ve muayene bulgularının tipi, şiddeti ve tanı konulma zamanına göre değişiklik gösteren; terapötik abortustan cerrahiye kadar çok çeşitli tedavi yöntemleri ve bu yöntemlerin optimal uygulanma periyodları söz konusudur.

## SONUÇ

Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi oldukça kompleks bir süreç olup bu esnada pek çok etken sebebiyle gelişimsel anomaliler meydana gelebilir. Bu anomaliler; kaynaklandığı anatomik bölge, ortaya çıkış ve tanı konulma zamanına da bağlı olarak çok geniş spektrumda klinik semptom ve muayene bulgularıyla kendilerini gösterirler. Buna sekonder çok çeşitli şekillerde tanı ve tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Tanı ve tedavi seçimi ile uygulanmasının temelinde ise; risk – fayda analizi yapılarak klinik durumun sonuçlarını öngörebilmek yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bekiesińska-Figatowska M, Herman-Sucharska I, Romaniuk-Doroszevska A, Duczkowska A, Duczkowski M, Szkudlińska-Pawlak S, Urbanik A: Brain development of the human fetus in magnetic resonance imaging. *Med Wieku Rozwoj* 14(1):5-14, 2010

2. Bhandari J, Thada PK: Neural Tube Disorders. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2024
3. Blount JP, George TM, Koueik J, Iskandar BJ: Concepts in the neurosurgical care of patients with spinal neural tube defects: An embryologic approach. *Birth Defects Res* 111(19):1564-1576, 2019
4. Cameron M, Moran P: Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenatal Diagnosis* 29(4):402-411, 2009
5. Copp AJ, Greene NDE: Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 220(2):217-230, 2010
6. Copp AJ, Greene NDE: Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. *WIREs Dev Biol* 2(2):213-227, 2013
7. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T: Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 357(2):135-142, 2007
8. Diaz AL, Gleeson JG: The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. *Clin Perinatol* 36(3):503-512, 2009
9. Kałuża J, Gruszka E: Congenital defects of the spinal part of the neural tube. *Przegl Lek* 55(4):155-158, 1998
10. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 338(8760):131-137, 1991
11. Müller F, O'Rahilly R: The development of the human brain and the closure of the rostral neuropore at stage 11. *Anat Embryol (Berl)* 175(2):205-222, 1986
12. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)* 201(6):455-466, 2000
13. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene NDE, Copp AJ: Neural tube closure: Cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development* 144(4):552-566, 2017
14. Northrup MDH, Volcik KA: Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Problems Pediatr* 30(10):317-332, 2000
15. Pang D: Disorders of the Pediatric Spine. Raven Press, 1995
16. Rehman B, Muzio MR: Embryology, Week 2-3. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2024
17. Rewane A, Munakomi S: Embryology, Central Nervous System, Malformations. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2024
18. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 315(8164):339-340, 1980