

Derleme

Kalvaryum'un Embriyolojik Gelişimi

Embryological Development of the Calvarium

Mehmet SELÇUKI¹, Seymen ÖZDEMİR²¹Serbest Hekim, İzmir, Türkiye²İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Kalvaryum; kemiklerin komplike dizilimi ile oluşmuş santral sinir sistemini ve organlarını (ağız ve burun boşluğu, kulak ve gözler) koruyan yapıdır. Kranium iki parçadan oluşmuştur; nörokranium ile beyin, kranial sinirler ve damar yapılarına koruyucu bir yapı oluştururken, ikinci parça olan viserokranium yüz iskeleti ile kafatasının ön kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca nörokranium da iki parçaya ayrılır; düz kemiklerin olduğu membranöz parça ve kafa tabanının olduğu kondrokranium. Derlemede kalvaryal patolojileri daha iyi anlayabilmek için insanda embriyolojik gelişim özetlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Embriyolojik gelişim, Kalvaryum, Nörokranium, Viserokranium

ABSTRACT

The calvarium is a complex arrangement of bones that protects the central nervous system and the sense organs (the oral and nasal cavity, the ears and the eyes). The cranium consists of two parts: the neurocranium, a protective case for the brain, cranial nerves and vascular structures, and the viscerocranium that forms the anterior part of the skull with the facial skeleton. The neurocranium can further be divided into two parts as a membranous part consisting of flat bones, and a cartilaginous part (chondrocranium) that forms the skull base. This review provides an overview of the embryological development of the cranium in humans, to enable a better understanding of calvarial pathologies.

KEYWORDS: Embryological development, Calvarium, Neurocranium, Viscerocranium

■ GİRİŞ

“Calvaria” terimi Latince kemiklerden oluşan beyni saran kafanın üst kısmını tanımlıyor. Kafanın yapısı içindeki kemikler, kırkıdaklar ve dişler gibi sert dokular canlının hayatta kalması için birçok önemli rol oynarlar. Genel olarak kafatasının beyni koruduğu, viserokranium olarak adlandırılan kısmı ile de birçok duyu organına koruyuculuk yaptığını görmekteyiz.

Genel olarak kranium, kafatası kubbesi ve kafa tabanından oluşan “nörokranium” ve yüz damak, çeneler ve dişlerden oluşan “viserokranium” olarak iki bölümden oluşmaktadır. Bu

bölmelerde kemik oluşumu, kırkıdak'tan gelişerek kemikleşen endokondrial ossifikasyon ve doğrudan mezenkimal dokunun kemikleşmesi ile gelişen iki ayrı süreç ile oluşmaktadır.

■ NÖROKRANYUM

Membranöz ve kartilaginöz (kondrokranium) olarak iki bölüm içerir. Membranöz parça kafa kubbesini şekillendiren düz kemikleri oluştururken, kondrokranium çok çeşitli büyüme ve birleşme örnekleri göstererek kafa tabanının karmaşık kemiklerinin oluşumunda rol oynar. Sfenoid ve temporal kemikler bunlar arasında sayılabilir.



Yazışma adresi: Seymen ÖZDEMİR

E-posta: seymen.ozdemir@yahoo.com.tr

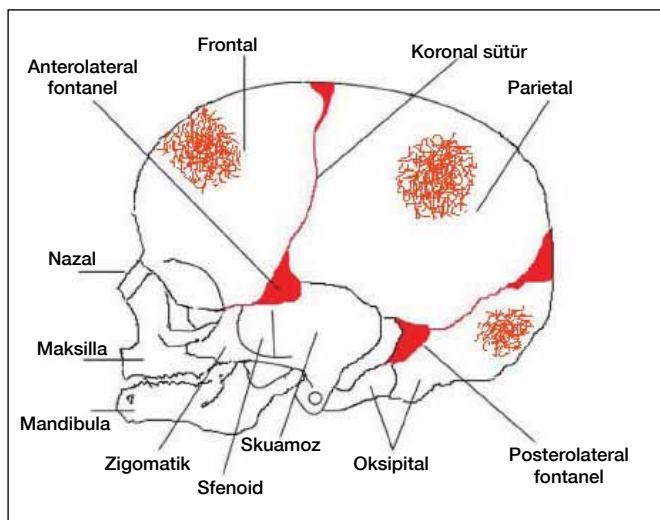
Membranöz Nörokranium

Nöral tepe (crista neuralis) ve para-aksial mezodermden oluşur, intramembranöz kemikleşme ile beyni kuşatır. Ve böylelikle kemik spikülleri ile ortaya çıkan düz, membranöz kemikler ortaya çıkar (Şekil 1) (4).

Membranöz nörokraniumun elemanları, parietal ve frontal kemik çiftleri ve oksipital kemiğin parietal kemikler arasında kalan kısmı fetal gelişim sırasında ayrı yapılar olarak kalırlar. Fetal yaşamda ayrı olan düz kemikler doğumda bağ dokusu ile kaplı olan "sütür" olarak adlandırılan yapılar ile birbirlerinde ayrılmışlardır. Sütür olarak adlandırılan bu dar dikiş görünümü yapıların kaynağı, sagittal sütürde nöral tepe hücreleri iken koronal sütürde para-aksial mezodermdir. İki den fazla sütürün bulunduğu bölgelerde "fontanel" olarak adlandırılan bağ dokusu ile kaplı alanlar mevcuttur. En belirgin olanları frontal ve parietal kemikler arasında kalan bölgeye "ön fontanel", parietal kemikler ile oksipital kemik arasında kalan kısma da "arka fontanel" adı verilmektedir (1).

Kafatası kubbesi kemikleri, beynin en dış kılıfı olan dura mater ile çok sıkı bir komşuluk teması ile büyürler. Dural hücreler ile kafatası kubbesi mezenkimi arasında, kemikleşmenin oluşması açısından çok önemli karşılıklı ilişkiler olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca dura materin kemikler arasındaki sütürlerin açık kalmasındaki önemi de ortaya çıkmıştır. Dura materden yoksun bırakılan kemik kültürlerinde sütürlerin hemen kapanması dikkat çekicidir. Öte yandan ilginç bir bulgu da sütür oluşumu için fötal dura materin varlığının gerekli olmamasıdır. Dura materin sütürlerin açık kalmasını sağlayan etkisi doğrudan temastan ziyade bazı suda eriyebilir faktörler yolu ile sinyallerin geliyor olma olasılığı ilk kez Opperman (1997) tarafından bildirilmiştir (2). Araştırmacılar bu sonuca, TgfB'nin izoformlarını 1 ve 3'ü yavru sıçanların koronal sütürlerinde saptamışlar ve daha da önemlisi posterior frontal sütürün kapanması sırasında bu izoformların yoğunluğunda belirgin artışlar saptamışlardır. Aynı araştırmacılar (1999) bu izoformların nötralize edildiği *in vitro*



Şekil 1: İntramembranöz kemikleşme alanları.

kalvaryum preparatlarında TgfB izoformlarının işlevlerini araştırmışlardır. TgfB1 ve 2'nin nötralize edilmesi halinde sütürün açık kaldığı, TgfB3'ün nötralize edilmesi halinde ise sütürün kapandığı saptanmıştır. Sonuç olarak TgfB2 sütür füzyonunda görev alırken, TgfB3 sütürün açık kalmasına neden olmaktadır (3). İlginç olarak açık kalan sütürlerde yapılan çalışmalarda füzyon için çalışan hücrelerden daha fazla sayıda apoptotik hücre saptanmıştır. Fibroblast türevli büyüme faktörleri arasında son derece karmaşık bir ilişki vardır ve sadece kendileri değil ortamdaki farklı yoğunlukları da değişik sinyallere neden olarak farklı iletiler verebilmektedirler (5). Bu reseptörlerde olacak mutasyon sonunda tek bir amino grup asit eksikliğinde kraniosinostozlar ve iskelet displazileri görülebilir.

Kartilaginöz nörokranium –(Kondrokranium)

Kondrokranium sella tursikanın merkezinde biten notokordun rostral sınırının önünde uzanan kıkırdaklar nöral tepe hücrelerinden oluşan "prekordal kondrokranium" olarak adlandırılırken, rostral sınırın arkasında olanlar paraksial mezoderm tarafından oluşturulan oksipital sklerotomlardan oluşurlar ve "kordal kondrokranium" olarak adlandırılır. Oksipital sklerotomlar oksipital kemik yanında vertebraların oluşumunda rol oynayacak birimlerdir. Daha yanlarda yer alan kondrokranium bazı duyu organlarının (koku, görme, işitme) ön epitelyum taslakları ile birlikte yoğunlaşma gösterirler.

Yoğunlaşan hücreler daha sonra çoğalacak olan kondrositle-re dönüşecek, prekordal ve kordal kıkırdaklar birleşerek kafatasının ön kısmından foramen magnuma kadar beyne alttan destek olan kıkırdak yapının gelişmesine yardımcı olacaklardır. Kondrositler ergin hale geldikçe bölünme hızları azalır ve daha büyük boyutlara ulaşırlar. Büyük boyutlu kondrositler kalsifiye kıkırdak yatağını oluştururlar. Hipertrofik olan bölgenin ortasında kan damarları oluşmaya başlar. Bu damarlar yolu ile bu bölgeler osteoklast ve osteoblast hücreleri gelirler. Bir yandan osteoklastlar kıkırdak yatağı ortadan kaldırırken osteoblast hücreleri kemik dokusu kıkırdığın kaldırıldığı yerlere yerleştirirler. Endokondral kemikleşme ile bu yapılar birleştiğinde kafa tabanı ortaya çıkar. Kalsiyum ile mineralize olan kemiklerin arasındaki bölgeler daha sonra da kıkırdak olarak kalırlar ve bu bölgeler "sinkondroz" adı ile anılırlar. Sinkondrozların kemikleşme komşu olan yüzleri çoğalma bölgeleri orta kısmı ise kondrositlerin istirahat bölgeleridir. Sinkondroz yapısı, büyüme kıkırdaklarının sırt sırta birleştirilmiş hali gibi düşünülebilir. Yani sinkondrozda büyüme her iki tarafa doğru da olmaktadır.

Sfenookspital sinkondrozun insanda özel bir önemi vardır. Bu sinkondroz insanda onlu yaşlara kadar açık kalmakta ve büyümeye katkıda bulunmaktadır. Örneğin, akondroplazik olgulardaki maksiller hipoplazinin nedeni sfeno-oksipital sinkondroz kıkırdığının erken kapanması nedeniyledir.

Kafa tabanı gelişiminde etkili olan moleküler mekanizmalar ile ilgili çalışmalar yeterli değilse de Hox genlerinin bu konudaki önemi anlaşılmıştır. İnsanlarda Fibroblast Büyüme Faktörü Algılayıcısı 3 (Fgfr3)'ün işlevleri ile ilgili genlerde missens mutasyon kafa tabanı yapısında kondrodisplazilere neden olmaktadır. Benzer şekilde Fgfr3 mutantı G369C taşıyıcısı olan transgenik farede, insan akondroplazisinin fare tipi olarak bilinmektedir, sinkondrozların erken kapanması görülmektedir.

■ VİSEROKRANYUM

Yüz kemiklerini oluşturan viserokranyum esas olarak ilk iki faringeal kemerden köken almaktadır. İlk kemerin sırt kısmındaki maksiller proçes göz, maksilla, zigoma ve temporal kemiğin bir kısmına şekil verirken, Meckel kıkırdağını içeren mandibüler çıkıntının karın kısmı ile intramembranöz kemikleşme mandibulaya şekil verir. Meckel kıkırdağı sonunda sfenomandibular ligaman içinde kaybolur. Mandibulanın sırt kısmı ikinci faringeal kemer ile ortaya çıkarken, daha sonra buradan inkus, stapez ve malleus oluşacaktır. Bu üç kemik parçasında (kemikcik) kemikleşme dördüncü ayda başlar (4).

■ KAYNAKLAR

1. Di Ieva A, Bruner E, Davidson J, Pisano P, Haider T, Stone SS, Cusimano MD, Tschabitscher M, Grizzi F: Cranial sutures: A multidisciplinary review. *Childs Nerv Syst* 29:893-905, 2013
2. Opperman LA, Nolen AA, Ogle RC: TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 exhibit distinct patterns of expression during cranial suture formation and obliteration in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 12:301-310, 1997
3. Opperman LA, Chhabra A, Cho RW, Ogle RC: Cranial suture obliteration is induced by removal of transforming growth factor (TGF)-beta 3 activity and prevented by removal of TGF-beta 2 activity from fetal rat calvaria in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19:164-173, 1999
4. Sadler TW, Langman J: *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012
5. Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA: The human calvaria: A review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Childs Nerv Syst* 28:23-31, 2012