

Ceninin canı acır mı? İnsan gelişiminin temel evreleri

Prof. Dr. Ender Erdoğan



1966'da Karaman, Ermenek'te doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin (1989) ardından histoloji ve embriyoloji doktorasını tamamladı (1997). 2005 yılında doçent, 2010'da profesör oldu. 2004 yılında üç ay süre ile Kings College Londra'da bulundu. 1998'de Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığı akademisyenliği, halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sürdürmektedir. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ile Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı iğinin yanı sıra, Üniversite Senatosu ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Yönetim Kurulu Üyeliğini de yürüten Dr. Erdoğan, evli ve 2 çocuk babasıdır.

Anne karnında geçirilen 38 haftalık gelişim serüveni insanoğlunun hep merakını ve ilgisini çekmiştir. Zigot denilen tek hücreden milyarlarca sayıda ve iki yüzden çok çeşit farklı hücrenin oluşturduğu, kompleks olduğu kadar da uyumlu, düzenli bir canlının meydana gelişimindeki bir kısmı hala gizemli kalan, sistematik ve ardışık olayların mantığı anlaşılmasına çalışılmıştır. Çok eski kaynaklarda dahi bu konuda yazılmış çeşitli yorumlar yer almaktadır. Bu kapsamda; insanoğlunun bu mucizevi yolculuğunu ele alan; embriyoloji, doğum mekanizmalarını araştıran; prenataloji ve gelişimde karşılaşılan aksaklıkları ele alan, diğer bir ifadeyle yolculuktaki yol kazalarını ve bunların oluş mekanizmalarını ortaya çıkarmaya çalışan; teratoloji gibi temel bilim alanları ortaya çıkmıştır.

Merak uyandıran temel konulardan birisi de; bu yeni canlının ne zaman bir "insan" olarak kabul edilebileceğidir. En gelişmiş organizma olarak kabul edilen insana bu özelliğini kazandıran gelişim basamakları ve özellikleri nelerdir? Onu diğer canlılardan farklı kılan özellikler nelerdir, nasıl kazanılır? En sıradan bir

memelinin bile, daha doğumda sahip olduğu duyuları algılama, ses çıkarma, refleks ve hareket gibi temel fizyolojik işlevlerinin birçoğunda yeterli olamayan insanoğlu, anne karnında hangi işlevleri ne zaman kazanmaya başlar? Cenin dediğimiz embriyo ne zaman iştir, ne zaman görmeye, dokunmaya başlar? Daha da önemlisi ağrıyı ne zaman duymaya başlar. Yani, canı acır mı? Tüm bu soruların cevabını verebilmek için ceninin geçirdiği kronolojik gelişim evrelerine -ki buna embriyolojide organogenez (organların gelişimi) denir- kısaca bir göz atmak gerekir.

Evreler

İnsan gelişimini evreler halinde incelemek yaygın bir usuldür. Kabaca ilk iki aylık döneme; "*embriyonal*", daha sonraki doğuma kadar olan döneme (9-38. haftalar arası) "*fötal*" dönem denir. Ayrıca, -daha çok doğum kliniklerinde- kabaca üçer aylık (trimester) üç dönemde incelemek de ayrı bir usul olarak kullanılmaktadır.

Yeni bir canlı için başlangıç-milad döllenme (fertilizasyon)'dır. 23 (n) kromozumlu

bir erkek tohum hücresinin (spermium) dölediği 23 (n) kromozumlu dişi yumurta hücresinin (sekonder oosit) adı artık zigottur. Zigot 46 (2n) kromozoma sahip ve yeni canlının tüm kodlarını taşıyan (totipotent) özel ve eşsiz bir hücredir. Döllenme 8 hafta boyunca sürecek embriyolojik dönemin başlangıcı da sayıldığından artık yeni canlının bir adı da embriyo (cenin)'dur.

Zigot, ortalama bir gün sonra mitotik bölünmeler sürecine (klivaj-yarıklanma) girerek, giderek küçülen kardeş hücrelere (blastomer) bölünürken, bir taraftan da döllenmenin gerçekleştiği Fallop tüplerinden, yerleşip gelişeceği uterusu doğru da boşluktaki yolculuğuna başlar. Blastomerler 12-32 hücreli sıkışık bir kitle evreye ulaştığında, şeklen de duta benzediğinden, insan ceninin de yeni adı: "*morula*"dır. Morulanın etrafı "*zona pellucida*" denen kalın ve özel bir zar ile paketlenmiş durumdadır.

Yaklaşık dört gün sonra bu hücre kitlesi ortasında bir sıvı kitlesi (blastokist) birikmeye başlayınca ceninin adı: "*blastula*"dır. Giderek artan sıvı kitlesi mevcut hücreleri de dış trofoblast (plasantanın embriyonal kısmını oluşturacak)



En gelişmiş organizma olarak kabul edilen insana bu özelliğini kazandıran gelişim basamakları ve özellikleri nelerdir? En sıradan bir memelinin bile, daha doğumda sahip olduğu duyuları algılama, ses çıkarma, refleks ve hareket gibi temel fizyolojik işlevlerinin birçoğunda yeterli olamayan insanoğlu, anne karnında hangi işlevleri ne zaman kazanmaya başlar? Cenin dediğimiz embriyo ne zaman işitir, ne zaman görmeye, dokunmaya başlar? Daha da önemlisi ağrıyı ne zaman duymaya başlar. Yani, canı acır mı?

Tablo: Değişik evrelerdeki belirgin dış karakterler

Günler	Carnegie evresi	Uzunluk / tepe-oturma noktası (mm)	Belirgin dış özellikler
20-23	9-10	1,5-3,5 (total uzunluk)	Embriyo disk şeklinde ve hafif kıvrıktır. Sinir sistemi iki ucu açık bir tüp (nöral tüp) şeklindedir.
24-27	11-12	2,5-5 mm	Göz ve kulak çukurlukları, kol tomurcukları ve kalp ve çene çukurlukları görülmeye başlar. Nöral tüp uçları kapanmıştır.
28-32	13-14	4-7 mm	Üst ekstremiteler kürek şeklindedir. Lens ve retinada pigment gözlenir. Kalp, mide ve ağız taslakları görülür.
33-40	15-16	7-11 mm	El parmak taslakları ve ayak plakları ve dış kulak hatları gözlenir. Gövde düzleşir.
41-46	17-18	11-17 mm	El parmaklar barizdir. Ayak parmakları görülmeye başlar. Göz kapakları oluşur. Dirsek, meme ile beyin keseleri belirgindir.
47-51	19-20	16-22 mm	Ekstremiteler ve gövde uzar ve düzleşir. Barsak gelişimi ilerler.
52-55	21-22	22-28 mm	Göz kapakları ve aurikula gelişmiştir. El ve ayak parmakları ayrı ve gelişmiştir.
56	23.	27-31 mm	Baş yuvarlaklaşmış ve insan görünümünü kazanmıştır.

ve iç embriyoblast (embriyoyu oluşturan hücreleri olarak gruplandırılır.

Artık göçebeliği tamamlanan embriyo, yerleşmek üzere genellikle de uterusun üst bölgelerinde bir yer seçer ve embriyoblastlar tarafından uterus yüzeyi ile temas sağlar. Ancak yerleşmenin olabilmesi için 5. gün zona kabuğundan kurtulması da (hatching) de gerçekleştiğinden sonra 6. gün uterusu gömülme (implantasyon) süreci başlar. Trofoblastların enzimatik,

litik etkileri ile de embriyo uterusu adeta demir atıp kendisini perçinler. İmplantasyon süreci 2. haftanın sonunda ceninin üzerinin de uterus epiteli ile kaplanması ile tamamlanırken başlangıçta tek tür olan embriyoblastlar da farklılaşarak önce iki tabakalı (bilaminar) embriyo diskini oluşturur.

3. haftada "*gastrula*" adını alacak olan embriyoda artık dışta ektoderm, içte endoderm ve aralarında mezoderm olmak

üzere üç tür hücre tabakası (trilaminar germ diski) yer almaktadır. Kabaca; ektodermden: dış yüzeyi kaplayacak olan yapılar (epidermis, kıl, tırnak ve meme bezleri gibi) ve bağlantıları (sinir sistemi), endodermden de: iç boşluklarımızın yüzey epitelleri ve bağlantılı organlar (karaciğer, akciğer gibi) gelişirken; mezodermden de: aradaki destek ve bağ doku elemanları (kıkırdak, kemik, kas gibi) ve bağlantılı doku ve organlar (kan ve kalp damar sistemi gibi) gelişir. Artık konseptus (cenin ve etrafındaki zar yapıların bütünü) ultrasonla da görülebilir haldedir.

3. haftanın sonuna doğru sinir sistemini oluşturacak yapıların ilk işaretleri de görülmeye başlar. Nöral tüp denilen merkezi sinir sistemi (beyin, omurilik vs) taslağı oluştuğunda embriyonun adı "*nörula*"dır. Kısaca insanı en gelişmiş canlı yapan en temel sistem olan ve doğumdan sonra da uzunca bir süre gelişimini sürdüreceği olan sinir sistemi en erken dönemde ortaya çıkmaktadır.

Bu aşamadan sonra hızla diğer doku ve organların taslakları görülmeye başlar. Embriyonal dönem boyunca (8. hafta sonuna kadar) süren temel organenez sürecinde tüm organların



ana taslaklarının gelişimi tamamlandı-ğından bu dönem organ deformasyon, malformasyon ve defektleri için de en riskli dönemdir.

Doku ve organların farklılaşmasında diğer önemli bir konu da gelişim belli bir sıra-silsile izlemesidir. Ardışık gelişimde bir sonraki aşamanın sağlıklı olarak başlayabilmesi, bir önceki basamağın sağlıklı ilerlemesi ve onun uygun işareti (genetik, moleküler veya yapısal) verebilmesine (embriyonik indüksiyon fenomeni) bağlıdır.

9-38. haftalar arasındaki fetal dönemde ise; artık embriyo, fetüse dönüşüp, dıştan da bir insan görünümünü kazanırken embriyonal dönemde taslakları oluşan organların büyüme, olgunlaşması ve ileri işlevlerini kazanması söz konusudur. Fetal dönemin başında fetüs yaklaşık 50 mm boyunda ve yaklaşık 8 g ağırlığında iken fetal dönemin sonunda yani miyada ortalama 50 cm boya ve 3500 g ağırlığa erişir.

Embriyonal evre kronolojisi

Bu dönemin evrelendirilmesinde 1987 yılında Carnegie Institute Of Washington'ca yapılmış olan 23 embriyolojik evre tanımı geçerliliğini korumaktadır. Buna göre; değişik evrelerdeki belirgin dış karakterler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Bu verilere göre; embriyonal dönemin sonunda (56. gün) tepe oturma mesafesinin yaklaşık 3 cm, embriyonun total uzunluğunun ise 5 cm'ye eriştiği ve artık dışarıdan da insan görünümünü kazandığı söylenebilir. Embriyodaki organogenez süreci de büyük bir hızla

tamamlanmaktadır. Organogenez, çoğu 3. hafta sonu ve 4. hafta başında başlayan, bir kısmı erken fetal dönemde (1. trimester), bir kısmı geç fetal dönemde (2. ve 3. trimester) az bir kısmı ise postnatal dönemde de süren bir süreçtir.

Organogenez süreci ve fetal gelişim

Fetüs dışarıda yaşama şansını ancak ortalama 2. trimesterin sonuna doğru yakalayabilir. Burada kritik konu, başta akciğerler olmak üzere hayati organların işlevlerindeki yetersizliklerdir. Kısaca bazı organların gelişme dönemlerine bakılacak olursa: en erken gelişen iç organın kalp olduğu görülür. Gelişen embriyonun beslenme ihtiyacının aciliyeti nedeniyle damarlanma 20. günde gelişmeye başlar. Bununla bağlantılı olarak da kalp, 22-23. günlerde basit de olsa atımlarına başlar. Dolayısıyla, kalp damar sistemi ilk işleyen sistem sayılabilir. 9. haftada da doppler cihazı ile fetal kalp sesleri duyulabilir.

Mide barsak sisteminde genellikle 4-6. haftalarda başlayan gelişim yine farklı dönemlerde tamamlanmaktadır. Yüz gelişimi ile paralel olarak dil ve özefagus, mide ve bağırsaklar gibi baş, orta ve son bağırsak derivatları 4. haftada gelişmeye başlarken; bağlantılı organlar olan ilkel ağız ve karaciğer, pankreas ve periton ise bunu takiben gelişmeye başlar.

Solunum sistemi gelişimi ise 4. haftada baş bağırsaktan akciğer tomurcuklarının belirmesiyle başlar ve önce trakea ve ardından bronşların ve bronşiollerin dallanması ile devam ederken; alveol keseciklerinin ileri gelişimi 30. haftalarda

başlayıp, doğumdan sonra 8. yaşa kadar sürer. Akciğerlerin işlevsel gelişimi miyada doğru son iki ayda belirgin olup; 26. haftadan önce doğan prematüre bebekler, alveollerin gelişimlerini tamamlayamamaları ve alveollerde gaz değişiminde kritik bir molekül olan sürfaktanı salgılayamamaları nedeniyle solunumsal sıkıntı (distress) sendromuna adaydırlar.

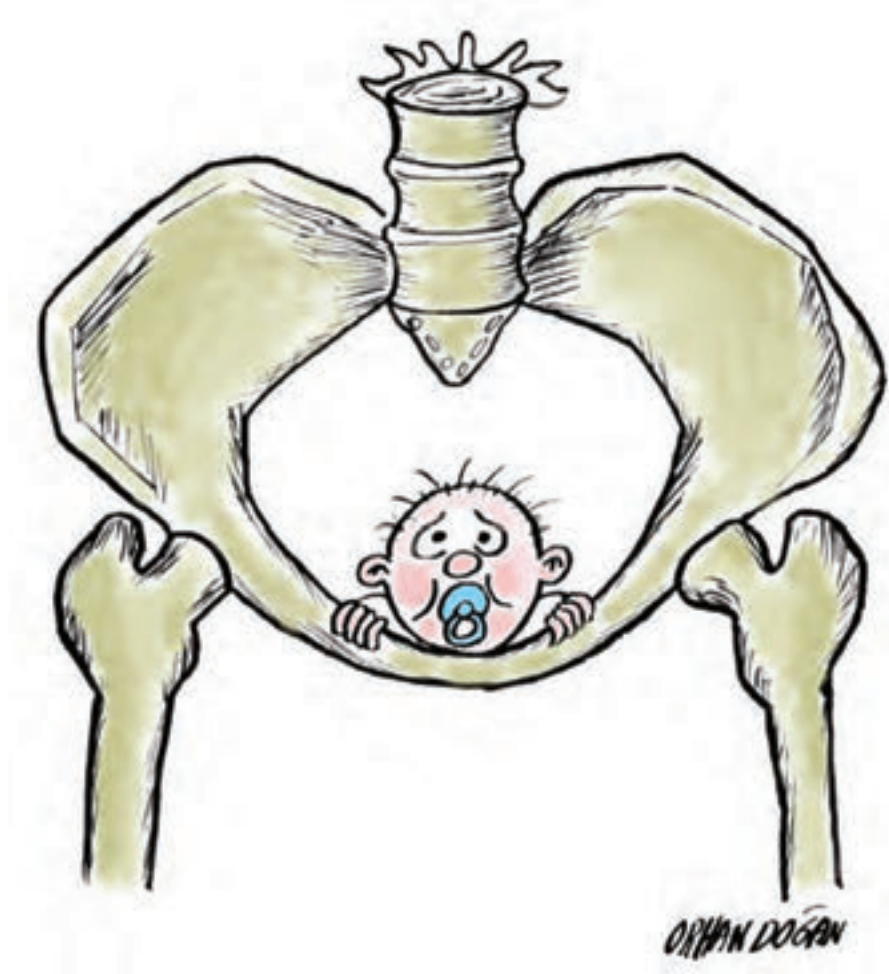
Boşaltım sistemi de gelişimine 4. haftada başlarken böbrekler birkaç hafta içinde idrar üretmeye de başlarlar. Genital sistem gelişiminde de: hücrelerin farklılaşması embriyonal dönemin başında başlarken, gonad ve dış genitalerin görülmeye başlaması ancak embriyonal dönemin sonuna doğrudur. Uterus 20. haftada gelişirken, testislerin skrotuma inişleri 7-9. aylarda tamamlanan bir süreçtir.

Kas iskelet sisteminde de yine 5. haftada başlayan kırıkda ve kemik gelişimi kapsamında tüm kemiklerde kemikleşme anne karnında başlarken; tamamlanması 20., vertebralarda ise 25. yaşlara kadar devam eden uzunca bir süreçtir. Yüz ve kafatası gelişimi ise 20. haftalarda tamamlanabilmektedir.

Sinir ve duyu gelişimi

Sinir sistemi fetüsün gelişiminde önceliği olan bir sistemdir. Bu, doğumdaki kafa vücut oranının (1/4) bir yetişkindeki orana (1/6) göre büyüklüğünden anlaşılabilir. Sinir dokusu, daha 3. haftada gelişmeye başlarken; bu gelişimin tamamlanması doğumdan sonraki ilk yıllarda da sürmektedir. Burada sinir sistemini işlevsel kılan ana unsurlar: artan hücre (nöron

Ceninin canı, erken dönemlerden itibaren az da olsa acır. Anne, kuvvetli uyarıların bebekte meydana getirdiği rahatsızlığı artan fetal hareketler olarak rahatlıkla hisseder ki bu durum, anne için de rahatsızlık verici ve incitcidir. Daha 22. günde kalbi atmaya başlayan ceninin anne karnında da olsa kıyılamayacak bir “canlı” olduğu ve yeryüzünde yaşayan her insan gibi saygıyı ve sevgiyi hak ettiği, temel insani ve tıbbi-etik söylemlerden değil midir?



ve gliya) sayısı kadar, sinir hücrelerinin kurduğu yeni sinapsların sayısının artışı ve myelin kılıflamanın (myelinizasyon) tamamlanmasıdır. Nöronlar ve nöronlara destek olan gliya hücreleri bir taraftan çoğalırken bir taraftan işlevlerine göre farklılaşarak ilgili sinir sistemi bölgesine göç edip yerleşirler. Sinir hücreleri bu serüvenleri esansında diğer sinir hücreleri ile çok özel bağlantılar (sinaps) kurarak işlevlerini kazanır ve geliştirirler. Dolayısı ile başlangıçta primitif ve çok az bir işleve sahip olan nöronlar, hem yapısal hem de işlevsel bir evrim geçirirerek vücuttaki en kompleks hücre grubunu ve sistemini oluştururlar. Bu gelişim, sistemdeki organların şekillerine de doğrudan yansır. 4. ayda oldukça düzgün yüzeyli olan beyin vezikülleri, miada doğru beyin kıvrımlarının (gyrus) belirginleşmesi ile özel bir görüntü alır.

Genel ve özel duyu gelişimi de sinir dokularının gelişimi ile paralel seyrederek. Mesela, bir genel duyu olan dilin dokunma duyası 10-11. haftalarda işlevsel olurken; bir özel duyu olan tat duyası gelişimi 6. aydan sonra gerçekleşir. Görme, koklama, işitme gibi diğer özel duyularda bakıldığında da: morfolojik gelişimler daha dördüncü haftada başlarken, işlevsel gelişim bazen doğumdan sonra da sürmektedir. Mesela; fütüs anne karnında daha 10. haftada işığa refleks cevabı verebilirken; doğumda görme

keskinliği ancak 20/400 kadarken, işitme işlevi ise hemen tama yakındır. Gebeliğin 16. haftasında bebeğin kulakları duymaya başlarken, 32. haftasından sonra duyduklarını hatırlayabilme ve onlara tepki verme kabiliyetine de sahip olurlar. Yeni doğan bir bebek, bazı kokuları da algılayabilir.

Bu işlevlerin anne karnındaki kronolojik gelişimi, çocuğun annesi ve onun çevresiyle olan fiziksel ve ruhsal etkileşiminin yanı sıra iletişiminin de kurulmasını sağlar. Bu da, doğumdan sonra da çocuğun ana fizyolojik ihtiyaçları için muhtaç olunan başta ana-çocuk ilişkisinin kurulmasını sağlar. Işık, ses, dokunma gibi uyarılar aynı zamanda bu işlevlerin gelişiminin de ana sitümlatörüdür. Genel duyu gibi dokunma ve ağrı duyası (nosisepsiyon) da ilk gelişen duyulardan olup, spinal gangliyonlar ile deri ve kıllar gibi deri eklerinin gelişimi ile paralel bir gelişim gösterir. Bu konuda yapılmış histokimyasal ve immunohistokimyasal çalışmalar ile spinal-duyusal (arka kök) gangliyonlarında büyük proprioseptif, orta çaplı mekanoseptif ve küçük çaplı nosiseptif nöronların gelişimleri morfolojik olarak ve ilgili kimyasal transmitterlerin işaretlenmeleri ile işlevsel olarak ortaya konmuştur.

Kısacası; ceninin canı, erken dönemlerden itibaren, az da olsa acır. Anne,

kuvvetli uyarıların bebekte meydana getirdiği rahatsızlığı artan fetal hareketler olarak rahatlıkla hisseder ki bu durum, anne için de rahatsızlık verici ve incitcidir. Daha 22. günde kalbi atmaya başlayan ceninin anne karnında da olsa kıyılamayacak bir “canlı” olduğu ve yeryüzünde yaşayan her insan gibi saygıyı ve sevgiyi hak ettiği, temel insani ve tıbbi-etik söylemlerden değil midir?

Kaynaklar

George L, Kulesa JK, Nelson BR, Nakagawa NK, Lefcort F. Patterned assembly and neurogenesis in the chick dorsal root ganglion. *J Comp Neurol. Research in Systems Neuroscience*. 518: 405-422, 2010.

Moore KL, Persaud TVN. *Embriyoloji ve Doğum Defeklerinin Temelleri. Before We Are Born.* (Çev. Ed. S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz). Güneş Tıp Kitabevleri, 7. Baskı, İstanbul, 2009.

Moore KL, Persaud TVN. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi* (Çev. Ed. H. Dalçık, M. Yıldırım). Nobel Tıp Kiyabevleri, 2. Baskı, İstanbul, 2009.

Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; 10th Ed. USA, 2006.

Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. Elsevier-Churchill Livingstone, 4th Ed., Philadelphia, USA, 2009.