

Bölüm 7

KALBİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Nazım KANKILIÇ¹

GİRİŞ

Kalbin embriyolojik gelişimi oldukça karmaşık süreçleri içermektedir. Aynı anda birçok farklı hücre birçok farklı bölgede değişim göstermektedir. Bu nedenle bu gelişim süreçlerinin anlaşılması zorlaşmaktadır. Konjenital kalp hastalığı insidansı canlı doğumların % 0.4 ila % 5'ini kapsamaktadır ve bu oran hiçte düşük değildir. Bu nedenle embriyolojik gelişimin her basamağının iyi bilinmesi yapısal anomalilerin daha net anlaşılmasına ve yapılacak olan girişimlerin doğru şekilde planlanmasına olanak sağlayacaktır (1,2).

Embriyolojik gelişiminin 3. haftasına kadar kardiyovasküler sistem bulunmamaktadır. Bu döneme kadar embriyo gerekli besin ihtiyacını difüzyon yoluyla sağlamaktadır. Ancak 3.haftanın ortasına doğru ihtiyacı olan bu gereksinimleri difüzyonla karşılayamamaya başlar. Bu dönemde kalp ve vasküler sistem gelişimi başlayarak embriyonun büyüme ve gelişimi devam ettirilir. Böylece intrauterin yaşamın 3. haftasının sonunda kalp atışları başlar (22.gün) ve 4. haftasında kan akımı izlenebilir hale gelir (27-29.gün) (3).

Kalbin embriyolojik gelişimi konusu karmaşık oluşu, mevcut terminolojisinin zorluğu ve akılda kalabilmesi amacıyla bölümlere ayrılmıştır. Bunlar (1):

1- Birinci ve İkinci Kalp Alanlarının Oluşumu (Establishment of the first and second heart fields)

- 2- Primitif (ilkel) Kalp Tüpünün Oluşumu (Formation of the heart tube)
- 3- Kalbin Yetişkin Formunu Alması (Kardiyak Halkanın Oluşumu) (Cardiac looping, convergence and wedging)
- 4- Sinüs Venosus'un Gelişimi ve Regresyonu
- 5- Kardiyak Septumların Oluşumu (Formation of septa)
- 6- Aortikopulmoner Septum'un Gelişimi/ Kardiyak Çıkım Yolunun Gelişimi (Development of the outflow tract)
- 7- Kardiyak Kapakların Oluşumu (Formation of cardiac valves)
- 8- Kalbin İletim Sisteminin Oluşumu (Formation of the conduction system)

KARDİYAK GELİŞİMİN MOLEKÜLER OLARAK DÜZENLENMESİ

Kalbin embriyolojik gelişimi birçok genin regülasyonu ile sağlanır. Bu sistemin en önemli basamağı, kemik morfogenetik protein (BMP) aktivitesi (BMP 2 ve 4) ve WNT inhibisyonu kombinasyonu (Nöral tüp tarafından salgılanan ve kalp gelişimini inhibe eden WNT proteinler 3a ve 8) ile oluşan sinyallerin anterior (kraniyal) endodermden gelerek kalp gelişimi için ana gen olan NKX 2-5'in ekspresyonuna neden olmasıdır. NKX 2-5, Drosophila'daki kalp gelişimini düzenleyen gen Tinman'ının bir homologudur ve bir homeodomain içermektedir. NKX 2-5 transkripsiyon faktörünü

¹ Dr.Öğretim Üyesi, Harran Üniv. Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, nfkan82@gmail.com

rur. Atrioventriküler kanaldaki subendokardiyal mezenkim hücrelerinin yeterli miktarda gelişimi olmaz ise triküspit atrezisi gelişmektedir (30).

Mitral Kapak

Triküspit kapağa benzer şekilde atrioventriküler kanaldaki subendokardiyal mezenkim hücrelerinin 2 adet şişlik bölgesi (ön ve arka) oluşturmaları sonucu gelişmektedir. Bu şişlik bölgeleri oblik olarak yerleşmiş olan 2 yaprakçıklı kapak yapısını oluştururlar (anterior, posterior) (30).

Pulmoner ve Aort Kapak

Trunkus arteriosus ve konus arteriosus birleşme yerinde sağ ve sol duvardaki endokardiyal yastıkçıklardan gelişirler. Nöral krest hücreleri bu kapakların gelişimine katkıda bulunur. Başlangıçta sağ ve sol duvardaki yastıkçıklar gelişmeye başlarken, sonrasında ön ve arka olmak üzere iki yastıkçık daha gelişim göstermeye başlar. Böylece turunkus arteriosusta kapakların gelişimi için 4 adet yastıkçık (ön, arka, sağ ve sol) görev almış olur. Aortikopulmoner septumun oluşumu ile sağ ve sol yastıkçıklar birbirinden ayrılırlar. Ayrılan parçalardan biri aort kapak açıklığına, diğeri ise pulmoner kapak açıklığına doğru gelişirler. Böylece her kapak bölgesinde 3 adet gelişim gösteren endokardiyal yastıkçık oluşmuş olur. Sonrasında kalbin sola doğru parsiyal rotasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda pulmoner kapak pozisyonu aortanın soluna ve öne doğru değişir (31).

KALBİN İLETİM SİSTEMİNİN GELİŞİMİ

Embriyolojik olarak sinüs nodu ve atrioventriküler nodun orjinleri kesin olarak bilinmemektedir. Kalbin iletim sistemi sinoatriyal (SA) düğüm, atrioventriküler (AV) düğüm, his demeti ve purkinje liflerinden oluşmaktadır. SA düğüm 5. haftada gelişmeye başlar. Bu dönem içinde sinüs venosusun sağ duvarı içindedir. Kalp yetişkin halini alırken yaptığı manevralar ve sinüs venosusun atrium içine doğru yer değiştirmesi sonucu, SA düğüm sağ atriumun vena cava superiora açıldığı bölgeye doğru yer değiştirir (31-35.gün). AV düğümü ve his demeti atrioventriküler kanal ve sinüs venosusun sol bölümündeki hücrelerden gelişir. Sinüs venosusun sağ atriya dâhil edilmesi sonrası bu hücreler anterior interatrial septumun tabanına

uzanarak AV düğüm ve his demetini oluştururlar (31-35.gün). Oluşan his demetinin uzantıları atriyumdan ventriküle uzanım göstererek sağ ve sol dallara ayrılırlar. Ventriküler miyokard boyunca dağılım gösteren bu uzantılar purkinje liflerini oluştururlar. Kalbin ileti sistemi otonom sinir liflerinden zengindir ancak bu sistem oluşmadan önce de kalbin iletim sistemi iyi şekilde gelişmiştir. Bu iletim sistemi özel kardiyomiyositler tarafından oluşturulmaktadır (32,33).

SONUÇ

Kalp embriyolojisi kardiyolog ve kalp damar cerrahlarının karmaşıklığı nedeniyle ihmal ettikleri konulardan birisidir. Kalbin gelişim evrelerinin bilinmesi konjenital anomalilerin rahat anlaşılmasını, hastalıkların mekanizmalarının çabuk öğrenilmesini ve yapılacak olan tedavilerin daha etkili yapılmasını sağlayacaktır. Bu durum bilinmesine rağmen konunun önemi hala yeterince anlaşılmamıştır. Kalp embriyolojisinin basitleştirilerek kademeli şekilde anlatılması ve terminolojik farklılıkların ortadan kaldırılmasının kalp embriyolojisinin daha rahat şekilde öğrenilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Embriyoloji, Kemik Morfogenik Protein (BMP), Primitif Kalp Tüpü, Konjenital

KAYNAKÇA

1. Kloesel B, DiNardo JA, Body SC. Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease: A Primer for Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2016 Sep; 123(3):551-69. doi: 10.1213/ANE.0000000000001451.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39:1890-900.
3. Pensky B. Review of Medical Embryology. McMillan, New York, 1982; pp 291-355
4. López-Sánchez C, García-Martínez V. Molecular determinants of cardiac specification. *Cardiovasc Res*. 2011 Jul 15; 91(2):185-95. doi: 10.1093/cvr/cvr127. Epub 2011 Apr 27.
5. Patwardhan V, Fernandez S, Montgomery M, Litvin J. The rostro-caudal position of cardiac myocytes affect their fate. *Dev Dyn* 2000; 218:123 - 135.
6. Meilhac SM, Esner M, Kerszberg M, Moss JE, Buckingham ME. Oriented clonal cell growth in the developing mouse myocardium underlies cardiac morphogenesis. *J Cell Biol*. 2004 Jan 5; 164(1):97-109.
7. Nakajima Y. Retinoic acid signaling in heart development. *Genesis*. 2019 Jul; 57(7-8):e23300. doi: 10.1002/dvg.23300. Epub 2019 Apr 25.

8. Anderson RH. Simplifying the understanding of congenital malformation of the heart. *Int J Cardiol.* 1991; 32:131-142
9. Kelly RG, Buckingham ME. The anterior heart-forming field: voyage to the arterial pole of the heart. *Trends Genet.* 2002 Apr; 18(4):210-6
10. van den Berg G, Abu-Issa R, de Boer BA, Hutson MR, de Boer PA, Soufan AT, et al. A caudal proliferating growth center contributes to both poles of the forming heart tube. *Circ Res.* 2009 Jan 30; 104(2):179-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185843. Epub 2008 Dec 4.
11. <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/19-5-development-of-the-heart/>
12. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *PediatrCardiol.* 2004 May-Jun; 25(3):191-200.
13. Kidokoro H, Yonei-Tamura S, Tamura K, Schoenwolf GC, Saijoh Y. The heart tube forms and elongates through dynamic cell rearrangement coordinated with foregut extension. *Development.* 2018 Mar 29; 145(7)
14. Türkvatan A, Büyükbayraktar FG, Olçer T, Cumhuri T. Congenital anomalies of the aortic arch: evaluation with the use of multi detector computed tomography. *Korean J Radiol.* 2009 Mar-Apr;10(2):176-84.
15. Onwuka E, King N, Heuer E, Breuer C. The Heart and Great Vessels. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 01;8(3)
16. Dykes IM. Left Right Patterning, Evolution and Cardiac Development. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2014 Apr 8;1(1):52-72. doi: 10.3390/jcdd1010052.
17. Ivanovitch K, Temiño S, Torres M. Live imaging of heart tube development in mouse reveals alternating phases of cardiac differentiation and morphogenesis. *E life.* 2017 Dec 05;6
18. Hosseini HS, Garcia KE, Taber LA. A new hypothesis for foregut and heart tube formation based on differential growth and actomyosin contraction. *Development.* 2017 Jul 01; 144(13):2381-2391.
19. Kathiriya IS, Srivastava D (2000) Left-right asymmetry and cardiac looping: implications for cardiac development and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 97:271-279
20. Epstein JA, Aghajanian H, Singh MK. Semaphorin signaling in cardiovascular development. *Cell Metab.* 2015 Feb 3;21(2):163-173. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.015.
21. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Oct 01;4(10)
22. Anderson RH, Brown NA, Mohun TJ. Insights regarding the normal and abnormal formation of the atrial and ventricular septal structures. *Clin Anat.* 2016 Apr;29(3):290-304
23. Jensen B, Spicer DE, Sheppard MN, Anderson RH. Development of the atrial septum in relation to postnatal anatomy and interatrial communications. *Heart.* 2017 Mar;103(6):456-462.
24. Anderson RH, Mohun TJ, Brown NA. Clarifying the morphology of the ostium primum defect. *J. Anat.* 2015 Mar; 226(3):244-57
25. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1768-76. Epub 2005 Sep 29.
26. Anderson RH, Spicer DE, Mohun TJ, Hikspoors JPJM, Lamers WH. Remodeling of the Embryonic Interventricular Communication in Regard to the Description and Classification of Ventricular Septal Defects. *Anat Rec (Hoboken).* 2019 Jan; 302(1):19-31.
27. Patrick WL, Mainwaring RD, Reinhartz O, Pun R, Tacy T, Hanley FL. Major Aortopulmonary Collateral Arteries With Anatomy Other Than Pulmonary Atresia/ Ventricular Septal Defect. *Ann. Thorac. Surg.* 2017 Sep; 104(3):907-916.
28. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart :(1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart.* 2003 Jul; 89(7):806-14.
29. Bartelings MM, et al. (1986) Contribution of the aortopulmonary septum to the muscular outlet septum in the human heart. *Acta Morphol Neerl-Scand* 24:181-192
30. Kanani M, Moorman AF, Cook AC, Webb S, Brown NA, Lamers WH, et al. Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations. *Ann Thorac Surg.* 2005 May; 79(5):1797-804.
31. Martin PS, Kloesel B, Norris RA, Lindsay M, Milan D, Body SC. Embryonic Development of the Bicuspid Aortic Valve. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2015 Dec; 2(4):248-272. doi: 10.3390/jcdd2040248. Epub 2015 Oct 2.
32. Moorman AF, de Jong F, Denyn MM, et al. Development of the cardiac conduction system. *Circ Res.* 1998; 82: 629-644
33. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Deruiter MC, Poelmann RE. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res.* 2005 Feb;57(2):169-76. Epub 2004 Dec 20.