

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

İNSAN FETÜSLERİNDE ALT EKSTREMİTE KAS
GELİŞİMİNİN MİKROSKOBİK YÖNTEM İLE
ARAŞTIRILMASI

GONCA AY KESELİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. KÜBRA ERDOĞAN

2018- İZMİR

**T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN FETÜSLERİNDE ALT EKSTREMİTE KAS
GELİŞİMİNİN MİKROSKOBİK YÖNTEM İLE
ARAŞTIRILMASI**

**GONCA AY KESELİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. KÜBRA ERDOĞAN**

**Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2017 TYL SABE 0051 Proje numarası ile desteklenmiştir**

2018- İZMİR

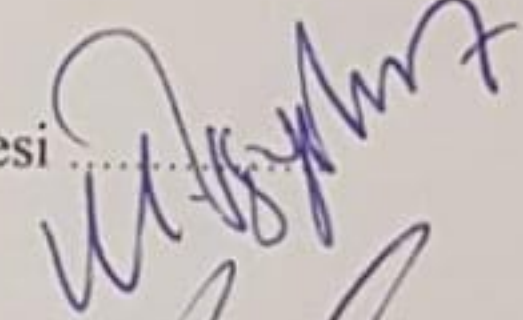
KABUL VE ONAY SAYFASI

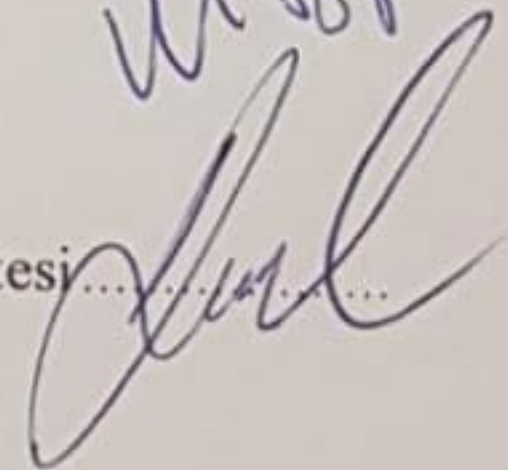
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

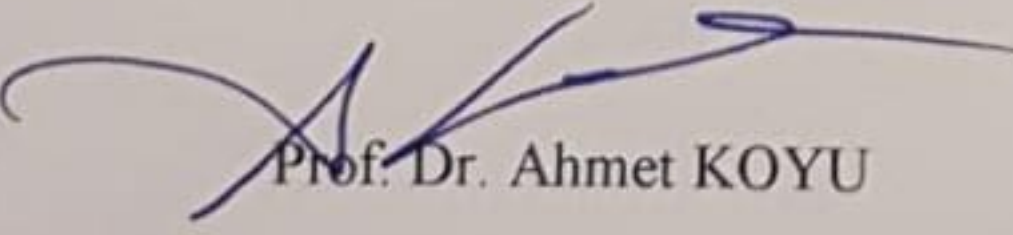
Tez Savunma Tarihi : 15 / 01 / 2018

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Kübra ERDOĞAN.....

Üye : Doç. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ-Necmettin Erbakan Üniversitesi.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Kemal Emre ÖZEN-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi.....

ONAY : Bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ahmet KOYU

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Danışmanım Yrd. Doç. Dr. Kübra ERDOĞAN'a, tez konumun belirlenmesinde emeği olan Prof. Dr. Mehmet Ali MALAS'a, tezimin histolojik basamaklarında bana yol gösteren Doç. Dr. Selen BAHÇECİ'ye ve bu süreçteki yardımları için Yrd. Doç. Dr. Kemal Emre ÖZEN'e teşekkür ederim.

Çok sevgili çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Burhan YARAR, Arş. Gör. Gizem ÇİZMECİ, Bio. Dilek KAYA'ya; histolojik çalışmalarda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Arş. Gör. Erdi KESELİK'e; istatistiksel analizlerde yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya; bağlı bulunduğum Sağlık Bilimleri Enstitüsü ile iletişimimizi sağlayan sayın Mustafa YAVUZ'a ve tezime maddi destek sağlayan İzmir Katip Çelebi Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederim.

Bugüne ulaşmamda emekleri olan anne babama ve aile büyüklerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. İskelet Kasının Yapısı	3
2.2. Kas Histolojisi ve Fizyolojisi.....	3
2.3. Alt Ekstremitte Kasları	4
2.4. Embriyo-Fetal Dönem.....	6
2.5. Kas Sistemi Gelişimi.....	7
2.6. Ekstremitelerin Gelişimi.....	8
2.7. Gelişimi Etkileyen Faktörler	10
2.8. Gelişimde Patoloji Ve Klinik Özellikler	12
2.9. Ekstremitte Gelişiminde Patoloji Ve Klinik Özellikler	14
2.10. Kas Gelişimi Üzerine Yapılmış Çalışmalar	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Örneklerin Alınması	16
3.2. Fetüslerde Yaş Tayini	16
3.3. Kullanılan Laboratuvar Araç ve Gereçleri	16
3.4. Diseksiyon	17
3.5. Doku Takibi	17
3.6. Parafin Bloklara Yerleştirme	18
3.7. Kesit Alma.....	18
3.8. Hematoksilen Eozin Boyama.....	19

3.9. Örneklerin Görüntülenmesi	20
3.10. Stereolojik İnceleme	20
3.11. Analiz Yöntemi	24
4. BULGULAR	25
4.1. Temsili Kas Lifi Sayısı Bulguları	25
4.2. Parankima Stroma Oranı Bulguları.....	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
ÖZET.....	42
ABSTRACT	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	47
Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	48

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BF: musculus biceps femoris

GM: musculus gluteus maximus

QF: musculus quadriceps femoris

TA: musculus tibialis anterior

TS: musculus triceps surae

CRL: tepe-kıç mesafesi (Crown to Rump Length)

PAX-3: paired box 3geni

MyoD: miyojenik farklılaşma 3 geni

Myf-5: miyojenik faktör 5 geni

IUGR: intrauterin gelişim geriliği

SCM: musculus sternocleidomastoideus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kas Dokusu Yerleşimi.....	4
Şekil 2: Ekstremitte Gelişimi	8
Şekil 3: 4.-8. Haftalar Arası El ve Ayak Gelişimi.....	9
Şekil 4: Ekstremitte Rotasyonları.....	10
Şekil 5: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı.....	26
Şekil 6: Sol Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı	27
Şekil 7: Sağ ve Sol GM Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı	27
Şekil 8: Sağ ve Sol BF Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı.....	28
Şekil 9: Sağ ve Sol TS Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı.....	28
Şekil 10: Sağ ve Sol QF Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı	28
Şekil 11: Sağ ve Sol TA Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı	29
Şekil 12: Kaslara Göre Temsili Kas Lifi Sayısının Grup İçi Ortalaması	29
Şekil 13: Kaslara Göre Temsili Kas Lifi Sayısının Grup İçi Ortalaması (sağ-sol) ...	29
Şekil 14: Sağ Alt Ekstremitte Parankima-Stroma Oranı.....	31
Şekil 15: Sol Alt Ekstremitte Parankima-Stroma Oranı	32
Şekil 16: Sağ ve Sol GM Parankima-Stroma Oranı	33
Şekil 17: Sağ ve Sol BF Parankima-Stroma Oranı	33
Şekil 18: Sağ ve Sol TS Parankima Stroma Oranı.....	33
Şekil 19: Sağ ve Sol QF Parankima-Stroma Oranı	34

Şekil 20: Sağ ve Sol TA Parankima-Stroma Oranı	34
Şekil 21: Kaslara Göre Parankima Stroma Değerleri Grup İçi Ortalaması	34
Şekil 22: Kaslara Göre Parankima Stroma Değerleri Grup İçi Ortalaması (sağ-sol)	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Yetişkin İnsan İskelet Kası (Kriyostat Kesim)	3
Resim 2: Yirmi Haftalık Fetüste Diseksiyon	17
Resim 3: 25x35 Grid Yerleştirilmiş Preparat Görüntüsü.....	22
Resim 4: Tarafsız Sayım Çerçevesi	22
Resim 5: Image J Temsili Kas Lifi Sayım Ekranı.....	23
Resim 6: Parankima Alanı Sayımı	23
Resim 7: Image J Parankima Alanı Sayımı	24

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Ekstremitte Gelişimini Etkileyen Çevresel Ajanlar	13
Tablo 2: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı.....	25
Tablo 3: Sol Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı	26
Tablo 4: Haftalar ve Temsili Kas Lifi Sayısı Spearman Korelasyon Testi.....	30
Tablo 5: Hafta Artışı Göz Ardı Edilerek Temsili Kas Lifi Artışının Birbirleri ile Korelasyonu	30
Tablo 6: Sağ ve Sol Ekstremitelerde Temsili Kas Lifi Sayısı.....	30
Tablo 7: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Parankima Stroma Oranı.....	31
Tablo 8: Sol Alt Ekstremitte Kasları Parankima Stroma Oranı	32
Tablo 9: Hafta ve Parankima Stroma Oranı Spearman Korelasyon Testi	35
Tablo 10: Hafta Artışı Göz Ardı Edilerek Parankima Stroma Oranı Kaslar Arası Korelasyonu	36
Tablo 11: Sağ ve Sol Ekstremitelerde Parankima Stroma Oranı	36

1. GİRİŞ

Fertilizasyon sonrasında 9. haftadan doğuma kadar fetal dönem olarak isimlendirilir. Fetal dönem boyunca büyümenin oldukça hızlı olduğu bilinmektedir (1). Embriyonal dönemin 20-27. günlerinde ilk olarak üst ekstremiteler servikal segmentlerin kaudalinde tomurcuklanır. Takip eden günlerde de alt ekstremiteler tomurcukları lumbal ve üst sakral bölgede belirir (2). Çizgili iskelet kası ekstremiteler tomurcuklarındaki mezenşimde miyotomlardan gelişir (3, 4). Dorsal ve ventral yoğunlaşma ile işlevsel gelişimini sürdürür (2). Kas gelişiminde miyoblastlar, iris ve özofagus kasları haricinde, embriyonik bağ doku olan mezenşimal dokudan köken alır (3).

Gestasyonel yaş fetüsün anne karnında geçirdiği süreyi ifade etmek için kullanılan bir terimdir. CRL (tepe-kıç mesafesi), ayak uzunluğu, femur uzunluğu ve baş çevresi ölçümlerine dayanılarak hesaplanabilir. Gestasyonel yaş artışı ile ekstremitenin morfolojik özelliklerini karşılaştıran ve büyümeyi gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (5-8). Fetüsün gestasyonel yaşı ilerledikçe kas lifi hacminde ve miktarında artış beklenmektedir (9, 10). Kas lifi çapının büyüme oranları yetişkin ve fetüste karşılaştırılmıştır. Çalışmada mm²'ye düşen kas lifi miktarı musculus (m.) buccinator, m. masseter ve m. biceps brachi için sırası ile 19, 37, 22 kat fark olduğu gösterilmiştir (9). Üst ekstremiteler kaslarında yapılan bir çalışmada parankima stroma oranının gestasyonel yaşa göre arttığı gösterilmiştir (10). Farklı çalışmalarda kasların matematiksel büyüme oranları incelenmiş, çok başlı bir kas olan musculus triceps brachii'de kas karınlarının büyümeleri karşılaştırılmıştır (11, 12).

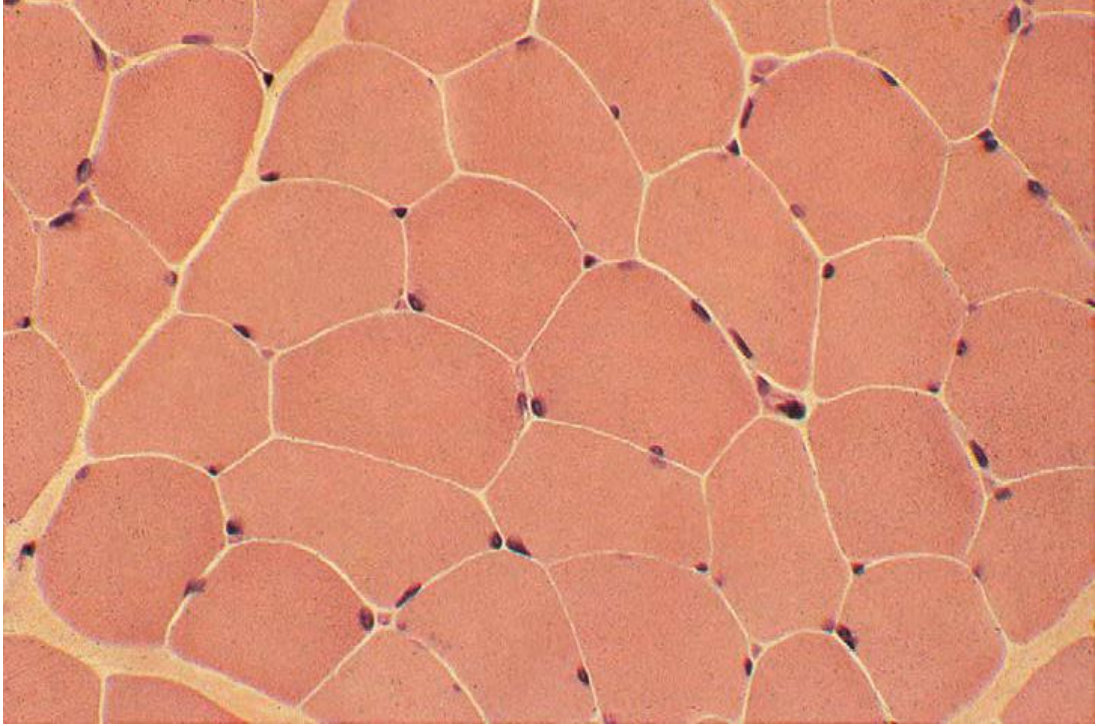
Literatürde sıklıkla gestasyonel yaş artışı ile ekstremiteler büyümesi arasındaki pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu ilişki kas lifi sayısının da pozitif korelasyon göstereceğini düşündürmektedir. Yaptığımız literatür taramasında intrauterin gelişim süresince alt ekstremiteler kaslarında kas lif artışına dair bilgilere rastlanmamıştır. Aynı şekilde işlevsel olan parankima ve destek sağlayan stroma arasındaki oranın gestasyonel yaş ile değişimini inceleyen bir çalışma tespit edilememiştir. Bu amaçla çalışmamızda gestasyonel yaş ile temsili kas lifi artışı, her kasa ait parankima stroma oranı ve bu verilerin sağ ve sol ekstremitelere göre

değişimi incelenmiştir. Olası artışın proksimal yerleşimli kas liflerinden, distal yerleşimli kas liflerine göre değişkenliğini inceleyerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmış olup, bunu mikroskopik yol ve stereolojik yöntemle göstermek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. İskelet Kasının Yapısı

Kas hücrelerinin boyları enlerinden uzundur ve bu nedenle kas lifi adını alırlar. Kas hücrelerini saran zar sarkolemma, kas hücrelerine ait sitoplazma ise sarkoplazma adını alır. Kas mitokondrisi sarkozom, endoplazmik retikulum'u sarkoplazmik retikulum olarak isimlendirilir. Kası fasiküllere/demetlere ayıran fibröz bağ doku epimisyumdur. Gevşek bağ doku olan perimisyum ise tüm demetleri sarar. Demetteki her bir kas lifini retiküler liflerden oluşan endomisyum sarmaktadır (1).



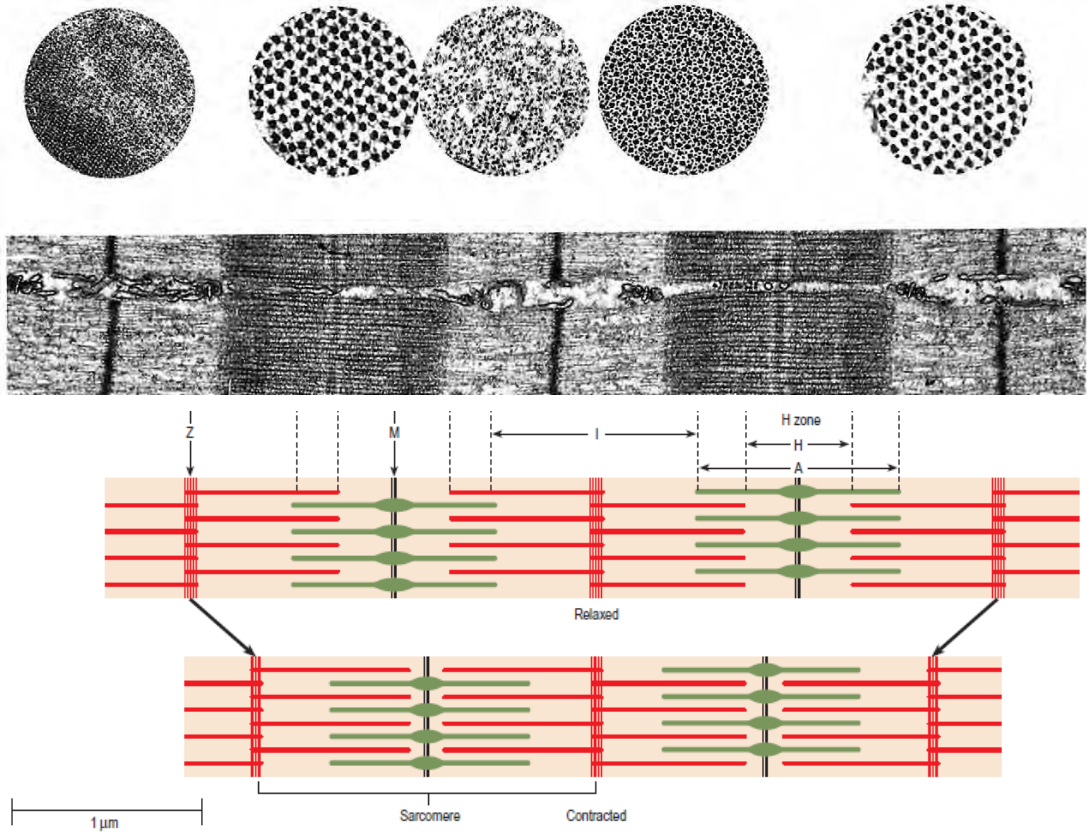
Resim 1: Yetişkin İnsan İskelet Kası (Kriyostat Kesim) (13)

2.2. Kas Histolojisi ve Fizyolojisi

Aktin ve miyozinden oluşan kasılabilir miyofilamanlar iskelet ve kalp kasında tekrar eden bantlar şeklindedir ve bu nedenle çizgili yapı gösterir (13). Koyu renkli A bandı H bölgesi ile ikiye bölünmüştür. Açık renkli H bölgesinin tam ortasında M

çizgisi bulunur. I bandı da açık renklidir ve koyu renkli Z çizgisi ile iki parçaya ayrılır. İki Z çizgisi arası sarkomer olarak adlandırılır. Kasılma sırasında A bandı sabit kalırken Z çizgisi yaklaşır. I bandı ve H bölgesi ortadan kalkar. Z çizgisi yaklaşır ve sarkomer kısalır (14).

I bandı sadece ince filamandan oluşur. A bandı ise H ve M bölgeleri dışında ince ve kalın filamanları birlikte içerir. İnce filamanlar $1\mu\text{m}$ boy ve 7nm çapındadır ve (+) uçları α aktin ile Z çizgisine nebulin ile bağlıdır. (-) uçları tropomiyozin tarafından A ve I birleşim bölgesine tutunur (15, 16).



Şekil 1: Kas Dokusu Yerleşimi (13)

2.3. Alt Ekstremité Kasları

Alt ekstremité regio glutealis, regio femoralis, regio cruralis ve pedis olarak dört bölümde incelenir (17).

Regio glutealiste gluteal bölge kasları olarak adlandırılan *m. gluteus maximus*, *m. gluteus medius* ve *m. gluteus minimus* bulunur. Aynı bölgedeki uyluğun dış rotator kasları ise *m. piriformis*, *m. gemellus superior*, *m. obturatorius internus*, *m. gemellus inferior*, *m. quadratus femoris* ve *m. obturatorius externus*'tur (13).

Femoral bölge kasları; uyluğun arka ve lateral bölgesinde 4, uyluğun önünde 4, medialinde 5 kas bulunacak şekilde gruplandırılır (17). Uyluk arka ve lateral bölge kasları *m. tensor fascia lata*, *m. biceps femoris*, *m. semitendinosus* ve *m. semimembranosus*'dur. Uyluk ön bölge kasları *m. iliopsoas*, *m. sartorius*, *m. quadriceps femoris* ve çok küçük bir kas olan *m. articularis genu*'dur. Medial bölgede ise *m. gracilis*, *m. pectineus*, *m. adductor longus*, *m. adductor brevis* ve *m. adductor magnus* yer alır (17).

Regio cruralis bacak ön bölge kasları, bacak lateral bölge kasları ve bacak arka bölge kasları olarak gruplandırılır (17). Ön bölge kasları *m. tibialis anterior*, *m. extensor hallucis longus*, *m. extensor digitorum longus* ve *m. fibularis tertius* olmak üzere 4 kastır. Lateral bölgede *m. fibularis longus*, *m. fibularis brevis* yer alır. Arka kompartman iki katmanda incelenir. Yüzeyel grup kaslar *m. triceps surae*'yi oluşturan *m. gastrocnemius* ve *m. soleus* ve bu iki kasın arasında yer alan *m. plantaristis*. Derin grup kaslar *m. popliteus*, *m. flexor hallucis longus*, *m. flexor digitorum longus* ve *m. tibialis posterior* olmak üzere 4 tanedir (13).

Ayak bölgesi bacadan ayağa uzanan kaslar dışında ayakta başlayıp ayakta biten intrinsik kasları da taşır. Bu kasların 2 tanesi ayağın dorsal yüzündedir. Bunlar *m. extensor digitorum brevis* ve *m. extensor hallucis brevis*'tir. Ayak tabanı kasları ise dört tabaka halinde incelenir (17). Birinci tabakayı *m. adductor hallucis*, *m. flexor digitorum brevis* ve *m. abductor digiti minimi* oluşturur. İkinci tabaka *m. quadratus plantae* (*m. flexor accessorius*) ve *mm. lumbricales*'leri içerir. Üçüncü tabakada *m. flexor hallucis brevis*, *m. adductor hallucis*, *m. flexor digiti minimi brevis* ve *m. opponens digiti minimi* bulunur. Dördüncü ve son tabakada ise *mm. interossei dorsales* ve *mm. interossei plantares* vardır (17).

2.4. Embriyo-Fetal Dönem

Fertilizasyon sonrasında oluşan zigot ilk 4 hafta boyunca yarıklanma, morula, blastosist, gastrula, nörolasyon aşamalarından geçer. Gelişimin 4. ve 8. haftaları arası embriyonik dönem olarak isimlendirilir ve canlıya embriyon denir. 9. hafta itibarı ile doğuma kadar ise fetal dönem olarak isimlendirilir. Bu dönemde canlıya fetüs adı verilir (2).

Fetal dönem büyümenin oldukça hızlı olduğu bir zaman dilimidir. Bu süreç büyümenin durduğu ara dönemlerle bölünmüştür (4).

2.4.1. Embriyonal Dönem

20-27. günlerde servikal segmentlerin kaudalinde üst ekstremitte tomurcuklanır. Takip eden günlerde alt ekstremitte tomurcukları lumbal ve üst sakral bölgede belirir. 30-34. günlerde üst ekstremitte sinir dağılım süreci başlar. 35. gün itibarı ile üst ekstremitte tomurcuklarında omuz, kol, ön kol ve el fark edilirken alt ekstremitte innervasyon başlar (2). 40. güne kadar üst ekstremitte el farklılaşır, alt ekstremitte uyluk, bacak ve ayak belirginleşir. 41. günde eller tam olarak gelişmemiş ancak kol gelişimi tamamlanmıştır. Ayrıca kemikleşme başlar ve ayak parmakları belirir. 46. güne kadar kol gelişimi tamamlanır (13). Takip eden 2 gün içinde alt ekstremitte gelişimi de sonlanmıştır. Diz ve ayak bilekleri fark edilebilir. 51. günde dirsekten kıvrılan üst ekstremitte uzama gösterir. Ayaklar deriyle kaplanır. 52. günde el ve ayak tırnakları oluşmuştur ve parmaklar perdelidir. 57. güne kadar primer kemikleşme merkezleri kıkırdağın kemikle yer değiştirmesini sağlar. Kol ve bacak gelişimi tamamlanır (4).

2.4.2. Fetal Dönem

9-12 hafta arası olgunlaşan sinir sistemi bacaklarda sinir iletimini başlatır. Bacak normal uzunluğundan kısadır, diz ve ayak belirgindir. Fetüs hareketler yapabilir. 16.

Haftaya kadar bacaklar uzar, eller kullanılabilir. 20. hafta sonunda bacaklar normal uzunluğuna ulaşmıştır. El kuvveti gelişir (4). 24. haftada büyüme yavaşlar, kas gelişimi tamamlanır ve hareketler sertleşir. Santral sinir sistemi 28. haftaya kadar gelişimini tamamlar. Kan hücresi üretiminden kemik iliği sorumlu hale gelir. 32. haftada tırnak gelişimi tamamlanır, hareketlilik artar. 36. haftada yağ tutulumu başlar. 40. hafta bebek 300 kemikle doğar, yetişkin haldeki kemik sayısı 206'dır (2).

2.5. Kas Sistemi Gelişimi

Embriyonik kas hücreleri olan miyoblastlar, embriyonik bağ doku olan mezenşimal dokudan köken alır. Bunların iki istisnası vardır. İris kasları nöroektodermden gelişir. Özofagus kaslarının ise ise düz kastan farklılaşarak geliştiği düşünülmektedir. Düz kas splanknik mezenkimden köken alır. Splanchnik mezenkim ise primordial sindirim kanalının ve elemanlarının endodermini çevreleyen yapıdır (4).

2.5.1. İskelet Kaslarının Gelişimi

Epiteliyo-mezenkimal transformasyon ile miyolojik öncü hücrelerden gelişir. Öncelikle miyogenesis, gövde ve nukleusların uzaması görülür. Uzun ve çok çekirdekli, silindirik şekilli miyotüp, kaynaşan primordial kas hücrelerinden meydana gelir. Miyotüp ve miyoblast kaynaşması gelişim boyunca devam eder. Böylelikle kas büyümesi görülür (4).

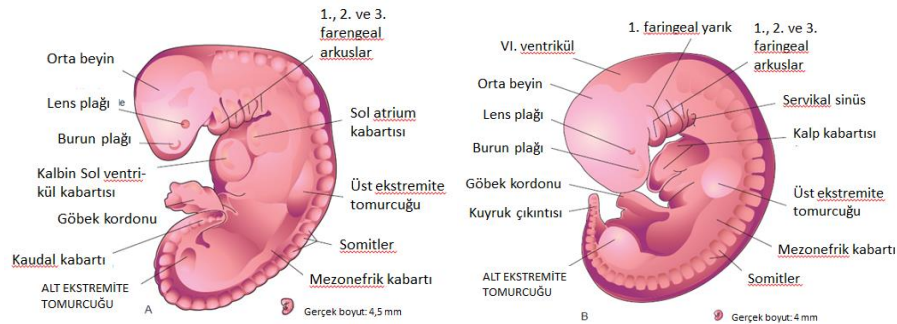
Miyoblastlar kaynaşırken, miyotüp sitoplazmasında miyofilamentler gelişir. Farklılaşma gösteren miyotüpler eksternal lamina ile sarılır ve çevre bağ dokusundan ayrılır. Böylelikle fibroblastlar fibröz kılıfın epimisyum ve perimisyum tabakalarını yapar. Endomisyum ise retiküler lifler ve eksternal lamina tarafından oluşturulur (13). Miyotüp ve miyoblast kaynaşması gelişim boyunca devam eder bu da kas büyümesini sağlar. İskelet kaslarının çoğu doğumdan önce gelişir. İlk yılın ardından kas uzunluğu ve genişliği artar. Embriyolojik kas lifleri gelişimini tamamlayamaz ve

dejenere olur. Miyotomlar somitin tipik parçalarıdır ve 2 bölüme ayrılır. Dorsal olan parçası epaksiyal bölüm, ventral olan parçası ise hipaksiyal bölümdür. Gelişmekte olan her spinal sinir de bu bölümlere dal gönderir (2). Epaksiyal ve hipaksiyal kas gelişimi için temel genlerin MyoD ve Myf-5 olduğu fare embriyolarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (4). Hipaksiyal bölümden köken alan miyotomlar boyun ekstensor kasları ve columna vertebralis kaslarını oluştururlar. Servikal miyotomlar skalen kaslar, prevertebral kaslar, m. geniohyoideus ve hiyoid altı kasları oluştururken, torakal miyotomlar columna vertebralisin lateral ve ventral fleksor kaslarını oluştururlar. Lumbal miyotomlar m. quadratus lumborum'u verirken, sakrokoksigeal miyotomlar da pelvis diyafragma, seks organları ve anüsün çizgili kaslarını verirler (4).

2.6. Ekstremitelerin Gelişimi

Intrauterin dönemin 4. haftasında ekstremiter tomurcukları belirginleşir. Öncelikle üst ekstremiterde servikal bölgenin kaudalinde tomurcuklanır, ardından alt ekstremiter tomurcukları lumbal ve üst sakral segmentlerde kendini gösterir (13).

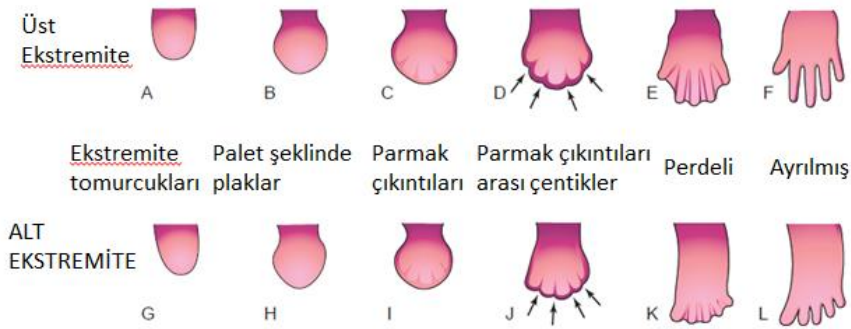
Çizgili iskelet kası da ekstremiter tomurcuklarındaki mezenşimde miyotomlardan gelişir. Dorsal ve ventral yoğunlaşma ile işlevsel gelişimini sürdürür (2). Sinir lifleri tomurcukların tabanında yer alır (4).



Şekil 2: Ekstremiter Gelişimi A. 28 günlük B. 32 günlük (4)

Apikal ektodermal kabartı olarak, kalın ektodermal bantın derininden şekillenen ekstremiteler tomurcukları ilk olarak ventrolateral vücut duvarında görülür. 24. gün itibari ile üst ekstremiteler, normalden daha aşağıda bir pozisyonda belirirken, 2 gün içerisinde de alt ekstremiteler tomurcukları belirginleşir (4). Ektoderm ile çevrili ekstremiteler tomurcuklarından üsttekiler servikal segmentlerin kaudalinde, alttakiler ise lumbal-üst sakral segmentlerde gelişmeye devam eder. Genetik ifadesinden Pax-3, MyoD ve Myf-5 sorumludur (13).

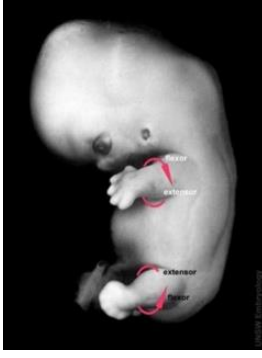
Altıncı haftada el plakları mezenkim doku bakımından yoğunlaşır ve parmakların gelişeceği taslakları oluşturur. Yedinci hafta sonunda ayak parmaklarının şekilleneceği plaklar da şekillenmiştir. El ve ayaklar başta benzerlik gösterir. Uzunluklarının sonuna doğru yassılaştırmış bir genişleme olarak kendini gösterir (13). Uygun sınırlar kas doku içine penetre olmaya başlar (1).



Şekil 3: 4.-8. Haftalar Arası El ve Ayak Gelişimi.

A. 27. Gün, B. 32. Gün, C. 41. Gün, D. 46. Gün, E. 50. Gün, F. 52. Gün
 G. 28. Gün, H. 36. Gün, I. 46. Gün, J. 49. Gün, K. 52. Gün, L. 56. Gün
 (Okular apoptosisi ifade eder) (4).

Yedinci ve sekizinci haftalarda farklı büyüme oranları dikkat çekmektedir ve ekstremitelerde rotasyon ile kendini gösterir. Üst ekstremiteler 90° laterale dönerken, alt ekstremiteler 90° mediale döner ve işlevsel pozisyonunu alır (2). Dokuzuncu hafta itibari ile fetal pozisyona geçmiş ve fetüs adını almıştır.



Şekil 4: Ekstremitte Rotasyonları

Tomurcukların içinde iskelet mezenşimi kas ile çevrilidir ve tam olarak ayrılmamıştır. Kıkırdak embriyonun 5. haftasında belirir ve 6. hafta sonunda tüm ekstremitte iskeletinde görülür. Primer kemikleşme 7. haftada başlar. 12. haftada ise tüm kemikler primer kemikleşme merkezi bulundurur (4). Kıkırdaklaşma ve kemikleşme mezenşimin merkezindedir ve hızla bireysel iskelet elemanlarına farklılaşır (13).

2.6.1. Alt Ekstremitte Kas Gelişimi

Alt ekstremitte tomurcuklarındaki mezenşim kökenli miyotomlardan gelişir. Kaslar anterior ve posterior, farklı bir deyişle dorsal ve ventral yoğunlaşma ile gelişim gösterir (4).

Ekstremitte tomurcuklarının uzaması ile kas doku komponentlerine ayrılır. Posterior yoğunlaşma alt ekstremitte kasları için ekstensör ve abduktor kasların gelişimini sağlarken, anterior yoğunlaşma fleksör ve adduktor kasların gelişiminden sorumludur (2).

2.7. Gelişimi Etkileyen Faktörler

Fetüs vücut ağırlığı farklılıkları % 40 oranda genetikdir. Düşük ağırlığa sahip ya da gebelik yaşına göre küçük kalan bebeklerin gelişmiş ülkelerdeki doğum oranı %5-

6'dır. Annenin beslenmesi, uterus ve plasenta çapları, uterus ve umbilikal kan akışı, ortamın ısısı, hareketlilik, fetal dolaşımdaki hormonların fetal hayatı etkilediği bilinmektedir. Fetüs gelişmesini etkileyen faktörleri 3 grupta inceleyebiliriz.(18).

Maternal Faktörler: Maternal büyüklük, uterus büyüklüğü, beslenme, sigara ve madde kullanımı bu faktörlerin arasındadır. Annenin boy kilo oranı, bebeğin doğuma kadarki süreçteki gelişimini, ayrıca doğum sonrası akranlarına oranla büyümesini de etkileyecektir. Maternal yaşın aşırı uçlarda olması da kromozomal anomali insidansını yükseltmektedir (18).

Fetüs gelişimi uteroplental dolaşım ile gıda transferi ile sağlanmaktadır bu nedenle annenin beslenmesi oldukça önem taşır. Annenin yetersiz beslenmesi durumunda, yetersizliğin ciddiyetine, süresine ve annenin yaşına bağlı etki gösterecek şekilde gelişim geriliğine sebep olur. Gebelikte sigara kullanımı, fetal büyüme geriliği vakalarının %40'nın etkeni olarak bilinmektedir (18).

Madde ve alkol kullanımı ise fetal alkol sendromuna sebep olabilir. Intrauterin gelişme geriliği (IUGR), mental retardasyon ve tipik yüz görünümü ile karakterizedir. Ayrıca teratojenik ilaç kullanımı, radyasyon ve çeşitli enfeksiyonların da fetal büyüme üzerine etkili olduğu bilinmektedir (4).

Antikonvülzanlar, folik asit antagonistleri ve antikoagulanlar teratojenik etkiye sahiptir. Yüksek dozda iyonize radyasyon gelişim geriliğine sebep olmaktadır. Rubella gibi çeşitli enfeksiyonlar ise maruz kalınan gebelik yaşına göre değişen etkilere sahiptir. Mitozu engellediği için birinci trimesterdeki etkisi daha ağırdır (18).

Plasental Faktörler: Plasenta anne ve bebek arasında madde ve gaz değişiminin yapıldığı bölgedir. Anne ve fetüse ait iki parçadan oluşan bir organdır. En dış kısmı fetal parçadır ve koryon kesesinden köken alır. Maternal parça ise uterusun en iç tabakasından köken almaktadır (4, 18).

Plasenta 36. haftada maksimum büyüklüğe ulaşır. Bebek ağırlığına oranı 1/7 olarak bilinmektedir. Umbilikal kord santral bölgeden plasentaya girer ve iki umbilikal arter ve bir umbilikal venden oluşur. Plasenta boyutu fetal büyüme üzerine etki göstermektedir. Plasenta normalden küçük ise IUGR görülebilir (4).

Fetal Faktörler: Maternal ve plasental faktörlerden bağımsız faktörlerdir. Tiroid gibi organların fetüste konjenital yokluğu kemik gelişimi anomalilerine ve IUGR'ye yol açmaktadır. Fetüsteki kromozomal anomaliler de erken dönemde IUGR ortaya çıkmaktadır (4).

2.8. Gelişimde Patoloji Ve Klinik Özellikler

Klinik olarak önemi olan dört tip doğumsal defekt vardır. Malformasyon, bir organ, bir organ bölümü ya da vücudun geniş bir bölümünün morfolojik defektidir. Bir organın gelişimsel potansiyelinin başlangıçta anormal olmasıdır. Deformasyon, mekanik etkenler sebebi ile vücudun bir bölümünün şekil ya da pozisyon alması durumudur (4). Displazi, dokuyu oluşturan hücrelerin anormal yerleşiminin morfolojik sonuçlarıdır. Dördüncüsü ise kopmadır. Canlı doğan bebeklerin %3'ünde büyük defektler, %14'ünde küçük defektler bulunmaktadır. Kimi doğumsal defektleri genetik faktörler etkilerken, kimi çoklu doğumsal defektleri de enfeksiyon ajanları, kimyasallar ve ilaçlar gibi çevresel faktörler tetiklemektedir. Teratoloji, anormal gelişim model, mekanizma ve nedenlerini inceleyen bilim dalıdır (4).

20. yüzyılın ortalarında kulak, göz ve kalbin gelişim süresi içerisinde annenin rubella virüsü (kızamıkçık) ile enfekte olması durumunda bebekte sağırılık, kardiyak anomaliler ya da katarakt gelişmesi, sedatif olan thalidomide'in gebelerde kullanımının bebekte ciddi ekstremitte defektleri ile sonuçlanması durumu anne karnındaki bebeğin de çevresel ajanlardan etkilenmeye açık olduğunu göstermiştir (6). Gelişimin ilk iki haftasında teratojen ajanlar embriyoyu öldürürler veya hiçbir etki oluşturmazlar. Organogenetik dönemde ise büyük doğumsal anomalilere sebep olurlar. Özellikle beyin ve gözde fonksiyonel ve yapısal anomaliler gözlenir (4).

Genetik: Kromozom anomalileri bu grupta incelenir. Sayısal kromozom anomalilerinde Down sendromu gibi otozomal trizomiler ya da Klinefelter sendromu gibi seks kromozomu trizomileri de görülmektedir. Ayrıca monozomi X olarak ifade edilen Turner sendromu da bir kromozomun eksikliğine dayalı genetik bir defektir. Yapısal kromozom anomalileri translokasyon ve delesyonların sebep olduğu

hastalıklar, gelişimsel sinyal yollarında gerçekleşen mutasyonlar da bu genetik etkenler altında incelenir (6).

Çevresel: Annenin teratojenik ajandan etkilenmesi sonucu fetüste gelişimsel bozukluklar görülebilir. Teratojenik ajanların etkilemesi için üç önemli prensip vardır. Bunlar gelişim döneminin kritikliği, annenin maruz kaldığı ilaç veya kimyasalın dozu ve embriyonun genotipidir. Gelişimin en kritik dönemi, hücre bölünmesi ve farklılaşmanın en yoğun olduğu dönemlerdir. İlaçlar, kimyasallar, enfeksiyonlar ve radyasyon insanda doğumsal defektlere sebep olan bazı teratojenlerdir (4). Ekstremitte gelişimine de etki eden teratojenlerden bazıları kanser tedavisinde kullanılan folik asit antagonistleri aminopterin ve metotreksat, antiülseratif olan misoprostol, sedatif ve hipnotik etkiye sahip talidomit ve radyasyondur (6).

Multifaktöriyel: Bir rahatsızlığa yatkınlık genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile kendini göstermektedir (4).

Tablo 1: Ekstremitte Gelişimini Etkileyen Çevresel Ajanlar

AJAN	ÖZELLİK	DEFEKT
Aminopterin	Kanser tedavisinde kullanılan folik asit antagonisti bir ilaç	İskelet defektleri ayrıca SSS malformasyonları
Metotreksat	Kanser tedavisinde kullanılan folik asit antagonisti bir ilaç	Ekstremitte ve iskelet sistemini etkileyen defektler
Misoprostol	Anti ülseratif bir ilaç	Ekstremitte anomalileri, otizm
Talidomit	Sedatif bir ilaç	Meromelia ve amelia
Radyasyon		İskelet sistemi geriliği, mikrocephali

2.9. Ekstremitte Gelişiminde Patoloji Ve Klinik Özellikler

Sindaktili: el ya da ayak parmaklarının perdeli olması durumudur. Brakidaktili: el ayak parmaklarındaki kısalıktır. Polidaktili: ekstra parmak varlığıdır. Amelia: ekstremitte veya ekstremitelerin tamamıyla olmayışıdır. Meromelia: ekstremitenin bir bölümünün olmayışıdır. Bacakta fibulanın olmayışı hemimelia, el ve ayakların vücutla bitişik olması durumu ise phocomelia olarak adlandırılır. Bölünmüş el-ayak malformasyonları: el ve ayak iki parçaya ayrılmış, içe doğru dönmüştür. Gebeliğin 5.-6. haftalarında oluşur. Talipes equinovarus (konjenital yumru ayak): ayak tabanı mediale bakacak şekilde içe dönük olarak karakterizedir. Ayaklar vücut ağırlığını taşıyamaz (4).

2.9.1. Kas Anomalileri

Poland sendromu: m. pectoralis major'un konjenital yokluğudur. İpsilateral m. pectoralis minor, meme, kaburga yokluğu da gözlenebilir. Artrogripozis: Konjenital çoklu eklem kontraksiyonlarını ifade eden bir hastalıktır. %30'u genetik kaynaklıdır. İlgili kaslarda eklem sertliği görülür. Konjenital tortikolis: doğum esnasında SCM liflerinde kopmaya, kas içi hematoma oluşumuna sebep olabilir (4).

2.10. Kas Gelişimi Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Fetal gelişim çalışmalarında bebeğin haftasını ifade eden gestasyonel yaş en önemli karşılaştırma birimidir. Literatürde fetüs yaşları ve ekstremitte uzunlukları ilk olarak 1749'da George Buffon tarafından kullanılmıştır (19). İnsan embriyosu ve fetüslerinde gelişim anatomisinin morfolometrik çalışmaları 20. yy'a dayanmaktadır (20).

Gelişim anatomisi tarihinde fetüslerde kas gelişimi çalışmaları içinde bulunduğu yılların teknik imkanları ile analiz edilmiştir (21).

Farklı kaslardaki lif gelişiminin, cinsiyetler arası farklılığını inceleyen

morfometrik çalışmalar mevcuttur. Postnatal olan bir çalışmada deney hayvanlarında ağırlık, kas ağırlığı, lif çapı yaş ve cinsiyetle karşılaştırılmıştır. Cinsiyetler arası farklılığın anlamlı bulunmadığı bu çalışmada, büyüme ile lif çapı artışının pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (22).

Gelişen laboratuvar olanakları ile insan fetüslerinde morfolojik ve histolojik ölçümlerle kas gelişimini kantitatif inceleyen çalışmalar da literatüre dahil olmuştur (23).

Literatürde gelişim üzerine yapılan çalışmalar genellikle deney hayvanları üzerinde postnatal döneme aittir, morfometrik ya da histokimyasal incelemeler içermektedir (24).

Fetüslerde ekstremitte gelişimini morfometrik olarak inceleyen ve ekstremiteleri birbirleri ile karşılaştıran bir çalışmada, eksternal anomalisi olmayan 106 fetüs incelenmiştir. Bu çalışmaya göre gestasyonel yaş artışıyla ekstremitelerin geliştiği gösterilmiş, haftalara göre ölçülen ekstremitte verilerinin, gestasyonel yaş tayini için alternatif olabileceği belirtilmiştir (7).

İnsan fetüslerinde yapılan morfometrik bir çalışmada m. biceps brachi'nin kaputlarının uzunluk ve genişliğine dayalı matematiksel büyüme modeli incelenmiştir (11). Farklı bir gelişim anatomisi çalışmasında m. triceps brachii kaputları arasında karşılaştırmalar yapılmış, en uzun olan caput longum'un en ince karına sahip olduğu gösterilmiştir (12).

Histolojik düzeyde yetişkin ve fetüste kas lifi çapının büyüme oranlarını karşılaştıran bir çalışmada, mm²'ye düşen kas miktarında m. buccinator, m. masseter ve m. biceps brachi için sırası ile 19, 37, 22 kat fark olduğu literatürde gösterilmiştir (9).

Gelişim anatomisi alanında ekstremiteler arası karşılaştırmalar da mevcuttur. Eksternal anomalisi olmayan 161 insan fetüsünde yapılmış bir çalışmada üst ekstremitenin büyüme oranının alt ekstremiteden fazla olduğu gözlenmiştir (5).

Fetal gelişim anatomisi stereolojik yöntemle de çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre 100x100 noktalı alanda üç farklı görüntü sayımı üzerinden, dalakta beyaz ve kırmızı pulpa alanları incelenmiştir. Yirminci haftada %22.3 olan beyaz pulpa miktarının, kırkıncı haftada 37.6'ya çıktığı gösterilmiştir (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Alınması

Fetüsler İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden aile izinleri alınarak temin edilmiş olup İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na aittir. Çalışmamızda gestasyonel yaşları 12 ile 38 hafta arasında değişen, eksternal anomalisi bulunmayan 20 insan fetüsü kullanılmıştır. Etik kurul onayı üniversitemizin Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 22.02.2017 tarihli 45 karar numarası ile alınmıştır.

3.2. Fetüslerde Yaş Tayini

CRL, biparietal çap, baş çevresi uzunluğu, femur uzunluğu ve ayak uzunluğu ölçümleri kumpas ile yapılmıştır. Ölçümler gestasyonel yaş tablosu ile karşılaştırılarak, fetüsün ait olduğu hafta belirlenmiştir (4).

3.3. Kullanılan Laboratuvar Araç ve Gereçleri

Fetüs gestasyonel yaş tayini ölçümlerinde kumpas kullanılmıştır.

Diseksiyonlar mikro-diseksiyon seti, portegü, düz ve eğri penset, makas kullanılarak yapılmıştır. Bir hafta %10'luk formaldehit solüsyonunda tutulan dokular doku kasetlerine yerleştirilmiş, akan suda bir gece bekletilmiştir.

Doku takibi Leica TP1020 (Doku Takip Cihazı-Ototeknikon) ile yapılmıştır. Leica EG1150C (Doku Gömme Cihazı) ile dokular parafin bloklara gömülmüştür.

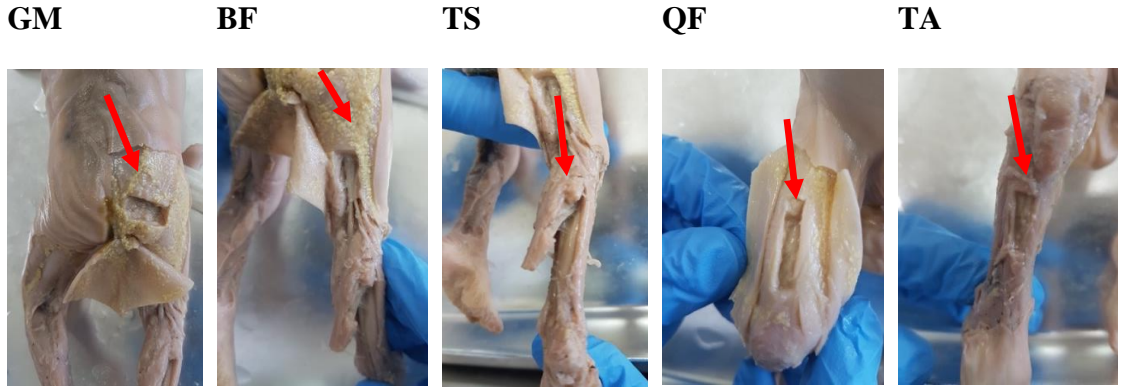
Parafin bloklardan Leica RM2245 (mikrotom) kullanılarak 15µmlik kesitler lam üzerine alınmıştır.

Preparatların boyama aşamasında etüv, ksilen, hematoksilin-eozin boyaları, alkol ve preparatları lam ile kapatmak için entellan kullanılmıştır.

Preparatların görüntüleri Olympus BX43 (Dual Attachment ve Kameralı) mikroskop ile alınmıştır.

3.4. Diseksiyon

Fetüslerin sağ ve sol alt ekstremitelerinde ön yüzden m. quadriceps femoris – rectus femoris, ve m. tibialis anterior, arka yüzden m. gluteus maximus, m. biceps femoris caput longum ve m. triceps surae gastrocnemius caput laterale olmak üzere 5 farklı kas alınmıştır.



Resim 2: 20 Haftalık Fetüste Diseksiyon

3.5. Doku Takibi

Doku takibi Leica TP1020 (Doku Takip Cihazı-Ototeknikon) ile yapılmıştır.

- i) %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilmiş kas dokusu örnekleri doku kasetlerine yerleştirilir. Kaset üzerine kas kimliği yazmak için kurşun kalem kullanılır.
- ii) Örnekler bir gece akan musluk suyu altında bırakılır.
- iii) Doku takip cihazında aşağıdaki sırayı takiben;

Dehidratasyon işlemi: örnekler 30'ar dakika % 60, % 70, % 80 ve % 90'lık etil alkol serilerine maruz bırakılır. Ardından 60'ar dakika % 96 ve % 100 alkollerde tutularak takip tamamlanır.

Şeffaflaştırma: örnekler 30 dakika alkol ksilen karışımında tutulur. 60'ar dakika iki farklı ksilende bekletilir.

İnfiltrasyon: Örnekler 60°C'de 30 dakika ksilen-parafin karışımında, 60'ar dakika iki farklı parafinde tutulur.

3.6. Parafin Bloklara Yerleştirme

- i) Örneği bloklanmak için Leica EG1150C doku gömme cihazından basemolda 1 ml parafin alınır.
- ii) Örnek pens ile kesit yüzeyi alta gelecek şekilde basemolda yerleştirilir.
- iii) Örneğin üzerine yeteri miktarda erimiş parafin eklenir ve kurşun kalemle kimlik bilgileri yazılmış kaset ile kapatılır.
- iv) Leica EG1150C doku gömme cihazının soğutucu bölümünde sertleşene kadar bekletilir.
- v) Blok basemoldan çıkartılarak uygun ortamda saklanır (+4 C⁰ bekletilebilir).

3.7. Kesit Alma

- i) Parafin blok +4°C buzdolabında bir gece sertleşmesi için bırakılır.
- ii) Kesit almaya başlamadan önce 37-40 °C su banyosu açılarak ısınması sağlanır.
- iii) Bıçak, bıçak tutucusuna yerleştirilir
- iv) Parafin bloğun kenarı, bıçağa paralel ve kesit alınacak yüz bıçağa bakacak şekilde blok tutucuya yerleştirilir.
- v) Parafinin fazlası doku örneği gelinceye kadar trimlenerek uzaklaştırılır.
- vi) Doku örneğinden 15 µm kalınlığında kesitler alınır.

- vii) Kesitler açılmaları için su banyosuna alınır.
- viii) Örnek bilgileri kurşun kalemle lam üzerine yazılır.
- ix) Lam 45°'lik açı ile su banyosuna daldırılarak örnek lama alınır.
- x) Lam dik şekilde kurumaya bırakılır.
- xi) Kesit alındıktan sonra parafin bloğun kesit yüzeyi sıcak parafin ile kapatılır.
- xii) Tüm kesitler bir gece 37°C'lik etüvde tutularak lama yapışmaları sağlanır.

3.8. Hematoksilen Eozin Boyama

- i) Deparafinizasyon: kesitler 60°C'lik etüvde bir gece bekletilir.
- ii) Kimyasal deparafinizasyon: kesitler 30'ar dakika iki farklı ksilende tutulur.
- iii) Rehidratasyon: % 95, % 80, % 70, % 60 etil alkol serilerinde 2'şer dakika tutulur.
- iv) Kesitler 5 dakika hafif akan çeşme suyunda yıkanır.
- v) Kesitler 30 saniye hematoksilen boya solüsyonunda tutulur.
- vi) Kesitler 5 dakika hafif akan çeşme suyunda yıkanır.
- vii) Diferansiyasyon: asit alkol solüsyonuna 3-5 saniye batırılıp çıkarılır.
- viii) Kesitler 5 dakika hafif akan çeşme suyunda yıkanır.
- ix) Kesitler 9 dakika eosin boya solüsyonunda tutulur.
- x) Kesitler 5 dakika hafif akan çeşme suyunda yıkanır
- xi) Kesitler 1 dakika % 80 alkol içinde tutulur.
- xii) Kesitler 1 dakika % 95 alkol içinde tutulur.
- xiii) Kesitler 1 saat ksilende tutulur.

- xiv) Kesitler üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatılır ve penset yardımıyla hava kabarcıkları çıkarılır.

3.9. Örneklerin Görüntülenmesi

Preparatlar Olympus BX43 (Dual Attachment ve Kameralı) ile görüntülenerek 20x objektifte fotoğraflanmıştır. Örnekler rasgele üç farklı bölgeden resimlenmiştir. Elde edilen görüntüler 3840x2748 pikseldir. Image j programı ile her görüntüye grid (klavuz çizgileri) yerleştirilmiştir. Her kuyuya 12059 piksel alan 25x35lik, rastgele yerleşen grid tercih edilmiştir.

3.10. Stereolojik İnceleme

Stereoloji üç boyutlu örneklerin, iki boyutlu kesitlerini inceleyerek üç boyutlu yapıları hakkında yorum yapmamızı sağlayan bir histolojik inceleme yöntemidir. Stereolojik metotlar kurallarına uygun bir biçimde uygulandığında, sistematik hatadan bağımsız sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Örnekleme sayısı arttırıldığında gerçek değere daha fazla yaklaşmak mümkün olur (26).

Stereolojik metotların temelinde Sistematik Rastgele Örnekleme stratejisi yer almaktadır. İstatistiksel bakış açısıyla, bu tip bir örnekleme, ne kadar çok örnek üzerinde uygulanırsa, yapının her noktasına eşit örnekleme şansı tanıdığı için, homojen ve verimli bir örnekleme elde etme şansı da o kadar artar (27).

Stereoloji gelişim, sinir bilim ve patoloji alanlarında kullanılmaktadır. Morfometrik çalışmalar görüntü analizine dayalı iken stereoloji yoğunluğa odaklanır (28).

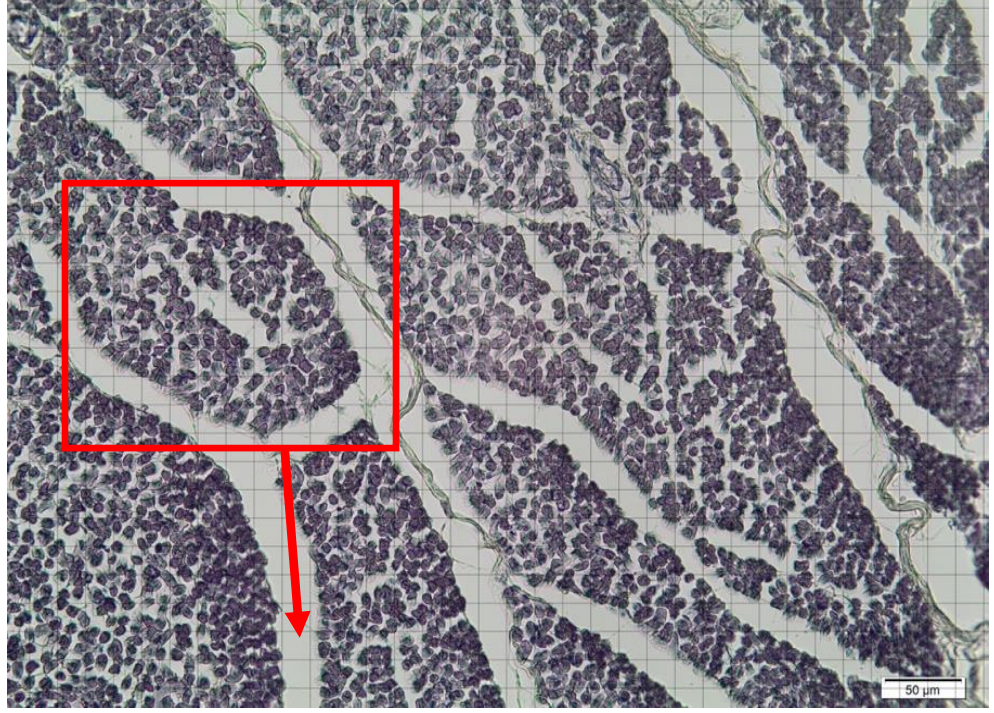
Çalışmamızda kullanılan gestasyonel yaşları 12-38 hafta arasında değişen 20 inuteromort insan fetüsüne ait alt ekstremite kaslarından alınan örneklerin dijital resimlerine, Image J ile 25x35'lik gridler yerleştirilmiştir (Resim 3). Tarafsız sayım çerçevesine gridin oluşturduğu kareler sol sütun üzerinde yer alan, alt sütun üzerinde

yer alan ve kare içindeki serbest lifler sayılmıştır. Sağ sütun ve üst sütuna temas eden lifler çift sayımı engellemek adına sayılmamıştır (Resim 4).

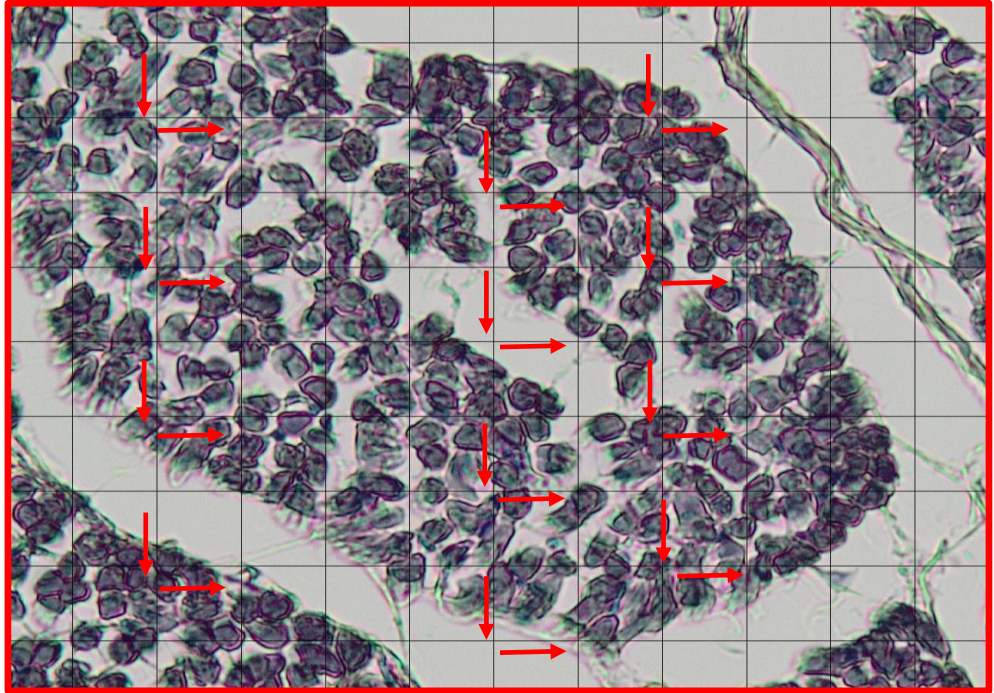
Image j programı ile her kasa ait üç farklı alandan alınan 3840x2748 piksel boyutlarındaki preparat görüntülerimiz, her kareye 12059 piksel sığacak şekilde 25x35'lik gridlere eklenmiştir. (Menu-Analyze-Tools-Grid-Area per point 12059) Sayım aşamasında multi-point seçeneği ile grid kareleri üzerinde seçilen her kas lifine numara verilmiştir. (Resim 5).

Aynı kasa ait üç farklı resimden elde edilen temsili lif sayısı ortalaması alınmıştır. Her satırda rastgele 6 kare sayılmış olup, toplamda sayılan 150 kare için ortalama kare başına lif sayısı belirlenmiştir. Gridteki toplam kare sayımız 875 olduğundan elde edilen sayı 875 ile çarpılarak, kas başına bir görüntüdeki temsili kas lifi sayımız belirlenmiştir.

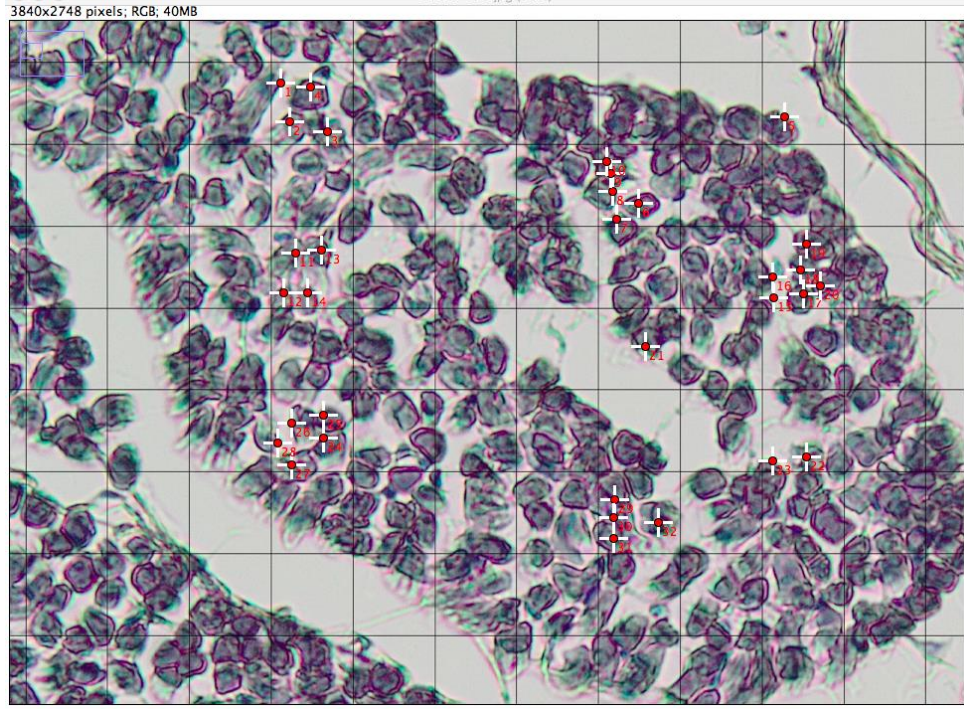
Parankima stroma oranı için aynı gridlerde dikey ve yatay çizgilerin kesişim noktalarındaki kas lifleri hedef alınmıştır (Resim 6). Image J multipoint seçeneği ile kesişim noktalarına denk gelen lifler aynı kasa ait 3 farklı resimden sayılmış ve bir ortalama elde edilmiştir (Resim 7). Toplam kesişim yeri sayısı 875'tir ve stroma oranı için bulunan sayı 875'ten çıkartılır. Parankima/Stroma şeklinde oran ile ifade edilir.



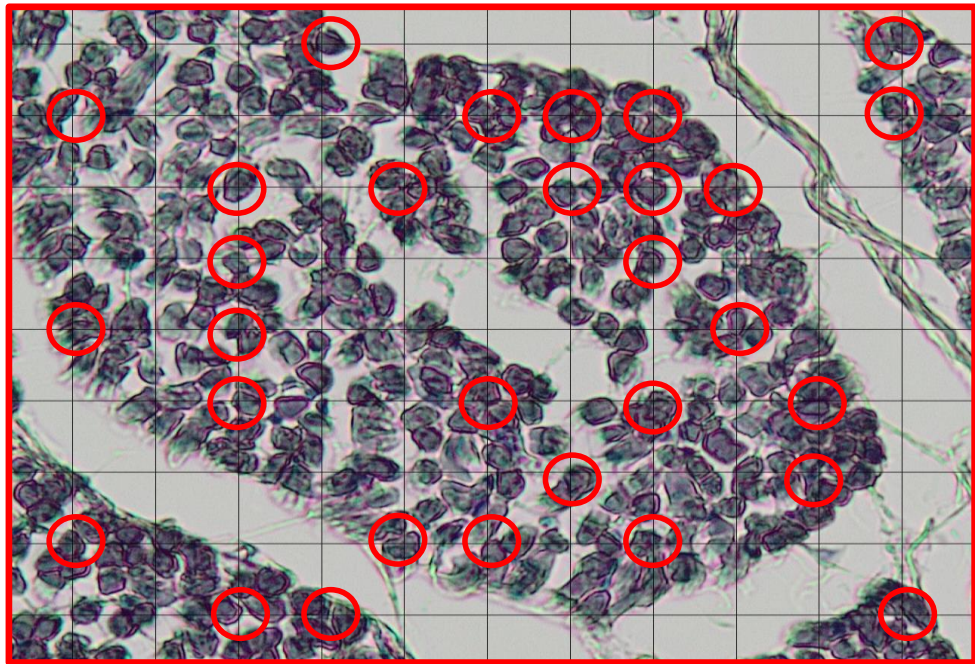
Resim 3: 25x35 Grid Yerleştirilmiş Preparat Görüntüsü (32 Haftalık Fetüste Sol BF, x20 büyütme, H&E boyama)



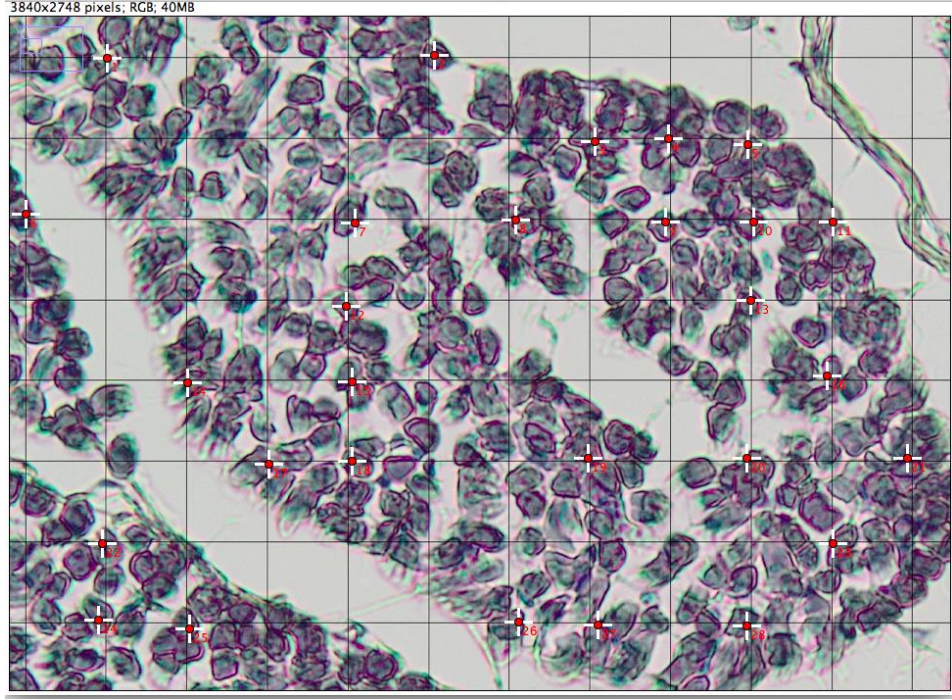
Resim 4: Tarafsız Sayım Çerçevesi (32 Haftalık Fetüs Sol BF)



Resim 5: Image J Temsili Kas Lifi Sayım Ekranı (32 Haftalık Fetüste Sol BF)



Resim 6: Parankima Alanı Sayımı (32 Haftalık Fetüste Sol BF)



Resim 7: Image J Parankima Alanı Sayımı (32 Haftalık Fetüste Sol BF)

3.11. Analiz Yöntemi

SPSS 22 ile gestasyonel yaşın temsili lif sayısı ve parankima stroma oranları arasında anlamlı korelasyon olup olmadığına Spearman Korelasyon Testi ile bakılmıştır. Sağ ve sol ekstremite arasında temsili lif sayısı ve parankima stroma oranları Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

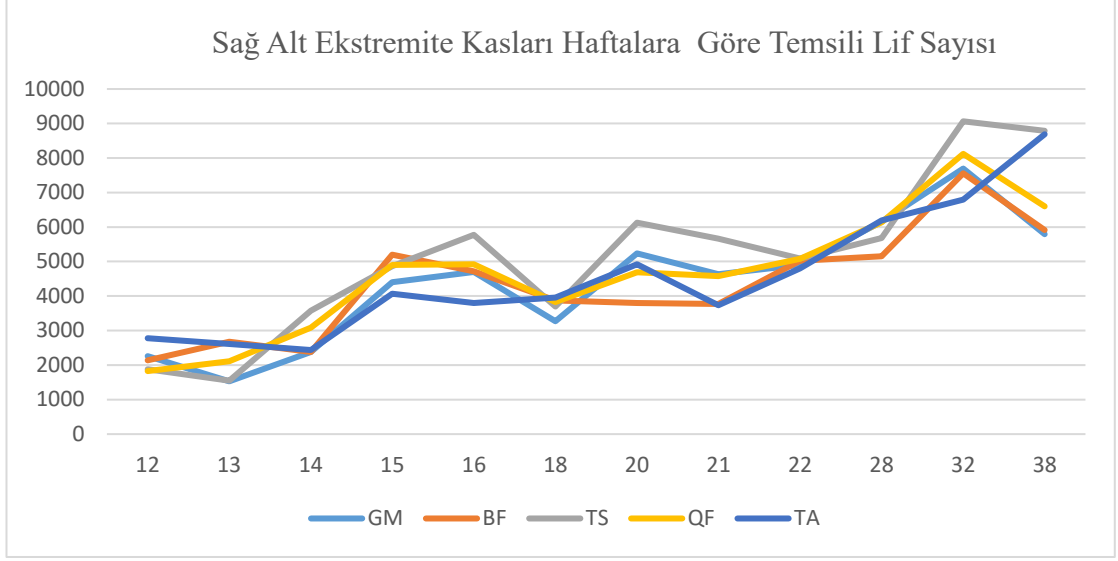
4.1. Temsili Kas Lifi Sayısı Bulguları

Yirmi fetüsün sağ ve sol ekstremitelerinden GM, BF, TS, QF ve TA kaslarına ait temsili lif sayısı bilgileri Tablo 2 ve Tablo 3’de verilmiştir, verilerin grafikleri Şekil 5 ve Şekil 6’da gösterilmektedir.

Tablo 2: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı

Fetüs Haftası	Fetüs Sayısı	KAS				
		GM	BF	TS	QF	TA
12	1	2256	2138	1875	1826	2783
13	1	1529	2673	1548	2111	2610
14	1	2384	2380	3580	3081	2436
15	1	4404	5201	4867	4905	4064
16*	3	4697	4719	5776	4922	3795
18*	2	3269	3876	3692	3829	3954
20*	3	5233	3798	6125	4687	4923
21*	2	4631	3772	5667	4573	3738
22*	2	4905	5023	5092	5076	4796
28	1	6157	5150	5678	6134	6193
32*	2	7695	7558	9064	8121	6797
38	1	5794	5917	8793	6601	8688

* Haftalara ait fetüsler için ortalama değerler verilmiştir.

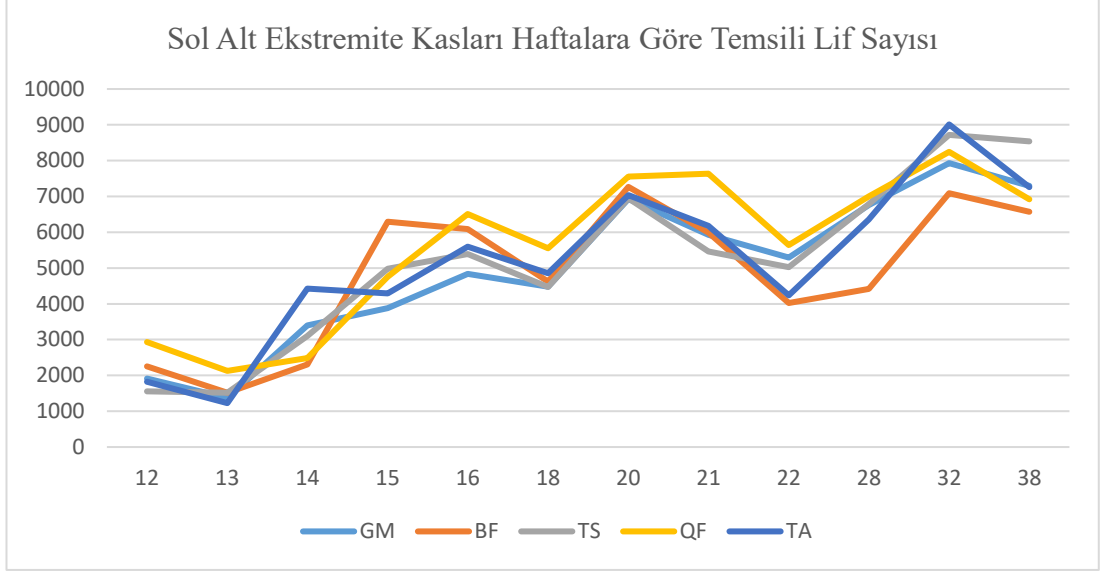


Şekil 5: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı

Tablo 3: Sol Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı

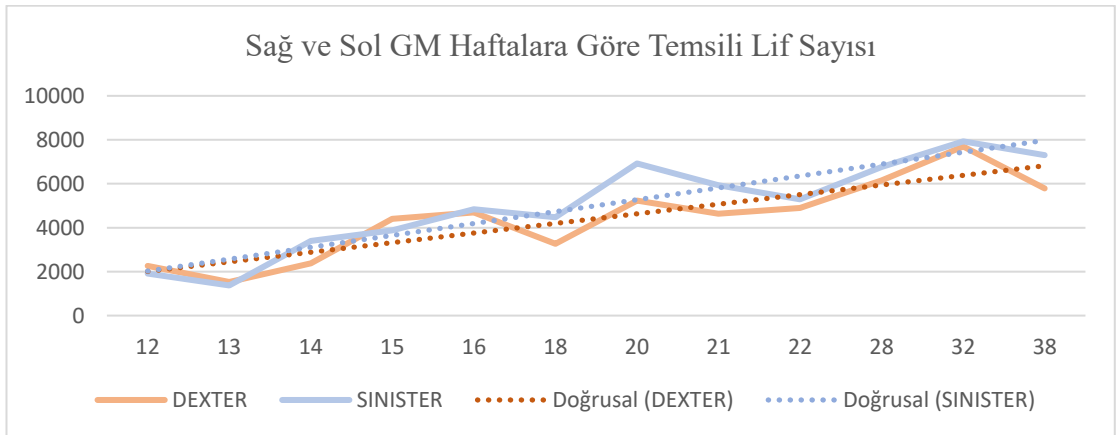
Fetüs Haftası	Fetüs Sayısı	KAS				
		GM	BF	TS	QF	TA
12	1	1910	2252	1555	2930	1823
13	1	1371	1517	1517	2126	1226
14	1	3396	2307	3106	2482	4426
15	1	3876	6298	4977	4757	4295
16*	3	4836	6085	5389	6510	5599
18*	2	4482	4625	4474	5548	4856
20*	3	6926	7266	6945	7554	7031
21*	2	5931	5991	5463	7632	6179
22*	2	5296	4023	5026	5643	4237
28	1	6760	4415	6787	6996	6356
32*	2	7929	7093	8719	8244	9010
38	1	7297	6570	8540	6921	7260

* Haftalara ait fetüsler için ortalama değerler verilmiştir.

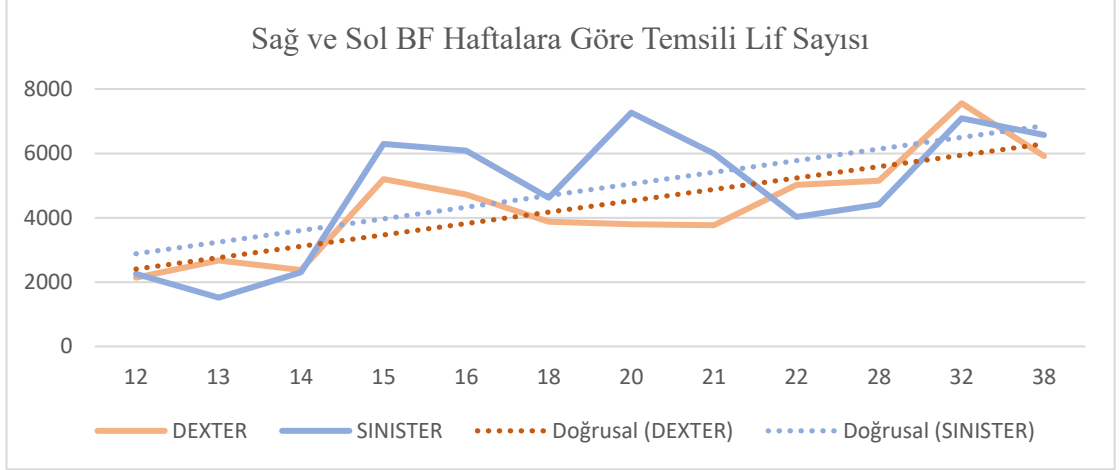


Şekil 6: Sol Alt Ekstremitte Kasları Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı

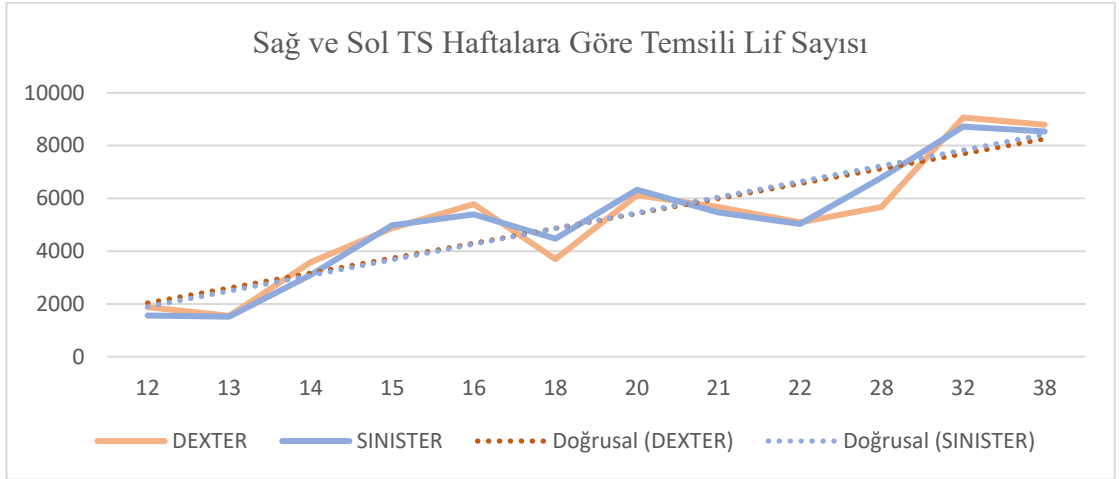
Kasların kendi aralarında sağ ve sol temsili lif sayısı grafikleri Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10 ve Şekil 11’de gösterilmiştir. Kaslara göre temsili kas lifi sayısı grup içi ortalamaları Şekil 12’de, sağ ve sol ekstremitenin değerleri Şekil 13’de çizgi grafiğinde gösterilmiştir. Kaslara ait temsili lif sayısı hafta artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir ($p < 0,05$) (Tablo 4). Hafta artışı göz ardı edilerek kasların birbirlerine olan korelasyonları pozitifdir (Tablo 5). Sağ ve sol ekstremitte arası ilişki Tablo 6’da gösterilmiştir.



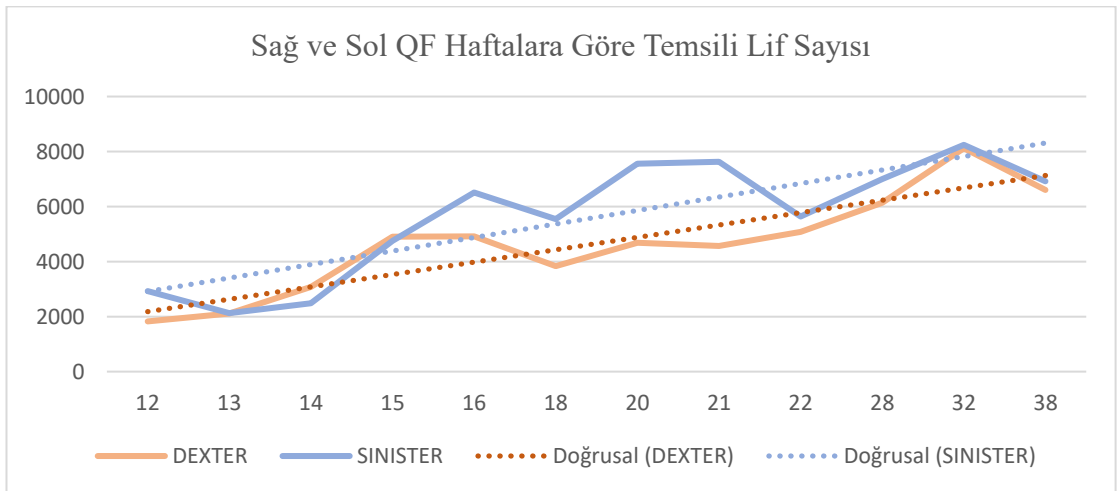
Şekil 7: Sağ ve Sol GM Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı



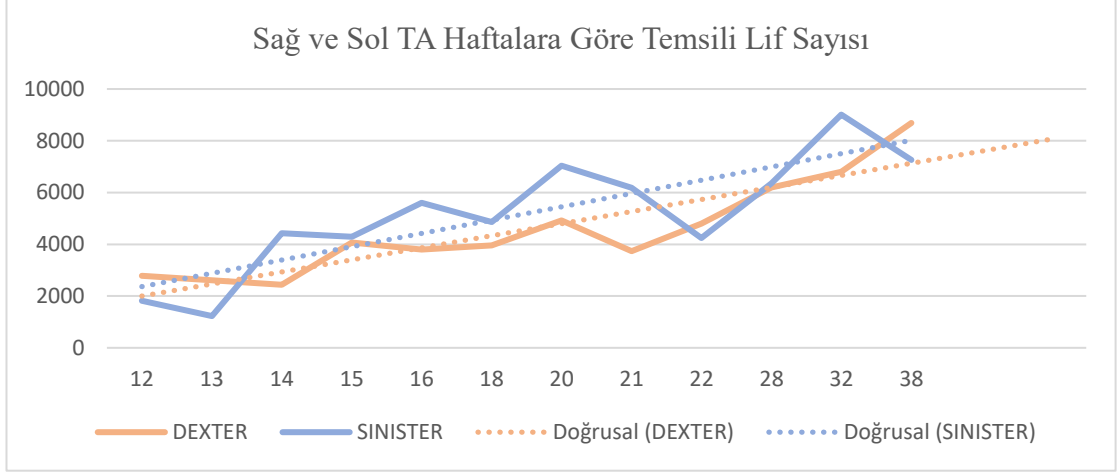
Şekil 8: Sağ ve Sol BF Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı



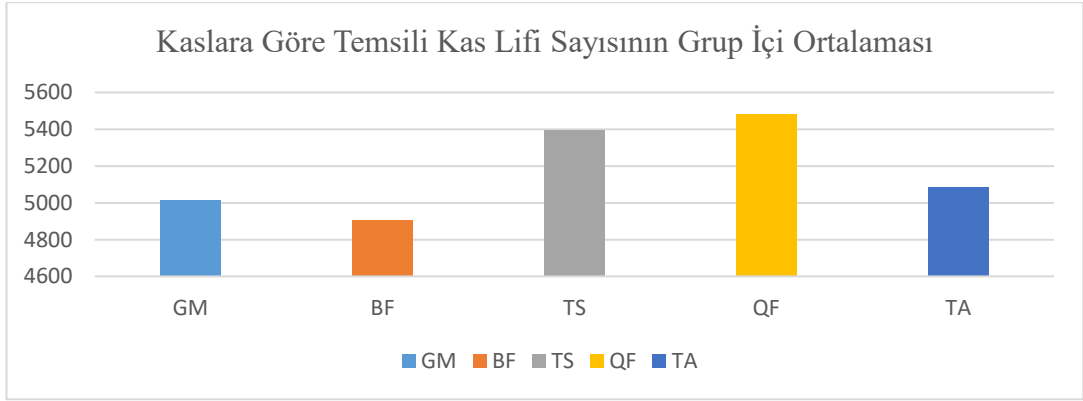
Şekil 9: Sağ ve Sol TS Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı



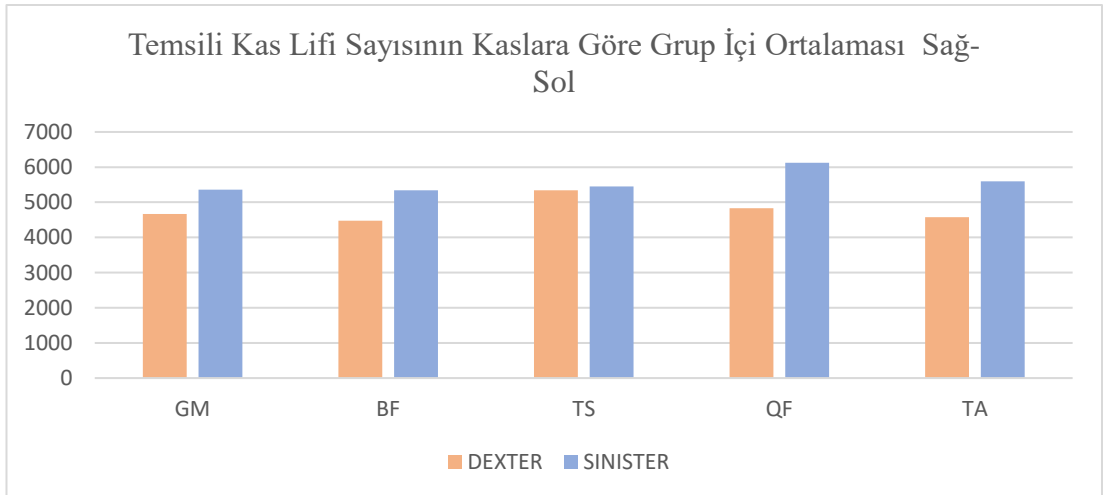
Şekil 10: Sağ ve Sol QF Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı



Şekil 11: Sağ ve Sol TA Haftalara Göre Temsili Lif Sayısı



Şekil 12: Kaslara Göre Temsili Kas Lifi Sayısının Grup İçi Ortalaması



Şekil 13: Kaslara Göre Temsili Kas Lifi Sayısının Grup İçi Ortalaması (sağ-sol)

Tablo 4: Haftalar ve Temsili Kas Lifi Sayısı Spearman Korelasyon Testi (Tüm kaslar hafta artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir $p<0,05$).

Hafta ve Temsili Kas Lifi Sayısı Spearman Korelasyon Testi			
KAS	Fetüs Sayısı	P Değeri (PD)	Korelasyon Katsayısı (KK)
GM	40	0,000	0,675
BF	40	0,000	0,467
TS	40	0,000	0,667
QF	40	0,000	0,636
TA	40	0,000	0,616

Tablo 5: Hafta Göz Ardı Edilerek Temsili Kas Lifi Artışının Birbirleri ile Korelasyonu (Tüm Kaslar için $p<0,05$).

Hafta Artışı Göz Ardı Edilerek Temsili Kas Lifi Artışının Birbirleri ile Korelasyonu						
	KAS	GM	BF	TS	QF	TA
GM	Korelasyon Katsayısı	-	0,709	0,638	0,650	0,402
	P Değeri	-	0,000	0,000	0,000	0,011
BF	Korelasyon Katsayısı	0,709	-	0,597	0,747	0,569
	P Değeri	0,000	-	0,000	0,000	0,000
TS	Korelasyon Katsayısı	0,638	0,597	-	0,490	0,459
	P Değeri	0,000	0,000	-	0,002	0,003
QF	Korelasyon Katsayısı	0,650	0,747	0,490	-	0,472
	P Değeri	0,000	0,000	0,002	-	0,002
TA	Korelasyon Katsayısı	0,402	0,569	0,459	0,472	-
	P Değeri	0,011	0,000	0,003	0,002	-

Tablo 6: Sağ ve Sol Ekstremitelerde Temsili Kas Lifi Sayısı (Wilcoxon Test $p<0,05$).

Sağ ve Sol Ekstremitelerde Temsili Kas Lifi Sayısı (Wilcoxon Test)	
P Değeri (Dexter-Sinister)	0,000

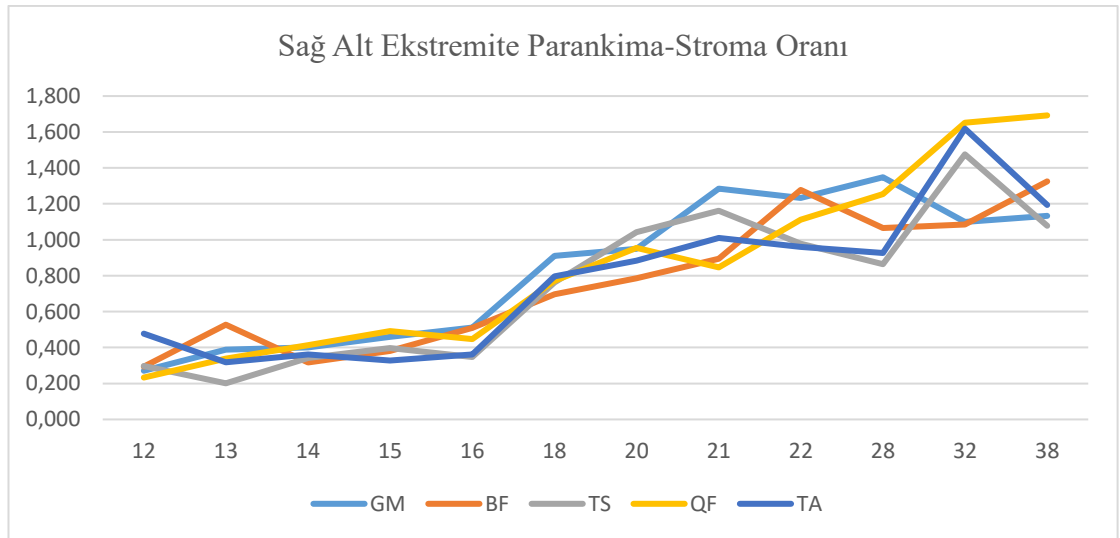
4.2. Parankima Stroma Oranı Bulguları

Yirmi fetüsün sağ ve sol ekstremitelerinden GM, BF, TS, QF ve TA kaslarına ait parankima stroma oranı bilgileri Tablo 7 ve Tablo 8’te verilmiştir, verilerin grafikleri Şekil 14 ve Şekil 15’de gösterilmektedir.

Tablo 7: Sağ Alt Ekstremitte Kasları Parankima Stroma Oranı

Fetüs Haftası	Fetüs Sayısı	KAS				
		GM	BF	TS	QF	TA
12	1	0,271	0,294	0,298	0,233	0,478
13	1	0,389	0,527	0,201	0,338	0,318
14	1	0,401	0,318	0,342	0,414	0,361
15	1	0,460	0,382	0,397	0,492	0,328
16*	3	0,512	0,510	0,347	0,447	0,362
18*	2	0,910	0,696	0,763	0,771	0,796
20*	3	0,950	0,785	1,043	0,955	0,884
21*	2	1,285	0,894	1,162	0,846	1,011
22*	2	1,232	1,277	0,979	1,112	0,960
28	1	1,348	1,065	0,864	1,255	0,927
32*	2	1,099	1,084	1,476	1,652	1,619
38	1	1,134	1,325	1,078	1,692	1,193

* Haftalara ait fetüsler için ortalama değerler verilmiştir.

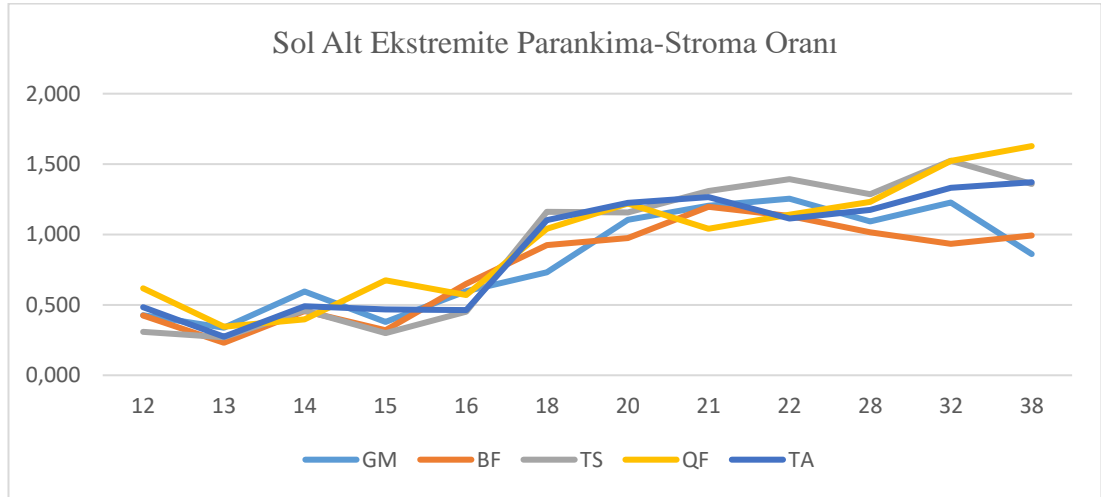


Şekil 14: Sağ Alt Ekstremitte Parankima-Stroma Oranı

Tablo 8: Sol Alt Ekstremitte Kasları Parankima Stroma Oranı

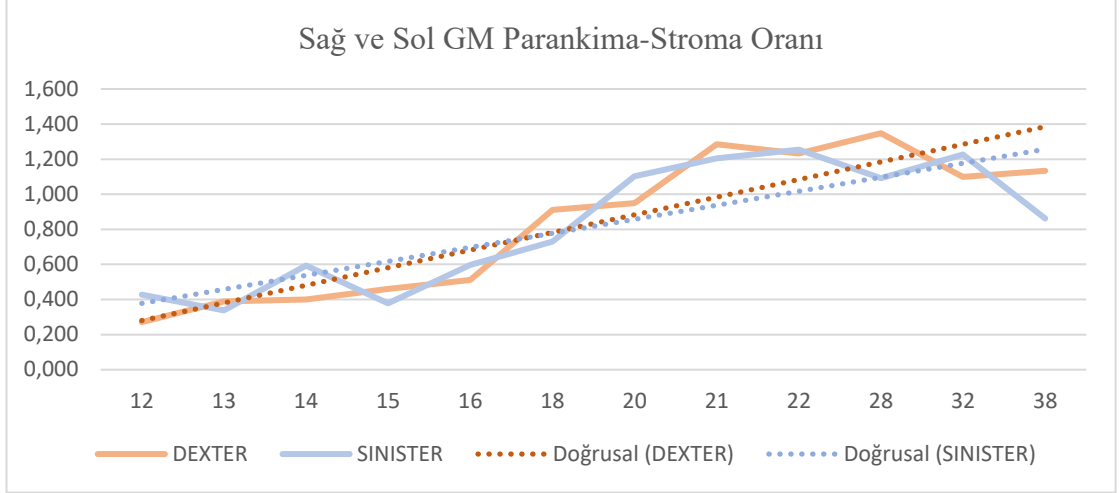
Fetüs Haftası	Fetüs Sayısı	KAS				
		GM	BF	TS	QF	TA
12	1	0,427	0,425	0,308	0,618	0,483
13	1	0,338	0,231	0,270	0,345	0,274
14	1	0,594	0,456	0,460	0,397	0,491
15	1	0,378	0,320	0,300	0,674	0,468
16*	3	0,598	0,649	0,452	0,571	0,462
18*	2	0,730	0,924	1,161	1,040	1,102
20*	3	1,103	0,975	1,157	1,221	1,225
21*	2	1,204	1,197	1,310	1,040	1,266
22*	2	1,254	1,131	1,392	1,141	1,113
28	1	1,092	1,016	1,287	1,232	1,174
32*	2	1,227	0,933	1,524	1,522	1,331
38	1	0,862	0,993	1,358	1,628	1,371

* Haftalara ait fetüsler için ortalama değerler verilmiştir.

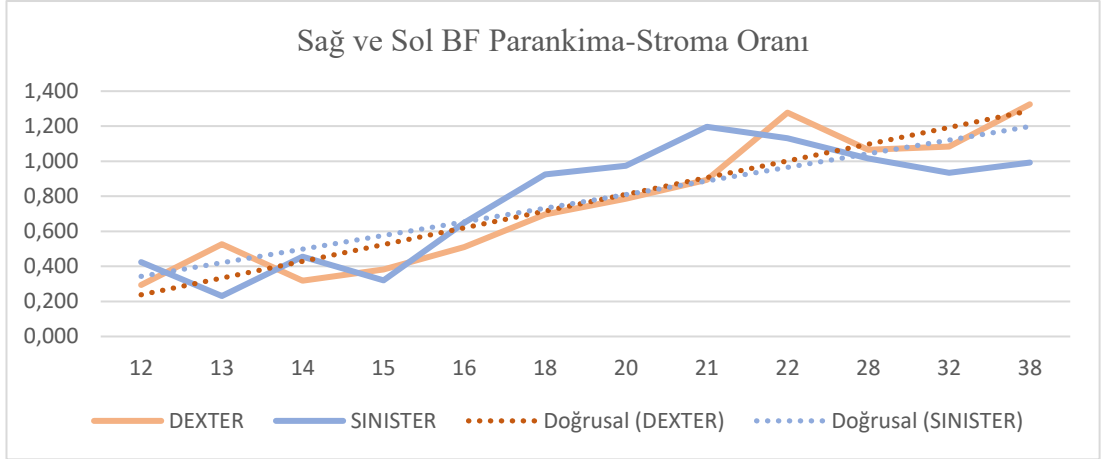


Şekil 15: Sol Alt Ekstremitte Parankima-Stroma Oranı

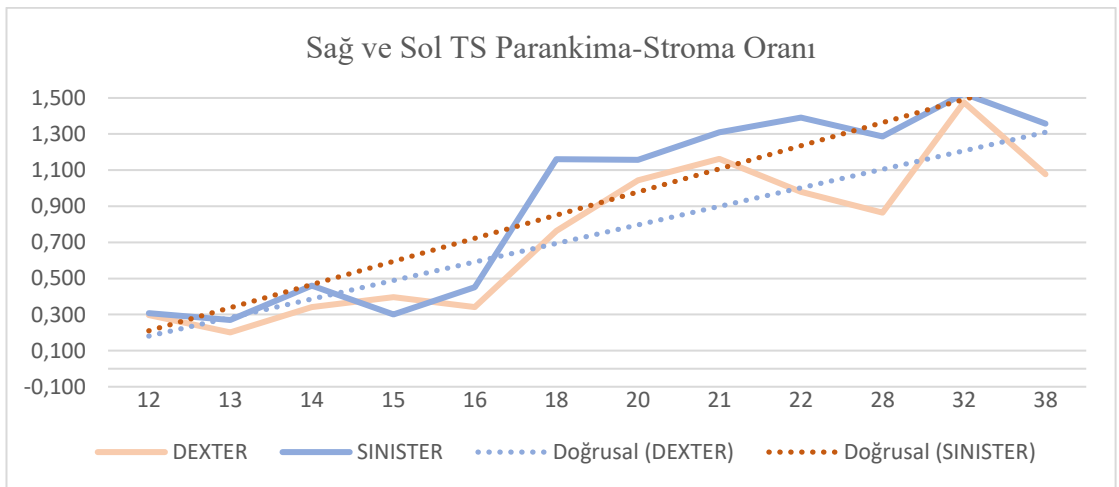
Kasların kendi aralarında sağ ve sol parankima stroma oranı grafikleri Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18, Şekil 19 ve Şekil 20’de gösterilmiştir. Kaslara göre parankima stroma oranı grup içi ortalaması Şekil 21, sağ ve sol ekstremitte değerleri Şekil 22’de sütun grafiğinde gösterilmiştir. Kasların parankima stroma oranı hafta artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir ($p < 0,05$) (Tablo 9). Hafta göz ardı edildiğinde kasların birbirleri ile korelasyonu pozitifdir ($p < 0,05$) (Tablo 10). Sağ ve sol ekstremitte için oranlar arası farklılık anlamlıdır (Tablo 11).



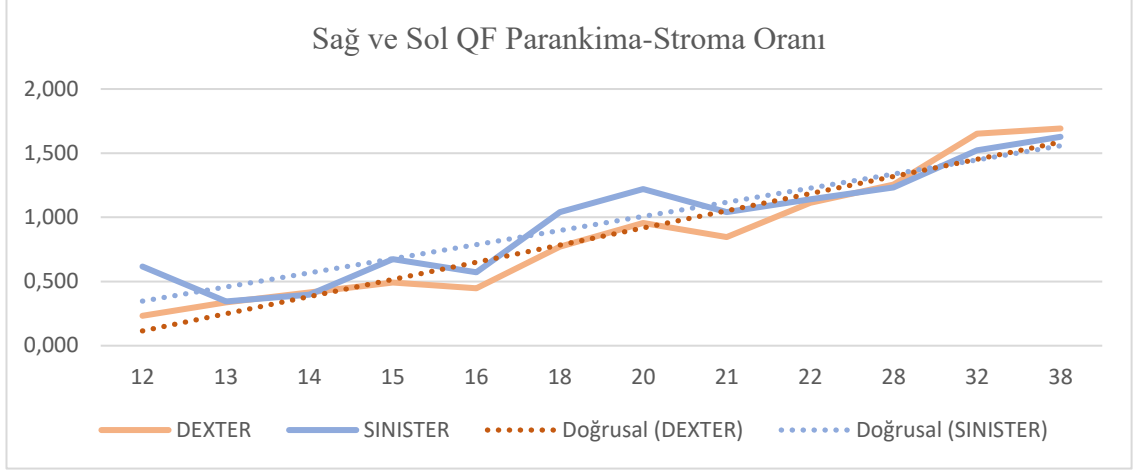
Şekil 16: Sağ ve Sol GM Parankima-Stroma Oranı



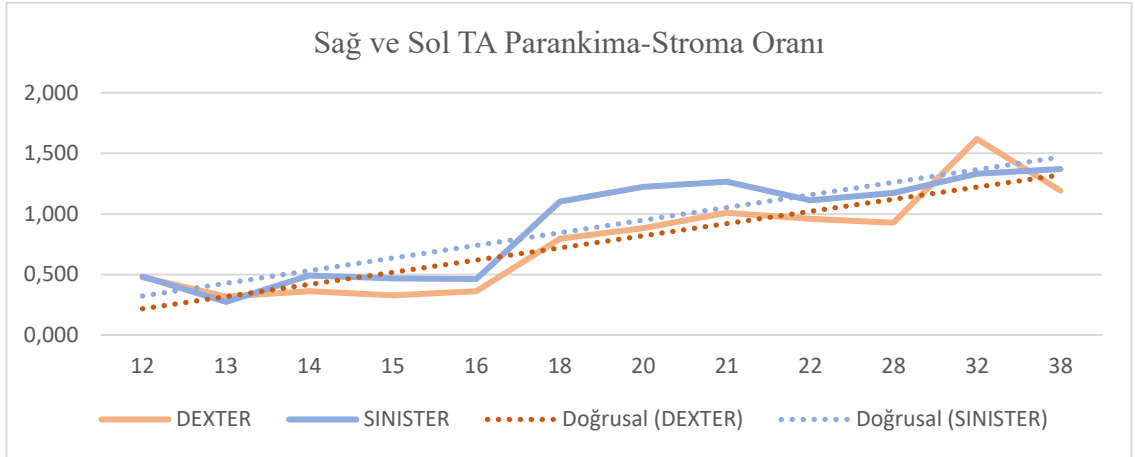
Şekil 17: Sağ ve Sol BF Parankima-Stroma Oranı



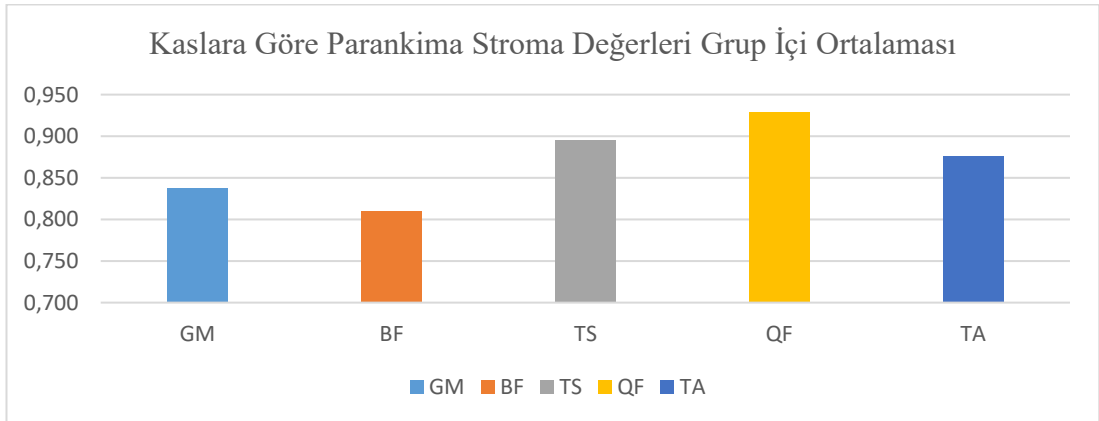
Şekil 18: Sağ ve Sol TS Parankima Stroma Oranı



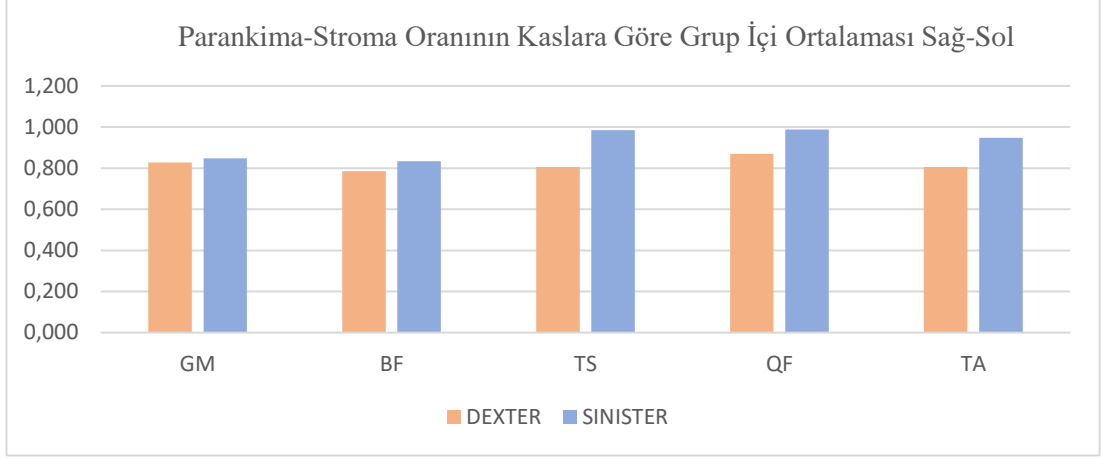
Şekil 19: Sağ ve Sol QF Parankima-Stroma Oranı



Şekil 20: Sağ ve Sol TA Parankima-Stroma Oranı



Şekil 21: Kaslara Göre Parankima Stroma Değerleri Grup İçi Ortalaması



Şekil 22: Kaslara Göre Parankima Stroma Değerleri Grup İçi Ortalaması (sağ-sol)

Tablo 9: Hafta ve Parankima Stroma Oranı Spearman Korelasyon Testi (Tüm kaslar hafta artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir $p < 0,05$).

Hafta ve Parankima Stroma Oranı Spearman Korelasyon Testi			
KAS	Fetüs Sayısı	P Değeri (PD)	Korelasyon Katsayısı (KK)
GM	40	0,000	0,672
BF	40	0,000	0,773
TS	40	0,000	0,808
QF	40	0,000	0,826
TA	40	0,000	0,803

Tablo 10: Hafta Artışı Göz Ardı Edilerek Parankima Stroma Oranı Kaslar Arası Korelasyonu (Tüm Kaslar için $p<0,05$).

Hafta Artışı Göz Ardı Edilerek Parankima Stroma Oranı Kaslar Arası Korelasyonu						
	KAS	GM	BF	TS	QF	TA
GM	Korelasyon	-	0,351	0,505	0,368	0,442
	Katsayısı					
	P Değeri	-	0,028	0,001	0,021	0,005
BF	Korelasyon	0,351	-	0,427	0,328	0,474
	Katsayısı					
	P Değeri	0,028	-	0,007	0,042	0,002
TS	Korelasyon	0,505	0,427	-	0,734	0,747
	Katsayısı					
	P Değeri	0,001	0,007	-	0,000	0,000
QF	Korelasyon	0,368	0,328	0,734	-	0,411
	Katsayısı					
	P Değeri	0,021	0,042	0,000	-	0,009
TA	Korelasyon	0,442	0,474	0,747	0,411	-
	Katsayısı					
	P Değeri	0,005	0,002	0,000	0,009	-

Tablo 11: Sağ ve Sol Ekstremitelerde Parankima Stroma Oranı (Wilcoxon Test $p<0,05$).

Sağ ve Sol Ekstremitelerde Parankima Stroma Oranı (Wilcoxon Test)	
P Değeri (Dexter-Sinister)	0,002

5. TARTIŞMA

Çalışmamız çerçevesinde intrauterin gelişim süresince alt ekstremite kaslarını incelemeyi amaçladık. Spearman Korelasyon Testi ile temsili kas lifi sayısında hafta artışıyla pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Tüm kas gruplarında $p < 0,05$). Partial Korelasyon Testi ile fetüslerin haftalara göre olan değişimi göz ardı edilerek temsili kas lifi sayısındaki artış kaslar arasında karşılaştırılmış ve bu artışın pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır (Tüm kas gruplarında $p < 0,05$).

Kaslar embriyonal gelişim süresince anterior ve posterior yoğunlaşmalardan köken alırlar. Bu yoğunlaşmalar alt ekstremitenin rotasyonu öncesinde kaldığından, 9. haftada fetüs halini alan embriyodaki kas yerleşimine göre farklılık göstermektedir. Buna göre incelediğimiz kaslardan BF (caput longum) ve TS (gastrocnemius-caput laterale) anterior yoğunlaşmadan gelişirken, GM, QF (rectus femoris) ve TA posterior yoğunlaşmadan köken alırlar (2). Hafta artışı göz ardı edilerek kasların kökenine göre temsili kas lifi ilişkisi incelendiğinde GM-QF arası ortanın üzerinde, GM-TA ve QF-TA arasındaki pozitif korelasyonun orta şiddette olduğu söylenebilir (GM-QF r : 0,650, GM-TA r : 0,402 ve QF-TA, r : 0,472). Anterior yoğunlaşmadan gelen BF-TS ise ortanın üzerinde şiddette pozitif korelasyon göstermektedir (r : 0,597).

Fetüste GM, BF ve TS alt ekstremitenin posteriorunda yerleşim göstermekte, QF ve TA anteriorunda yerleşim göstermektedir. Kas liflerindeki artış, kasların yerleşimine göre incelendiğinde GM, BF ve TS arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon olduğu gözlenmiştir (GM ve BF için r : 0,709, GM ve TS için r : 0,638, BF ve TS için r : 0,597). Ön yüzdeki QF ve TA arasındaki kas lifi artışının korelasyonu da pozitif yönlü ve orta derecelidir (r : 0,472). Yerleşim olarak alt ekstremitenin distalinde yer alan TA ve TS orta derecede pozitif yönlü korelasyon gösterirken (r : 0,459), alt ekstremitenin proksimalinde uyluk bölgesinde yer alan BF ve QF arasındaki kas lifi artışı ilişkisi güçlüdür (r : 0,747). Buna göre proksimal ve distal yerleşimli kasların birlikte büyüdüğünü söyleyebiliriz. Kaslardan birinde olan lif artışı diğer kaslarda da lif artışı olacağını göstermektedir.

Sağ ve sol ekstremitedeki temsili lif sayısı miktarı arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum gestasyonel yaş ile olan artışın pozitif korelasyona sahip olduğunu gösterse de haftalara göre kas lifi miktarı için bir aralık belirtemeyeceğimizi göstermektedir.

Temsili kas lifi sayılarının kaslar için grup içi ortalamaları yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldığında arka yüzde yer alan GM, BF'den daha fazla life sahipken, yine arka yüzdeki TS'nin lif sayısının ikisinden fazla olduğu görülmüştür. Ön yüzde yer alan proksimaldeki QF'nin temsili lif sayısı TA'dan daha fazladır.

Kas lifi çevresinde yerleşen fonksiyonel olmayan stroma alanının, kas lifinin oluşturduğu fonksiyonel parankima alanına oranını stereolojik yöntemle elde ettik. Buna göre hafta artışı ve parankima stroma oranı arasında pozitif korelasyon olduğu Spearsman Korelasyon Testi ile gösterilmiştir ($p<0,05$). QF, TA ve TS'ye ait parankima stroma oranı hafta artışı ile pozitif yönlü güçlü bir korelasyona sahiptir ($r:0,826$, $r:0,803$, $r: 8,808$). GM ve BF ortanın üstünde korelasyon şiddeti göstermektedir ($r: 0,672$, $r: 0,773$). Fetüslere göre değişen haftalar göz ardı edilerek, parankima stroma oranı incelendiğinde, kastaki işlevsel alan artışının diğer kaslar ile pozitif korelasyon gösterdiği Partial Korelasyon Testi ile karşılaştırılmıştır (Tüm kas gruplarında $p<0,05$).

Alt ekstremitte tomurcuğunun posterior yoğunlaşmasından gelişen kasların korelasyon katsayıları incelendiğinde posterior yoğunlaşmadan gelen GM, QF (rectus femoris) ve TA parankima stroma oranı arasındaki pozitif korelasyonun orta şiddette olduğu söylenebilir (GM-QF $r: 0,368$, GM-TA $r: 0,442$ ve QF-TA $r: 0,411$). Anterior yoğunlaşmadan gelen BF (caput longum) ve TS (gastrocnemius) de orta şiddette pozitif korelasyona sahiptir ($r: 0,427$).

Kasların parankima stroma oranlarını hafta ilerlemesini göz ardı ederek, fetüste yerleşimine göre incelediğimizde GM ve BF arasında pozitif yönlü ilişkinin zayıf olduğu ($r: 0,351$), GM ve TS arası ilişkinin orta şiddetli ve pozitif yönlü olduğu ($r: 0,505$), BF ve TS arası ilişkinin ise pozitif yönlü orta olduğu görülmektedir ($r: 0,427$). Posterior yoğunlaşmadan gelişen kaslardan QF ve TA arasındaki korelasyon pozitif ve orta şiddetlidir ($r: 0,411$). Anterior ve posterior yoğunlaşmalardan gelişen kasları korelasyon ilişkilerine göre karşılaştırdığımızda en güçlü korelasyonun alt

ekstremitelerde distalde birlikte yer alan TA ve TS'de olduğu gözlenmiştir (r: 0,747). Alt ekstremitenin proksimalindeki uyluk kaslarını karşılaştıracak olursak BF ve QF zayıf pozitif yönlü bir korelasyon göstermektedir (r: 0,328).

Sağ ve sol ekstremitelerde parankima stroma oranı farklılığı anlamlıdır (p<0,05). Gestasyonel yaşa göre belli bir oran tahmininde bulunamayacağımızı gösterirken, oran hafta arasındaki pozitif korelasyonu etkilememektedir.

Parankima stroma oranı kaslar arası grup içi ortalamalarına göre karşılaştırıldığında arka yüzde en yüksek orana TS sahipken bunu GM ve BF takip eder. Ön yüzde QF oranı TA'dan fazladır.

Gelişimi postnatal olarak inceleyen, fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada, farklı kaslardan alınan kesitlerde kas lifleri ve kas lifi kalınlığı cinsiyetler arası incelenmiştir. Çalışmada m. tibialis anterior, m. biceps brachii, m. extensor digitorum longus, m. soleus ve m. sternocleidomastoideus histolojik kesitleri kullanılmıştır. Tüm kaslar için kas lifi miktarında cinsiyetler arası farklılık gözlenmemiştir. Tüm kaslar için lif çaplarının doğum sonrasında kademeli olarak arttığı görülmüştür. Kas lifi çapı kaslar ve cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Diğer kaslara oranla m. extensor digitorum longus ve m. soleus'un kas lifleri daha küçüktür (22). Yapılmış başka bir çalışmada, intrauterin dönem kasları yetişkin kasları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın odak noktası mm² başına düşen kas miktarı ve bu kasın hacimsel artışıdır. Kas lifi çapının büyüme oranları yetişkin ve fetüste karşılaştırılmış, mm²'ye düşen kas miktarında m. buccinator, m. masseter ve m. biceps brachii için sırası ile 19, 37, 22 kat yetişkinde büyük olduğu gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızdaki odağımız temsili kas lifi miktarının intrauterin dönem içinde haftalara ve farklı kaslara göre karşılaştırmak olduğu için stereolojik bir inceleme gerçekleştirdik. Ancak bu süreçte ilerleyen fetüs haftasında kas lifi hacminde artış olduğunu da gözlemledik. Gelecek çalışmalarda haftalara göre kas lifi çaplarının ve mm² başına düşen kas lifi miktarının incelenmesinin faydalı olacağı kanısındayız.

İnsan fetüslerinde intrauterin gelişimi morfometrik olarak inceleyen bir çalışmada üst ve alt ekstremitelerde kendi aralarında ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada I. ve II. trimesterde ön kol büyüme oranı koldan, uyluk büyüme oranı bacadan, üst ekstremitelerde büyüme oranı alt ekstremiteden fazla iken III. trimester ve

full-term fetüslerde anlamlı farklılık bulunmamıştır (5). Çalışmamızda I. ve II. trimesterlere ait fetüs sayısı 16'dır. İki ekstremiteden alınan 32 örnek üzerinde temsili kas lifi sayısı uyluk ve bacakdaki yerleşimlerinin ortalaması alındığında (uyluk için QF ve BF, bacak için TA ve TS) uyluktaki temsili kas lifi miktarı bacağı oranla fazla bulunmuştur.

Morfometrik bir çalışmada insan fetüslerinde m. gluteus maximus'un üç farklı açıdan alınmış görüntülerini Image J ve Scion Image for Windows programları ile ölçerek, kasın fetal gelişimini incelenmiştir. Gestasyonel yaşla artış gösteren ölçümlerin, sağ-sol ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir (29). Başka bir morfometrik çalışmada insan fetüslerinde m. trapezius incelenmiş, gestasyonel yaş ile kasın yüzey alanının kademeli olarak arttığı gözlenmiştir. Sağ-sol ve cinsiyetler arası anlamlı farklılık görülmediği belirtilmiştir (30). Morfometrik çalışmalarda sağ ve sol ekstremitte arasında farklılık gözlenmemektedir. Stereolojik yöntem kullandığımız çalışmamızda ise sağ ve sol ekstremitte arası temsili lif sayısı ve parankima stroma oranları arasında farklılık mevcuttur. Bu durum gestasyonel yaş artışı temsili kas lifi sayısı ve parankima stroma oranı için pozitif korelasyona sahip olsa da, haftalara göre sayısal bir aralık belirtemeyeceğimizi göstermektedir.

On yedi insan fetüsünde üst ekstremitte kaslarından m. deltoideus, m. biceps brachi ve m. flexor carpi radialis'in stereolojik yöntemle incelendiği bir çalışmada, temsili kas lifi sayısı grup içi ortalaması çoktan aza doğru sırası ile m. biceps brachi, m. deltoideus ve m. flexor carpi radialis'tir. Parankima-stroma oranı ise çoktan aza doğru sırası ile m. deltoideus, m. biceps brachi ve m. flexor carpi radialis olarak bulunmuştur(10). Çalışmamızda temsili kas lifi sayısı sağ ve sol olarak ayırt edilmeksizin 40 örnekten alınan grup içi ortalama ile çoktan aza doğru m. quadriceps femoris, m. triceps surae, m. tibialis anterior, m. gluteus maximus ve m. biceps femoris olarak sıralanmaktadır. Parankima stroma oranında sıralama değişmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda temsili kas lifi miktarının ve parankima stroma oranının ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir ($p<0,05$). Histolojik incelemelere dayanan bir intrauterin gelişim çalışmasında temsili lif sayısı için mm^2 ölçü birimi olarak alınmıştır (9). Çalışmada yetişkin ve fetüse ait kas lifi genişliği karşılaştırılmış, yetişkinde lif çapının arttığı gösterilmiştir. Buna karşılık mm^2 başına düşen lif sayısı büyüme ile azalmıştır. Çalışmamızda stereolojik yöntem ile fetüslerdeki temsili lif sayısının uygun kat sayısını belirlemek için sayım gerçekleştirilen görüntüden elde edilen lif sayısı, ait olduğu fetüsün gestasyonel yaşına çarpılıp en küçük fetüsün gestasyonel yaşı olan 12'ye bölünmüştür. Böylelikle sayılan alan aynı genişlikte olsa da büyüme oranı temsili lif sayısına yansıtılmıştır. Gelecek çalışmalarda bu katsayı kullanılmaksızın mm^2 hedefli bir sayma uygulanabilir. Böyle bir yöntemle haftalara göre kas lifi sayısındaki artış değil azalış hesaplanıp, kas lifinin büyüme oranı ölçülebilir.

Çalışmamız kapsamında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalına ait fetüs koleksiyonundan seçilen, eksternal anomalisi olmayan 20 insan fetüsü kullanılmıştır. Çalışma süresince doku takibi sonrasında kimi dokular çalışılabilir bulunmamış ve çalışma dışında bırakılmıştır. Dokuların bir kısmında ise tekrarlar yapılarak preparatlardan görüntü alınmıştır. Çalışma grubumuzun eksternal anomalisi olmasa da fetüslerimizin inuteromort olması ve uzun süre formaldehit solüsyonunda beklemesinin çalışmanın seyrini etkileyebileceğini düşünüyoruz. Çalışmanın deney hayvanlarına ait taze dokular üzerinde tekrarlanmasının faydalı olabileceği kanısındayız.

Gelecek çalışmalarda çalışma grubunun genişletilmesi sonuçları daha güvenilir kılabilir. Ayrıca cinsiyetler arası farklılıklar da incelenebilir.

ÖZET

İNSAN FETÜSLERİNDE ALT EKSTREMİTE KAS GELİŞİMİNİN MİKROSKOBİK YÖNTEM İLE ARAŞTIRILMASI

Amaç: Gelişim anatomisi çalışmaları genellikle doğum sonrasını kapsamaktadır ve patolojiler üzerinedir. Literatürde fetal dönemde kas lifinde hacim artışı gestasyonel yaş ile histolojik olarak karşılaştırılmıştır. Ancak alt ekstremitte lif artışının ve parankima stroma oranının incelendiği çalışmalara rastlanılmamıştır. İntrauterin döneme ait kas gelişimi konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı fetüs koleksiyonuna ait eksternal anomalisi olmayan 20 insan fetüsü kullanılmıştır. Standart doku takibi, parafin bloklama ve H&E boyamanın ardından stereolojik yöntemle 25x35'lik gridler ile temsili kas lifi sayısı ve parankima stroma oranı belirlenmiştir.

Sonuç: Alt ekstremitedeki kas lifi artışı gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon göstermektedir ($p<0.05$). Alt ekstremitte kasları parankima stroma oranı gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon göstermektedir ($p<0.05$). Sağ - sol ekstremitte arasındaki kas lifi ve parankima stroma oranı arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$).

Anatar Kelimeler: kas gelişimi, fetal gelişim, stereoloji, m. gluteus maximus, m. biceps femoris, m. triceps surae, m. quadratus femoris, m. tibialis anterior

ABSTRACT

INVESTIGATION OF LOWER EXTREMITY MUSCLE DEVELOPMENT WITH MICROSCOPIC METHOD IN HUMAN FETUSES

Aim: Researches on developmental anatomy usually involve postpartum and are based on pathologies. In the literature, the volume increase in muscle fiber in the fetal period was compared histologically with gestational age. However, there are no studies investigating the increase in lower limb fiber and the ratio of parenchyma stroma. It is aimed to contribute to the literature on muscle development of intrauterine term.

Materials and Methods: In our study, 20 human fetuses without external anomalies were used in the fetus collection belongs to Izmir Katip Çelebi University Anatomy Department. After standard tissue processing, paraffin blocking and H & E staining, the number of muscle fibers and parenchyma stroma ratio were determined by stereoscopic method with 25x35 grids.

Conclusion: Muscle fiber growth in the lower extremity and gestational age show positive correlation ($p<0.05$). Parenchymal stroma rate of lower extremity muscles shows positive correlation with gestational age, too ($p<0.05$). The difference between the muscle fiber and the ratio of the stroma to the parenchyma between the right and left limbs is significant ($p<0,05$).

Key Words: muscle development, fetal development, stereology, m. gluteus maximus, m. biceps femoris, m. triceps surae, m. quadratus femoris, m. tibialis anterior

KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 12 ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 148-152 p.
2. Dudek RW. BRS Embryology. 6 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2016. 18-31 p.
3. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically Oriented Anatomy. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. 70-88 p.
5. Malas MA, Doğan Ş, Evcil EH, Desdicioğlu K, Tağıl SM, Sulak O, et al. Fetal dönemde üst ve alt ekstremitte arasındaki büyüme oranları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;12(2).
6. Malas MA. İskelet Sistemi Embriyo-Fetal Gelişimi ve Patolojik Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics. 2009;2(4):1-11.
7. Malas M, Salbacak A, Sulak O. The growth of the upper and lower extremities of Turkish fetuses during the fetal period. Surgical and Radiologic Anatomy. 2001;22(5):249-254.
8. Kadir D, Ceren U, Busra S, Esra K, Ali MM. A Study on the Structure and Morphologic Development of Calcaneal Tendon and Triceps Surae Muscle in Human Fetuses during the Fetal Period and the Evaluation of Clinical Importance of Calcaneal Tendon. International Journal of Morphology. 2015;33(3).
9. Moriyama H, Amano K, Itoh M, Matsumura G, Otsuka N. Morphometric aspects of the facial and skeletal muscles in fetuses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(7):998-1002.
10. Çizmeci G. Üst Ekstremitte Kas Gelişiminin Mikroskopik Yöntem ile İncelenmesi. Yüksek Lisans, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir; 2017:55.

11. Szpinda M, Paruszevska-Achtel M, Dąbrowska M, Badura M, Elminowska-Wenda G, Sobolewska A, et al. The normal growth of the biceps brachii muscle in human fetuses. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(1):17-26.
12. Grzonkowska M, Badura M, Lisiecki J, Szpinda M, Baumgart M, Wiśniewski M. Growth dynamics of the triceps brachii muscle in the human fetus. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2014;23(2):177-184.
13. Helliwell PA. Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice. In: Standring S, editor. *Functional anatomy of the musculoskeletal system*. Spain: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 818.
14. Premkumar K. *The Massage Connection: Anatomy and Physiology*. 3 ed. Özdiñçler A, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. 149-157 p.
15. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Atlas and Text of Histology*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 110-112 p.
16. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. 177-184 p.
17. Arifoglu Y. *Her Yönü ile Anatomi 1ed*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2016.
18. Desticioğlu K, Malas MA. Fetal Büyüme Etki Eden Maternal Faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(2):47-54.
19. Tanner JM. *A History of The Study of Human Growth*. Cambridge Cambridge University Press; 1981.
20. Bardeen CR, Lewis WH. Development of the limbs, body-wall and back in man. *Developmental Dynamics*. 1901;1(1):1-35.
21. Hewer EE. The Development of Muscle in The Human Foetus. *Journal of anatomy*. 1927;62(Pt 1):72.
22. Rowe R, Goldspink G. Muscle fibre growth in five different muscles in both sexes of mice. *Journal of anatomy*. 1969;104(Pt 3):519.
23. Stickland N. Muscle development in the human fetus as exemplified by m. sartorius: a quantitative study. *Journal of anatomy*. 1981;132(Pt 4):557.

24. Wirtz P, Loermans H, Peer P, Reintjes A. Postnatal growth and differentiation of muscle fibres in the mouse. I. A histochemical and morphometrical investigation of normal muscle. *Journal of anatomy*. 1983;137(Pt 1):109.
25. Ungor B, Malas MA, Albay S, Cetin E, Desdicioglu K, Karahan N. The proportions of the white and red pulps of the human fetal spleen. *Saudi medical journal*. 2006;27(9):1315-1319.
26. WEB 1 Stereoloji Nedir? Samsun: Stereoloji Derneği; [updated 06.12.2017. Available from: <http://stereoloji.tripod.com/stereo.html>.
27. Gundersen H, Jensen E. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *Journal of microscopy*. 1987;147(3):229-263.
28. Howard V, Reed M. *Unbiased stereology: three-dimensional measurement in microscopy*: Garland Science; 2004.
29. Dudek K. Morphometry of Human Musculus Gluteus Maximus in Foetal Period. *Clin Exp Med*. 2014;23(1):9-16.
30. Badura M, Grzonkowska M, Baumgart M, Szpinda M. Quantitative Anatomy of the Trapezius Muscle in the Human Fetus. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):605-609.

EKLER



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
Tel:0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234 Fax: 0 232 245 04 38 E-posta ikcetik2@gmail.com)

Prof. Dr. Mehmet Ali MALAS
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi AD

Karar No: 45
Tarih : 22.02.2017

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD öğretim üyesi **Prof. Dr. Mehmet Ali MALAS** sorumluluğunda yapılması planlanan "**İnsan Fetüslerinde Alt Ekstremitte Kas Gelişimin Mikroskopik Yöntem ile Araştırılması**" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca **bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GÖKALP
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Gonca AY KESELİK

Doğum Tarihi: 11.03.1988

Doğum Yeri: İzmir

Eğitim Bilgileri

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	Mersin Üniversitesi	2006-2011
Lisans-Erasmus Öğrenci Değişim Programı	Fakulteat für Biologie	Julius Maximilian Üniversiteät, Würzburg	2009-2010
Yüksek Lisans	Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü	Mersin Üniversitesi	2011-2013
Yüksek Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi ABD	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi	2015-halen

Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce	İyi (B1)
Almanca	İyi (B2)

Bildiri, Bilimsel Aktivite ve Etkinlikler

Erasmus Öğrenci Değişim Programı, Julius Maximilian Üniversiteät, Würzburg, Eylül, 2009 - Ağustos, 2010

Bitirme Tezi, “DNA Polimorfizmlerinin PCR-RFLP Yöntemleri ile Analizi”,
Mersin Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi. Biyoloji Bölümü, Haziran 2011

Poster Sunumu, “Biyokimya Laboratuvarı Nasıl Olmalı?”, Biyokimya Laboratuvar
Eğitimine Çok Disiplinli Yaklaşım Çalıştayı, Ankara, Mayıs 2012

Poster sunumu, “Orak Hücre Hastası Çocuklarda PONL55M ve PONQ192R
Polimorfizmleri Analizi”, I. Ulusal Hematolojik Genetik Sempozyumu , İzmir,
Aralık 2013

Yüksek Lisans Tezi, “Orak Hücre Hastalarında Paraoksonaz 1 (PON1) Gen
Polimorfizmleri Analizi”, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aralık-2013

Poster sunumu, “Pleksus Brachialis’in Nadir Varyasyonu”, Marmara Üniversitesi
Ulusal Anatomi Kongresi, Bolu, Eylül 2017

Staj ve Gönüllü Organizasyonlar

MEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Ağustos 2010 – Eylül 2010

Genetik ABD

XVII. Akdeniz Oyunları-Mersin

Haziran 2013-Temmuz 2013

Projeler

MEÜ BAP Birimi Yüksek Lisans Tezi Ocak 2013-Aralık 2013

“Orak Hücre Hastalarında Paraoksonaz

Gen Polimorfizmleri Analizi”

Setifikalar

ISO 22716: 2007 Kozmetik İyi Üretim Uygulamaları-GMP

GLP-İyi Laboratuvar Uygulamaları, GMP-İyi Üretim Uygulamaları

ISO/IEC 17025:2005 Deney ve Kalibrasyon Laboratuvarlarının Yeterliliği

Deney hayvanları kullanım Sertifikası-2016 Dokuz Eylül Üniversitesi