

ÇIĞNEME KASLARININ EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİNİN STEREOLOJİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

SÜMEYRA YAĞCI

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SİVAS

2011

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇIĞNEME KASLARININ EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİNİN STEREOLOJİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

SÜMEYRA YAĞCI

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI


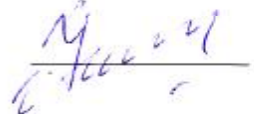


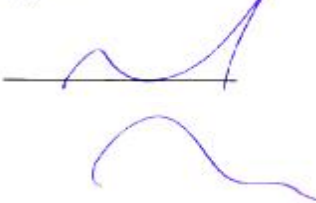
TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELAHAT ÖĞÜTCEN TOLLER

SİVAS

2011

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan (danışman)	Prof.Dr.Melahat ÖĞÜTCEN TOLLER	
Üye	Prof.Dr.İnci KARACA	
Üye	Prof.Dr.Suphi MÜDERRİS	
Üye	Doç.Dr.Hasan YELER	
Üye	Doç.Dr.Hüseyin KÖŞGER	

ONAY

Bu tez çalışması, 04 /07/2011 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Altuğ BIÇAKCI
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ V.

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

ÇIĞNEME KASLARININ EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİNİN STEREOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Sümevra Yağcı

Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr.Melahat ÖĞÜTCEN TOLLER

2011, 109 Sayfa

Bu çalışmada insan çiğneme kasları (m.temporalis, m.pterygoideus lateralis, m.pterygoideus medialis, m.massetericus)'nın embriyolojik hacimsel gelişimi stereolojik metodlarla incelendi. Çalışmada kafa kubbesi-kuyruk sokumu mesafesi (CRL) 16mm ve 105 mm arasında değişen toplam 11 embriyo ve fetus (4 embriyo ve 7 fetus)'tan elde edilen 549 kesit incelendi. Çiğneme kaslarına ait histolojik ve embriyolojik veriler modern stereolojik metodlardan biri olan Cavalieri metodu ile incelendi ve inceleme sonucunda dört çiğneme kasına ait hacim değerleri elde edildi.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda incelenen embriyo ve fetuslara ait CRL ile kas hacimleri arasında aynı yönlü bir ilişki saptandı ve buna göre CRL arttıkça kas hacimlerinde de aynı oranda artış olduğu görüldü. Embriyo veya fetusun CRL uzunluğu 1mm arttığında temporal kas hacminde $0,15\text{mm}^3$, lateral pterygoid kas hacminde $0,07\text{mm}^3$, medial pterygoid kas hacminde $0,12\text{mm}^3$, masseter kas hacminde ise $0,28\text{mm}^3$ 'lük bir hacim artışı olduğu görüldü. 11-12.haftalar (71mm CRL) ile 14. hafta (105 mm CRL) arasında çene hareketlerine bağlı olduğu düşünülen bir büyüme hamlesi izlendi. Çiğneme kaslarına ait hacim ölçümleri karşılaştırıldığında ise hacim artış oranları arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı saptandı.

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında insan çiğneme kaslarının morfolojik gelişimini inceleyen ve nicel değerlere ulaşan herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından dolayı, bu çalışma sonucunda elde edilen kas hacimlerine ait nicel değerlerin ileride yapılacak olan hacim ölçüm çalışmalarına temel teşkil edeceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Embriyoloji, stereoloji, çiğneme kasları, hacim

ABSTRACT

EVALUATION OF EMBRYOLOGIC DEVELOPMENT OF MASTICATORY MUSCLES USING STEREOLOGIC METHOD

SÜMEYRA YAĞCI

Doctorate Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Prof. Dr. Melahat Ögütçen Toller

2011, 109 pages

In this study, embryologic development of the human masticatory muscles (m. temporalis, m. pterygoideus lateralis, m. pterygoideus medialis, m. massetericus) were evaluated by volumetric stereological method. A total number of 549 histologic sections of 11 embryos and fetuses (4 embryo, 7 fetus) whose crown-rump length (CRL) between 16 mm and 105 mm were examined in the study. The volumes of masticatory muscles were calculated from section area measurements using Cavalieri method as a stereologic volumetric method in each embryo and fetus.

A statistical significance was found between the masticatory muscle volumes and the CRL. The increase rates of the muscle volumes were found to be similar to the increase of the CRL, as, it was observed that the average 1mm increase of CRL had average volumetric increase by 0.15mm^3 in the temporal muscle, by 0.07mm^3 in the lateral pterygoid muscle, by 0.12mm^3 in the medial pterygoid muscle, and by 0.28mm^3 in the masseter muscle volume. A significant growth by volumetric size of the muscles was observed between 11-12th week (71mm CRL) and 14th week (105 mm CRL) which may be correlated with the timing of the jaw movements. The volumetric increase rates of each muscle was found to be insignificant statistically.

Since, there has been no studies in the literature about volumetric development of the human masticatory muscles in embryo and fetuses, the quantitative assessment of muscle volumes obtained by this study will be the basis for the future studies as norm values.

Key words: Embryology, stereology, the muscles of mastication, volume

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı olan, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi aşamalarında beni teşvik eden, ayrıca bu çalışmada kullanılan insan embriyo ve fetuslarına ait fotoğraf ve çizimlerini vererek stereolojik yöntemi uygulamamı ve tez çalışmamı gerçekleştirmemi mümkün kılan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Melahat Ögütçen TOLLER'e yardımları, sabır ve hoşgörülerinden dolayı teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesine katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Teze katkılarından dolayı Dr. Ufuk TAŞDEMİR, Dt. Emin ÜN ve Dt. Dila HASDEMİR'e teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ	XI
SİMGELER DİZİNİ	XII
KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.ÇİĞNEME KASLARININ EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2.EMBRİYOLOJİK GELİŞİM ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	6
2.2.1 Yaş tayini	8
2.3 ORGAN HACİM ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	8
2.4 STEREOLOJİ	11
2.4.1 Stereolojinin temel özellikleri.....	12
2.4.1.1 Tarafsızlık.....	12
2.4.1.2 Etkinlik	12
2.4.1.3 Sistematik rastgele örnekleme (SRÖ).....	13
2.4.2.Noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC).....	13
2.4.3. Cavalieri yöntemi	14
2.4.3.1 Cavalieri yöntemi ile hacim hesaplanması.....	14
2.4.3.2 Hata Katsayısı Hesaplaması	19
2.4.3.2.1 Karmaşıklık (Noise) Değerinin Bulunması.....	19
2.4.3.2.2 toplam alan değişkenliği, ($Var_{SRÖ}$).....	19
2.4.3.2.3.toplam nokta sayısının toplam değişkenliği (varyans)	20
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. NOKTALI ALAN ÖLÇÜM CETVELİ İLE ALAN ÖLÇÜMÜ	24
3.2 SAYIM YÖNETİMİ.....	24
4. BULGULAR.....	29
4.1 KESİTLERİN ANALİZİ	29
4.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER VE GRAFİKLER.....	71
4.2.1 Korelasyon analizi.....	71
4.2.2 Regresyon analizi	72
4.2.3 Kruskal-Wallis analizi	81
5.TARTIŞMA	86
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR	97
EK- 1	108
ÖZGEÇMİŞ.....	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Noktalı alan ölçüm cetveli	17
Şekil 2.2: Nokta sayısını belirlemek üzere tasarlanmış bir nomogram	18
Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan nokta aralığı 2.5 mm olan cetvel	24
Şekil 3.2: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü.....	25
Şekil 3.3: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü.....	26
Şekil 3.4: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü.....	27
Şekil 4.1.1: 6-7 haftalık embriyonun koronal kesiti	29
Şekil 4.1.2: Şekil 4.2.1' deki 6-7 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	30
Şekil 4.1.3: 7 haftalık embriyonun transvers kesiti	31
Şekil 4.1.4: 7 haftalık embriyonun transvers kesiti	32
Şekil 4.1.5: Şekil 4.2.3 ve 4.2.4'deki 7 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi	33
Şekil 4.1.6: 7-8 haftalık embriyonun koronal kesiti	35
Şekil 4.1.7: 7-8 haftalık embriyonun koronal kesiti	36
Şekil 4.1.8: Şekil 4.1.8 şekil 4.2.6 ve 4.2.7'deki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	37
Şekil 4.1.9: Şekil 4.1.9 7-8 haftalık embriyonun transvers kesiti	38
Şekil 4.1.10: Şekil 4.2.9' daki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi.....	39
Şekil 4.1.11: Şekil 4.2.9' daki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi.....	40
Şekil 4.1.12: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	41
Şekil 4.1.13: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	42
Şekil 4.1.14: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	43
Şekil 4.1.15: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	44
Şekil 4.1.16: 8-9 haftalık fetusun koronal kesiti	46
Şekil 4.1.17: Şekil 4.2.16'daki 8-9 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi.....	47
Şekil 4.1.18: Şekil 4.2.16'daki 8-9 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	48
Şekil 4.1.19: 10 haftalık fetusun transvers kesiti	49
Şekil 4.1.20: 10 haftalık fetusun transvers kesiti	50
Şekil 4.1.21: Şekil 4.2.20'deki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi.....	51
Şekil 4.1.22: Şekil 4.2.19'daki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi.....	52
Şekil 4.1.23: 10 haftalık fetusun koronal kesiti	54
Şekil 4.1.24: 10 haftalık fetusun koronal kesiti	55
Şekil 4.1.25: 10 haftalık fetusun koronal kesiti	56
Şekil 4.1.26: Şekil 4.2.24'deki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi.....	57
Şekil 4.1.27:10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	58
Şekil 4.1.28: 11-12 haftalık fetusun koronal kesiti	60
Şekil 4.1.29: 11-12 haftalık fetusun koronal kesiti	61

Şekil 4.1.30: Şekil 4.2.29'daki 11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	62
Şekil 4.1.31:11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi ...	63
Şekil 4.1.32: 11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	64
Şekil 4.1.33: 14 haftalık fetusun koronal kesiti	66
Şekil 4.1.34:14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	67
Şekil 4.1.35:14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	68
Şekil 4.1.36: 14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	69
Şekil 4.1.37: 14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi	70
Şekil 4.2.2. 1 R-kare = 0,95 belirtme katsayısına göre temporal kas hacmindeki değişikliğin %95'i CRL ile açıklanmaktadır	73
Şekil 4.2.2.2: CRL'ye göre temporal kas hacmi ölçümlerinin dağılımı	74
Şekil 4.2.2.3: R-kare = 0,77 belirtme katsayısına göre lateral pterygoid kas hacmindeki değişikliğin %77'si CRL ile açıklanmaktadır	75
Şekil 4.2.2.4: CRL'ye göre lateral pterygoid kas hacmi ölçümlerinin dağılımı	76
Şekil 4.2.2.5: R-kare = 0,80 belirtme katsayısına göre medial pterygoid kas hacmindeki değişikliğin %80'i CRL ile açıklanmaktadır	77
Şekil 4.2.2.6: CRL'ye göre medial pterygoid kas hacmi ölçümlerinin dağılımı	78
Şekil 4.2.2. 7: R-kare =0,78 belirtme katsayısına göre masseter kas hacmindeki değişikliğin %78'i CRL ile açıklanmaktadır	79
Şekil 4.2.2.8: CRL'ye göre masseter kas hacmi ölçümlerinin dağılımı	80
Şekil 4.2.3.1: Çiğneme kaslarına göre hacim değerlerinin dağılımı	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: Hata katsayısı hesaplamasının bir basamağı olan toplam alan değişkenliği varyansını hesaplamak için kullanılan tablo	21
Çizelge 3.1: Çalışmada kullanılan embriyo ve fetuslar	23
Çizelge 4.2.1: Korelasyon analizi	71
Çizelge 4.2.3.1: Kruskal-Wallis testini gösteren tablo	81
Çizelge 4.3. 1: Embriyo ve fetusların çiğneme kas hacimleri	83
EK- 1	108

SİMGELER DİZİNİ

μm : mikrometre, milimetrenin binde biri

mm: milimetre

mm^3 : milimetreküp

KISALTMALAR DİZİNİ

- ark:** Arkadaşları
BT:Bilgisayarlı Tomografi
CRL: Kafa kubbesi-Kuyruk Sokumu Mesafesi
HE: Erlich Hematoksilin Eozin Boyası
HK (CE) : Hata Katsayısı
2-D: İki Boyutlu
m.: Musculus
MRG :Manyetik Rezonansla Görüntüleme
n.: Nervus
NAÖC: Noktalı Alan Ölçüm Cetveli
Proc.: Processus
SRÖ: Sistematik Rastgele Örnekleme
SSS: Santral Sinir Sistemi
TME: Temporomandibuler Eklem
US: Ultrasonografi
3-D:Üç Boyutlu

1. GİRİŞ

İnsan çiğneme kasları birinci brankial arkın mezenşiminden kaynak alır (Sperber, 1993). Brankial ark mezenşiminde premyoblastların görülmesi ilk kas doku bulgusudur. Ancak çiğneme kaslarının oluşmasına yol açan hücrelerin orijini tam olarak bilinmemektedir. Kas primordiyumu miyoblast kitlesinden oluşur. İnsanda çiğneme kaslarının histolojisiyle ilgili bir çok çalışma varken, gelişimiyle ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Embriyoda kasların morfogenezi ile bunun histogenezi arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Masseter, temporal, medial ve lateral pterygoid kasların yüz iskeletinin gelişimini etkilediğine ve bu kaslardaki herhangi bir defektin klinik olarak önemli olan malformasyonlara neden olduğuna inanılmaktadır (Rayne ve Crawford, 1971).

Stereoloji, üç boyutlu biyolojik yapıların iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak biyolojik yapıların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili bilgiler elde edilmesini sağlayan bir bilim dalıdır (Sterio,1984; Howard ve Reed,1998). Stereolojide kullanılan metodlardan birisi olan Cavalieri metodu kullanıldığında, bir nesnenin hacmi tarafsız bir şekilde hesaplanabilir (Cruze-Orive 1999; Hussain ve ark 1999; Garcia-Finana, 2000).

Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda insan çiğneme kaslarının embriyolojik, morfolojik gelişimini hacimsel olarak inceleyen çalışmalara rastlayamadık. Bu çalışmada çiğneme kaslarına ait histolojik ve embriyolojik verileri modern stereolojik yöntemler yardımıyla inceleyerek kasların hacimsel gelişimini incelemeyi ve bu yapılarda yapılacak olan hacim çalışmalarına kaynak teşkil edecek morfometrik norm değerler elde etmeyi amaçladık. Bu çalışmada elde edilen ve istatistiksel olarak desteklenen verilerin gelişim anomalilerinin değerlendirilmesinde de önem taşıyacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Çiğneme Kaslarının Embriyolojisi

Kas dokusunun ilk işareti kas hücrelerine veya fibroblastta farklılaşacak olan yuvarlak veya oval hücrelerden oluşan farklılaşmamış mezenşimin görülmesidir. Daha önce bu yapı premyoblast (Boyd,1960) olarak tarif edilmiştir. Bu hücreler myofibrilleri oluşturmak için iğsi-şekilli granüler stoplazmalı hücreleri oluşturmaya devam ederler, bunlara myoblast (Godlewski,1902; Katznelson,1936; Boyd,1960) veya myosit (Tello,1922) denir. Bir sonraki aşama çok çekirdekli hücrelerin uzanmasıyla karakterizedir. Myofibriller sarkolemanın altında periferal olarak dizilen bu hücrelere ise myotube denir (Tello,1922; Boyd,1960). Yüz bölgesindeki kasların oluşumu oldukça detaylı tanımlamaları gerektirmektedir (Gasser,1967). En erken farklılaşma 4 ve 14 mm CRL'de 2.brakial arktaki mezenşim yoğunluğunun artmasıyla görülmektedir. 20 mm CRL'de premyoblastlar erken kas kitlesinde predominant hücrelerdir. 41 mm CRL'de iyi tanımlanabilen myoblastlar gözlenir. 80 mm CRL'de bütün kaslar myotube içerir ve kendi pozisyonlarındadırlar. 80 ile 140 mm CRL'de kaslarda myotubler, liflere dönüşür. 140 mm' den sonra ise kaslar lifsel tutunma sağlar (Crawford ve Rayne ,1971).

Sperber'e (1993) göre çene ve yüz kasları vücutta ilk oluşan kaslardır. Genioglossus ve geniohyoid kaslar 32. ve 36. günler arasında kas mezenşimden oluşan ilk öncü kas kitlesidir. Yüzün öncü-kas kitlesi menstrual yaşın 8. ve 9. haftalarında oluşur. Çiğneme kasları ve bazı yutkunmayı sağlayan kaslar, 1.brakial arkın mezenşiminden gelişir. Çiğneme kasları daha sonra göç ederek kraniyumdaki başlangıç ve mandibuladaki bitiş bölgelerine tutunma sağlar. Masseter ve medial pterygoid kasın göç mesafesi azdır fakat bu kasların büyüme ve tutunmaları mandibuler aktif büyüme sırasında yeniden şekillenmeye uğrayan ramus ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak bu kaslar devamlı olarak daha çok bitiş ve daha az olarak da başlangıç bölgelerini yeniden düzenlemek zorundadırlar. Aynı yazar, lateral pterygoid kasın hızla yeniden şekillenmeye uğrayan mandibula kondil başı ve boynuna olan sonlanmasının sürekli bir tekrar tutunma gerektirdiğini, ayrıca alveoler prosesin büyümesinden dolayı buksinatör kasın maksilla ve mandibulaya olan tutunmasını da yeniden düzenlemek zorunda olduğunu söylemektedir. Scott (1951) ve Symons'a (1965) göre mylohyoid kas 23mm CRL'den daha küçük embriyolarda Meckel kıkırdağına yapışıktır, embriyo büyüdükçe tutunmasını mandibuler kemiğe taşır bu süreç 55 mm CRL'de son bulur

ve koyun embriyolarında mylohyoid ve medial pterygoid kas Meckel kıkırdağının perikondriyumuna yapışıktır. Rayne ve Crawford'a (1971) göre masseter, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslar mezenşimdeki ikincil yoğunlaşma sonucu oluşmaktadır, daha sonra bu yoğunlaşma alt bölümlere ayrılır ve 4 ayrı kasa dönüşür. Toller ve Keskin'nin (2000) yaptığı çalışmada dört çiğneme kasının görülme sırasının ratlardakinden farklı olduğu ve temporalin ilk oluşan, masseterin ise son oluşan kas olduğu gözlenmiştir. Dört kasın da temporal kas primordiyumundan geliştiği gözlenmiştir.

Van der Linden ve ark.(1987), lateral pterigoid kasın ilk görüntüsünün embriyonun 32. ve 34. günlerinlerinde gelecekte temporomandibular eklem (TME)'i oluşturacak olan mezenşimal bloğa yakın bir mezenşimal yoğunlaşma olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada lateral pterygoid kasın üç ana parçası olduğu kasın aponeuroz tarafından ayrıldığı bulunmuştur. Bu aponeuroz diske ve kondile güçlü tutunma sağlamaktadır. Bu yüzden lateral pterygoid kas liflerinin hem diske hem kondile olan tutunmasının dolaylı olduğunu söylemişlerdir. Mc Namara (1973) ve Juniper (1981,1984), yetişkin insanlarda lateral pterigoid kasın zıt aktivitelerden dolayı iki ayrı kas olarak kabul edilmesi gerektiğini söylemiştir. Patten (1953), Mc Carty ve ark.(1985), lateral pterigoid kasın iki parçasının zıt fonksiyonlu olduğunu ve diske yapışan superior kısmının spazmıyla birlikte diskin anterior yönde yer değiştirmesinden sorumlu olduğunu söylemiştir. Toller ve Juniper (1993), klinik ve hayvan çalışmalarından elde edilen elektromyografik kanıtların lateral pterygoid kasın üst ve alt parçalarının zıt fonksiyonlarının olduğunu ve bu durumun iki parçanın iki ayrı kas olduğunu düşündürmesine rağmen insan fetuslarında lateral pterygoid kasın 3 kısımdan oluşan bir kas olduğunu belirtmiştir. Fakat teknik nedenlerden dolayı 3 parçanın fonksiyonunu belirlemenin imkansız olduğunu söylemiştir.

En erken mastikatör premyoblast hücreleri Meckel kıkırdağı ve trigeminal sinirin 3. dalı etrafında 6.ve 7. haftalarda yerlerini almaktadır. Lateral pterygoid kasa ait tendon benzeri mezenşimal bir band diskal yoğunlaşma ile devamlılık gösterir. Bu mezenşimal band kapsülün veya diskin medio-posterior gelişimine neden olmaktadır (Toller ve Juniper, 1994). Gaupp'a (1912) göre memelilerde lateral pterygoid kasın malleusa tutunması diskin lateral pterygoid kas tendonundan oluştuğunu gösteren bir kanıttır. Harpman ve Woolard (1938) ve Symons (1952) lateral pterigoid kas tendonu ile birlikte TME 'nin medial parçası boyunca uzanan ve malleusla devam eden liflerin diskin medial kısmını oluşturduğunu ortaya çıkartmıştır. Rees (1954), yetişkinlerde TME diskinin posteriodaki tutunmasının çift tabakalı bir yapı olduğunu ve fetal hayatta bu yapının diskomalleolar banda denk geldiği bu bandın ise lateral pterygoid kas tendonunu skuamotimpanik sutur boyunca malleusa bağladığını

söylemiştir. Moffett (1957), 24 mm CRL'lik embriyoda artiküler diskin bir mezodermal yoğunlaşma olarak görüldüğü zamana denk olarak lateral pterygoid kasın ve masseter kasın da gözlemlendiğini vurgulamıştır. Bu erken fazda lateral pterygoid kasın tendonu henüz oluşmamıştır fakat Kjellberg (1904), bu kasın tendonunun diskin oluşumu için indükleyici bir rol oynadığını söylemiştir. Furstman (1963) ve Youdelis (1966), Meckel kıkırdağının TME gelişiminde rol oynamadığını ve embriyolojik gelişimin hiçbir evresinde lateral pterygoid kasın malleusa yapışmadığını söylemiştir. Pinto (1962), yetişkin kadavralarda yaptığı çalışmada TME diski ile malleus arasında ince bir ligament tanımlamıştır. Bu ligamente disko-malleolar ligament denir ve bu ligament lateral pterygoid kas tendonunun biyolojik bir kalıntısı olarak düşünülmektedir. Daha sonra Baume ile Holz (1970), TME diskinin lateral pterygoid kas tendonundan bağımsız geliştiğini bulmuştur. Perry ve ark., (1985) ile Wong ve ark (1985), lateral pterygoid kasın hem diske hem de Meckel kıkırdağına yapıştığını vurgulamıştır. Tollers ve Juniper (1993), yaptıkları çalışmada lateral pterygoid kasa ait tendon benzeri bir bandın embriyolojik gelişim sırasında Meckel kıkırdağına yapıştığını ve Meckelin bu kısmının daha sonra gelişip malleusu oluşturacağını gözlemiştir.

Toller ve Juniper'in (1993) 16 insan embriyo ve fetusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada 10. haftadan itibaren medial pterygoid kasın, küçük medial kısım ve büyük lateral kısım olarak segmentlere ayrıldığını ve mandibula köşesinin iç tarafına iki parça şeklinde yapıştığını gözlemiştir. Bu çalışmaya göre temporal ve masseter kaslar 14. haftaya kadar fetal gelişimin bütün safhalarında zigomatik ark taslağından ramal mezenşimin lateral yüzeyine uzanır ve bu iki kas devamlılık gösterir

Toller ve Keskin'nin (2000), fertilizasyon yaşı esas alınan 6.5 ile 107 mm CRL'lik 16 insan embriyosu ve fetusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada çiğneme kaslarına ait bulgular şunlardır;

6.ve 7. haftalarda myoblastların trigeminal ganglionun kaudalinde ve oronazal kavitenin dorsalinde kümelenildiği görülmüştür. Bu safhada mandibuler sinirin ana dalları temporal kas primordiyumuyla ilişkili olarak görülmektedir ve Meckel kıkırdağının dorsal taslağı kas primordiyumunun dorsomedialinde gözükmektedir. Temporal kas primordiyumunun miyofibrilleri temporal mezenşimin dış yüzeyinden orijin alır ve koronoid mezenşimde sonlanır.

7. haftada bazı temporal miyofibrillerin lateral pterygoid kası oluşturmak için temporal mezenşim ve ala temporalis arasına göç edip orda kaldığı gözlenmiştir.

7. ve 8. haftalarda bazı liflerin medial pterygoid kası oluşturmak için ramus mezenşiminin içine doğru göç ettiği gözlenmiştir.

8. haftada ise bazı liflerin masseter kası oluşturmak için ramal mezenşimin dış yönüne doğru göç ettiği görülmüştür. Bütün safhalarda mandibuler sinir dalları kaslarla ilişkili halde kalmıştır.

7. ve 8. haftalarda temporal kasın koronoid prosese lateral, medial ve anterior pozisyonlarda bağlanmaktadır. Lateral pterygoid kas ala temporalisin lateral yüzünden medial pterygoid kas ise ala temporalisin medial yüzünden orijin alır.

8. ve 9. haftalarda lateral pterygoid kas liflerinin kondiler mezenşime yapıştığı gözlenmiştir.

10. haftalarda lateral pterygoid kasın alt ve üst parçaları tanımlanmıştır. Medial pterygoid kas mandibula köşesi ile Meckel kıkırdağının arasına göç ederek mandibula köşesinin iç kısmında sonlanır.

11.ve 12. haftalarda lateral pterygoid kasın üst parçası disk ile ilişkilidir alt parça ise kondiler prosese bağlanır.

Kasların ve sinirlerin histogenezisi ile morfogenezisi birbirini etkiler. Kas kitlesi oluştuğunda sinir ve kan damarları da farklılaşır. Kas lifleri geliştiğinde sinir ve damar ilişkisi meydana gelir ve kaslar başlangıç bölgelerinden göç ettikten sonra bile bu ilişkiyi devam ettirirler. Kas gelişimi için nöromüsküler ilişki gereklidir eğer bu ilişki oluşmazsa kas lifleri belli bir faza kadar oluşmaz ve sonra dejenere olur (Sperber ,1993). Toller ve Juniper'e (1994) göre embriyolojik ve fetal gelişim döneminde iskelet kasları kendilerini inerve eden motor sinirlerle olan ilişkilerini kurar ve gelişimleri boyunca da bunu sürdürürler. Precht'l'nin (1992) görüşleriyle de uyumlu olarak aynı yazarlar nöromüsküler ilişkinin embriyolojik gelişimin erken bir döneminde meydana geldiğini ve bir kere oluştuktan sonra da bu ilişkinin değişmediğini söylemektedir.

Kas lifleri kemiğe olan tutunmalarını farklılaştıktan sonra kazanırlar. Kasın kemiğe olan tutunmalarının kemik formasyonu üzerine etkisi vardır, özellikle kaslar fonksiyonel olduklarında kemiğe kuvvet uygular. Kastaki hipertrofi iskeletsel yapıdaki genişlemeyle ilişkilidir, kastaki atrofide yine aynı şekilde kemikteki azalmayla ilişkilidir (Sperber,1993). Burston (1953), gelişim sırasındaki kas tutunmasını 3 aşamada tariflemiştir. 1.faz olarak gevşek tutunma sağlandığı, bunun kemik ve kas arasında gevşek mezenşim ve kollojen liflerden oluşan bir yapı olduğunu söylemiştir. 2. fazın bu yapının kaybolmasıyla karakterize olduğunu ve kasın bağ doku kılıfı periost ile birleştiğini söylemişti. 3. fazın ise başlangıç ve bitiş bölgelerinden oluştuğunu kastaki kollojen liflerin periosta penetre olduğunu ve kasların gelişim sırasında göç ettiğini söylemiştir. Rayne ve Crawford'a (1971) göre liflerin tekrar düzenlenmesi ve sayılarındaki artış tendon oluşumunu da sağlar. Başlangıçta

başlangıç bölgesinde geniş tabanlı olgunlaşmamış bir tendon oluşur gelişim ilerledikçe tutunma bölgesinde kontraksiyon olur böylece tendon etraf kollojen dokudan ayrılarak daha açık hale gelir ve kas liflerindeki kontraksiyon tendon oluşumunda rol oynar.

Embriyoda 8,5. haftalarda dudakların stimülasyonu tam olmayan ağız açma refleksiyle sonuçlanır. 8,5. haftadan 9,5. haftaya kadar ağız açma işlemi total bir kontralateral refleksini yani; lateral baş ve gövde fleksiyonu, kuyruğun hareketi ve dört ekstremitte hareketinin bir parçasıdır (Sperber,1993), bu durum Humphrey'e (1968) göre ise 7.hafta olarak belirtilmiştir. Yazara göre perioral kütanöz stimülasyon ağzın açılmasını sağlar dolayısı ile alt çenenin aşağı doğru hareketi meydana gelir, ağız açma ve kapama aktif hareketlerdir. Bu gözlem prenatal dönemde lateral pterigoid kasın oluşumuna paralel olarak 6. ve 7. haftalarda refleks ağız açma hareketine katkıda bulunabilir. Sperber'e (1993) göre 15,5. haftalarda ağız açma baş ve ekstremitte hareketi olmadan gelişir. Ağız kapama başlangıçta pasiftir fakat 11. haftadan sonra aktif hale gelir. Doğumda dudak kasları (m.orbicularis oris) ve yanak kasları (m.buccinatorius) çiğneme kaslarından daha iyi gelişmiştir. Doğum ile yetişkinlik arasında ise yüz kaslarının ağırlıklarında dört kat çiğneme kaslarının ağırlıklarında ise yedi kat artış olur. Medial pterigoid ve masseter kaslar doğumda temporal ve lateral pterigoid kasta daha iyi gelişmiştir.

2.2.Embriyolojik Gelişim Ölçüm Yöntemleri

Günümüzdeki anlamda embriyoloji ilk olarak 1880'lerde literatürde yerini almıştır. Yirminci yüzyıl başlarında ve ortalarında embriyoner dönem evrelemeleri yapılmış, 1987 yılında bu sisteme son şekli verilmiştir. "Carnegie Evreleme Sistemi" adı verilen bu sınıflamada dölleme sonrasında geçen ilk 8 hafta embriyoner dönem olarak adlandırılır (O'Rahilly ve Müller, 1987).

Embriyonik dönem veya organogenez dönemi olarak bilinen dönemde üç germ yaprağı olan ektoderm, mezoderm ve endodermden bazı özel doku ve organlar gelişir. Embriyonik dönemin sonunda temel organ sistemleri ortaya çıkmış olur. Organların oluşması sonucu embriyonun dış görünümü de önemli derecede değişir ve ikinci ayın sonunda vücudun dış görünümünün önemli özellikleri farkedilir hale gelir. Üçüncü aydan doğuma kadar süren ve bedenin hızla büyümesi; doku ve organların olgunlaşmasıyla karakterize olan intrauterin dönem fetal dönem olarak bilinir (Sadler, 2005).

Perinatal dönemde fetusa ait gelişimi kontrol edebilmek önemlidir. Büyüme anomalilerinin durumu ve anneye özgü durum klinik müdahalede verilecek kararları etkiler

(Gong ve ark.,1998). Uterusta fetal gelişimi belirlemek ve izlemek için en çok kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (US) (Nzeh ve ark., 1992).

Ian Donald ve MacVicar, 1958 yılında US'yi gebelikte ilk kullanan kişilerdir. Kratochwil ve ark.(1960), transvaginal US'yi kullanarak kalp aktivitesini belirleyebilmişlerdir. Teknolojideki ilerlemeler sayesinde Robinson (1973), ekstraembriyoner yapıları ve embriyonun kendisini görüntülemiştir. 1980'lere doğru ilk eşzamanlı US cihazları kullanılmaya başlanmış ve intrauterin sağlıklı gebelik belirtisi olan Yolk kesesi görüntülenebilmiştir. Green, 1988 yılında ilk trimesterde embriyo ve fetusun organlarının gelişimini gösteren bir makale yayınlamıştır. Aynı yıl Timor-Tritsch transvaginal US ile benzer yapıları daha net olarak ortaya koymuş ve sonrasında erken fetal anomaliler teşhis edilmeye başlanmıştır.

Erken US ile embriyonun longitudinal olarak izlenmesi gündeme gelmiştir. Henüz birkaç santimetre olan embriyoda binlerce anatomik yapı mevcuttur. İleride gelişecek anomaliler bu embriyoner dönemde ortaya çıkmaya başlamakta ancak bir çoğu daha sonraki dönemlerde bulgu vermektedir. Hemen hepsi geçici haberciler olan bazı belirteçler, gebelik haftası ilerleyince kaybolabilmekte, eşlik eden anomaliler yavaş yavaş rutin US ile görülebilir hale gelmektedir. Gelişim sürecinde embriyo ile ekstraembriyoner yapılar arasında var olan dengeli oranlar, normallik ile anormallik arasındaki sınırı çizilmesine olanak tanımaktadır (Clifford ve ark.,1994; Fleischer ve ark.,1996).

US'nin obstetrik görüntüleme tekniği olarak kabul görmesi uzun bir zaman almış olmakla birlikte uzun yıllardır US ile tanı gücünü çekilen olgularda alternatif bir görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır (Levine ve ark., 1997). Bilgisayarlı tomografi (BT) geçmişte bu amaçla sınırlı sayıda olguda kullanılmışsa da iyonize radyasyon nedeniyle obstetrik görüntüleme yöntemleri arasında yer alamamıştır (Siegel ve ark., 1984). Obstetrik amaçla kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. İlk kez 1983 yılında Smith ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Obstetrik MRG'nin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda uzun tetkik süresi boyunca fetusun hareket etmesi nedeniyle tetkikler yeterli kalitede yapılamamıştır (Mc Carthy ve ark.,1985). Son yıllarda geliştirilen hızlı görüntüleme sekansları ile tetkik süresi kısalmış, görüntü kalitesi artmış ve obstetrik MRG daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Garden ve ark., 1991). MRG anneye ait vücut yapısı veya amniotik sıvı eksikliğinden etkilenmez. MRG ile stereoloji yöntemi kullanılarak fetus hacmi ve fetusa ait organ hacim ölçümleri, asimetric ve simetric büyüme gecikmeleri hakkında yararlı bilgiler sağlanır. Buna rağmen, pahalı olması nedeniyle, MRG hamilelikte esas görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaz (Gong ve ark.,1998). Fetal

santral sinir sistemi (SSS) ve plasenta anomalileri veya anneye ait hastalıklarda US' nin teşhiste yetersiz kaldığı durumlarda MRG tercih edilebilir (Adalı ve ark.,2008). MRG derneği güvenlik komitesi tarafından yayınlanan kılavuzda gebelikte MRG kullanımı, ancak diğer iyonize radyasyon içermeyen tanısal görüntüleme yöntemleri yetersiz ya da iyonize radyasyon içeren inceleme yöntemi kullanılması gerekli olursa önerilmektedir. Farelerde deneysel olarak MRG sırasında yüksek güçte manyetik alan oluşturulduğunda, fetus ağırlıkları ve CRL' de azalma ve doğum sonrası ölüm oranında artış şeklinde biyolojik sonuçlar görülmüştür (Carnes ve Magin,1996). İntrauterin MRG'a maruz kalan veya MRG departmanında çalışan gebelerde, fetal büyüme ve gelişmeye herhangi olumsuz bir etki bildirilmemiş olsa da (Sandrasegaran ve ark., 2006; Yuan ve ark., 2006), bazı yayınlarda ilk trimesterde %30' un üzerinde spontan düşük bildirilmektedir. Bu nedenle teorik olarak bu dönemde teratojenik etkisinin olabileceği nedeni ile MRG' den kaçınılmalıdır (Coakley ve ark., 2004; Yuan ve ark., 2006).

2.2.1 Yaş tayini

Gebelik süresi, en kesin şekilde döllenenmeden sonraki 266 gün veya 38 hafta olarak belirtilir. Embriyo veya fetusun yaşının belirlenmesinin gerektiği durumlarda son adet tarihinin ilk günü ile fetal boy, ağırlık ve gelişimin belli bir ayı için bilinen morfolojik özellikler birleştirilerek yaş tayini yapılabilir. Yaş tayininde kesin sonuç veren önemli araçlardan birisi de US'dir. US ile 7.-14. haftalar arasında CRL, 16.-30. haftalar arasında da biparyetal çap (BPD), baş ve karın çevresi ile femur uzunluğu ölçülerek fetusun yaşı 1-2 gün hata payıyla tahmin edilebilir (Sadler, 2005). Çoğu gebe tarafından son adet tarihinin doğru olarak hatırlanmaması ve adet düzeninin düzgün olmaması nedeniyle, gebelik yaşı tayininde kullanılan son adet tarihi yeterince güvenilir değildir. Simfiz-fundus mesafesi ve çocuk hareketlerinin ilk hissedildiği haftaya dayanılarak yapılan gebelik yaşı tahminleri de subjektif olup, güvenilir değildir. Gebelik yaşı tayininde transvaginal US ile ilk trimesterde tesbit edilen CRL +/- 4 günlük yanılma oranı ile en güvenilir ölçümdür. Embriyonun doğal kıvrımından dolayı, 12. gebelik haftasından sonra ise CRL ölçümü yerine BPD ölçümü gebelik yaşı tayininde daha güvenilirdir (Patten, 1953; Madazlı ve ark.,1993).

2.3 Organ Hacim Ölçüm Yöntemleri

Toplam hacim, hacim oranları veya hacim yoğunluğu gibi değerler, biyolojik yapılar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda sıklıkla gerekli nicelikler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Stereolojide yaygın bir uygulama alanı bulan bu prensip, oldukça basit ve ucuz yöntemlerle,

gerek makroskobik, gerekse mikroskobik tüm yapıların hacim ve onunla ilişkili ölçümlerinde rahatlıkla kullanılabilir (Canan ve ark., 2002). Stereoloji hacim ölçüm yöntemlerinden bir tanesidir. Modern stereoloji ile kesin ve tarafsız geometrik ölçümler elde edilir ve karşılaştırılması gereken başka morfometrik metodlar için de altın standart oluşturur (Howard ve Reed, 1998).

Stereolojide hacim hesaplama yöntemlerinden biri olan Cavalieri Prensibi'nin uygulama alanı her geçen gün genişlemektedir. Deneysel çalışmalarda ilgilenilen yapı ve organların hacimlerini hesaplamak için sıklıkla kullanılan bu yöntemin son yıllarda klinik uygulamalarda da kullanılmaya başlandığı görülmektedir (Diab ve ark 1998; Özden ve ark 2005). Cavalieri Prensibi ile BT veya MR görüntülerinin basıldığı filmler üzerinden ilgilenilen organ ya da dokunun hacmini hesaplamak mümkündür (Şahin ve ark.,2003). Mazonakis ve ark. (1998), BT görüntülerini kullanarak 12 prostat kanserli hastada Cavalieri yöntemi ile mesane ve rektum hacmini hesaplamıştır. Bussiere ve ark. (2002), kortikal bölgede amiloid depolanmasının stereolojik yöntemlerle hacimsel olarak değerlendirmesi ve bunun yaşlılık ve Alzheimer hastalığı ile olan ilişkisini araştırmıştır. Odacı ve ark.(2003), BT görüntüleri üzerinden stereolojik yöntemlerle vertebra hacimlerini ölçmüştür, böylece vertebra cerrahisi, tedavisi ve değerlendirilmesi açısından değerli veriler elde etmiştir. Emirzeoğlu ve ark. (2005), BT görüntülerini kullanarak Cavalieri prensibi ile karaciğer hacmini ölçmüş ve kesit kalınlığının buna etkisine bakmıştır. Emirzeoğlu ve ark. (2007), BT görüntüleri üzerinden Cavalieri prensibi ile paranasal sinüslerin hacimlerini hesaplamıştır. Fabricius ve ark. (2007), stereolojik yöntemleri kullanarak kontrol grubuna göre kronik alkolizmi olan bireylerde neokortikal hücre hacminde ve glial hücre sayısında herhangi bir fark olmadığını bulmuşlardır. Karabekir ve ark.(2009), çalışmalarında sağ elini kullanan vertigo sorunlu ve sağlıklı olguların karşılaştırmalı olarak serebellum asimetrisinin stereolojik yöntemle cinsiyete göre değerlendirilmesini yapmıştır ve bu stereolojik yöntemin basit, ucuz, güvenilir ve tarafsız olduğu sonucuna varmıştır. Sönmez ve ark. (2010), MR görüntülerini kullanarak Cavalieri Prensibi ile beyin tümör hacmini hesaplanmıştır.

Geleneksel iki boyutlu (2-D) US, sıklıkla bir organın boyutunu değerlendirmek veya bir hastalık veya tedavi süreci boyunca organ boyutundaki değişiklikleri takip etmek için kullanılır. Hesaplamalar, belirgin bir geometrik şekle sahip olduğu farz edilen matematik modellere ve hacmi temsil eden belli ölçüm setlerine dayanır. Bu nedenle, bu ölçümler, standart görüntülerde izlenebilen nispeten düzenli konturlu anatomik ölçümler ile sınırlıdır (Schwartz, 1998). 2-D US görüntüleme çap ve doku alanları hakkında doğru ölçümler verir fakat hacim hakkında yetersizdir. Geçen on yıl içerisinde 2-D US ucuz, hızlı, non-iyonize ve

invaziv olmayan bir yöntem olduğu için klinik uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılmıştır, ancak teşhise yönelik üç boyutlu analiz ve görüntüleme klinisyenler sınırlamalarla karşılaşmışlardır (Nelson ve ark.,1998; Gee ve ark., 2003). Organ hacimlerinin ölçümü için üç boyutlu (3-D) US özellikle uygun bir yöntemdir. Küçük organlar US sondasının tek tarayıcısı ile tamamiyle incelenebilir. Sonuçların geleneksel 2-D US'lere göre daha kusursuz olduğu bildirilmektedir (Treece ve ark., 2001). 3-D US ile ölçülen bir hacim değeri daha önce BT veya MRG ile ölçülmüş hacim değeri ile hemen hemen aynıdır (Gilja ve ark., 1995). Bu pratik anlamda çok yararlı bir durumdur çünkü US daha ucuz, daha yaygın olarak kullanılan, hastaya daha az zarar veren bir yöntemdir. Ancak geniş ve kompleks organların ölçümü biraz zordur çünkü organı çevreleyebilmesi için çok sayıda tarayıcıya gerek vardır (Treece ve ark., 2001). Gilja ve ark.(1994), in vitro ortamda 3-D US'yi kullanarak abdominal organ hacmini ölçmüştür. Lee ve ark. (1996), 3-D US ile fetal akciğer hacmini ölçmüştür. Chang ve ark.(1997), fetal karaciğer hacminin ölçümünde 3-D US ile 2-D US'yi karşılaştıran bir çalışma yapmıştır ve 3-D US'nin 2-D US' ye göre daha doğru sonuçlar verdiğini bulmuştur. Hausken ve ark.(1998), yüksek kalorili yemeklerin insan karaciğer hacmine olan etkilerini 3-D US yöntemini kullanarak araştırmıştır. Hsieh ve ark. (2000), 3-D US ile fetal renal hacim ölçümü yapmıştır. Gadelha ve ark. (2006), yine 3-D US ile 25 normal fetusun amniotik sıvı hacmini ölçmüştür. Kurjak ve ark.(2007), 3-D ve dört boyutlu (4-D) US'yi kullanarak fetus yüzünün yapısal ve fonksiyonel incelemesini yapmıştır, yazara göre bu inceleme sonucunda elde edilen bilgiler diğer organ ve sistemlerdeki anomalilerin teşhisine yardımcı bilgiler olabilir.

MRG fetal anatomiye incelemede eskiden beri kullanılmaktadır (Mc Carthy ve ark., 1985; Powell ve ark., 1988). Hızlı MRG serilerinin gelişmesiyle in vivo olarak fetal organ hacimlerinin ölçümü mümkün hale gelmiştir (Baker ve ark., 1994, 1995). Qin ve ark. (1990), MRG kullanarak ratlarda in vivo olarak karaciğer hacmini hesaplamıştır. Anne ve ark. (1996), MRG ile fetal organ hacim hesabı yapmıştır. Bu çalışmada fetus, fetal beyin, fetal karaciğer ve fetal akciğer hacimleri ölçülmüştür. Gong ve ark. (1998), eko ile MRG yöntemini kullanarak fetal beyin hacmini hesaplamıştır. Polat ve ark. (2000), MRG ile obsesif kompulsif bozuklukta kaudat nukleus ve putamen hacimlerini ölçmüştür. Mahieu-Caputo ve ark. (2001), konjenital diyafram fıtığında MRG ile fetal akciğer hacmini ölçmüştür. Karstoft ve ark.(2007), MRG ile renal kortikal hacmi hesaplamıştır.

2.4 Stereoloji

Stereoloji, üç boyutlu yapıların iki boyutlu kesitlerinden elde edilen veriler ile onların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili bilgiler elde edilmesini sağlayan bilim dalıdır (www.stereoloji.org). Stereolojik yöntemler bir çok çalışmada uygulama alanı bulmuştur stereolojik bir yöntem olan Cavalieri Prensibi yaygın olarak beyin ve karaciğer gibi organların hacminin tahmininde kullanılmıştır.(Rosen-Harry,1990; Garcia-Fianana ve ark.,2003; Howard ve ark.,2003). Morfometrinin önemli konularından bir tanesi bir yapının veya organın yüzey alanı, hacim gibi değerlerinin hesaplanması, yapının içerisinde bulunan farklı bileşenlerin birbirlerine göre hacim, uzunluk, alan vb. değerlerinin bulunması ve bir yapıdaki toplam tanecik (hücre vb.) sayısının ortaya çıkarılması gibi çalışmalardır (Gundersen,1986). Biyolojik yapılara ilişkin bu tip sayısal verilerin elde edilmesinde kullanılabilecek birçok yöntem vardır. Bu yöntemler arasından en uygun ve güvenilir olanının seçilmesi de önemli bir sorundur. Önemli olan, herhangi bir niceliği hesaplar veya ölçerken, mümkün olduğunca gerçek değerden sistematik bir sapma göstermeyen sonuçlar elde edebileceğimiz bir yöntemi tercih etmektir (Gundersen ve Jensen,1987; West,1999). Bu nedenle stereolojik yöntemler, hem teorik olarak sağlam temellere dayanır, hem de pratik olarak basit olan uygulamaları ile yaygın biçimde tercih edilmektedirler (Coggeshall, 1999; Gundersen ve ark., 1999). Stereolojik yöntemler sistematik hatadan bağımsız sonuçlar elde edilen ve örnekleme sayısı arttırıldıkça gerçek değere daha fazla yaklaşılabilir tarafsız yöntemlerdir (West, 1988; Cruz-orive, 1997).

Stereolojik yöntemler ile histolojik kesitlerin mikroskop altında izlenebilen ya da bu kesitlerden değişik şekillerde elde edilen görüntülerinden o yapılar hakkında güvenilir veriler elde edilir. Bu yöntemlerle iki boyutlu görüntülerden yola çıkılarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşılabilmektedir (Weibel, 1969; Coggeshall,1999). Stereolojik yöntemler hem bilgisayar destekli stereolojik analiz sistemleriyle hem de basit araç gereçler sayesinde düşük maliyetlerle uygulanabilmektedir (Canan ve ark., 2004,2005). Stereolojik yöntemlerin temelini tarafsızlık ve etkinlik prensibi oluşturmaktadır (Roberts ve ark., 2000; Schinina ve ark., 2001). Tarafsızlık ve etkinlik prensibi ilave iş yükü ve zamana gereksinim olmaması ve elde edilen sonuçların istatistiksel anlamda gerçek değerden sistematik bir sapma göstermemesi açısından önemlidir (Odacı ve ark., 2005).

2.4.1 Stereolojinin temel özellikleri

- 1.Tarafsızlık
- 2.Etkinlik
- 3.Sistemik rastgele örnekleme (SRÖ)

2.4.1.1 Tarafsızlık

Tekrarlayan ölçümler ile gittikçe gerçek değere yaklaşan ve gerçek değerden istatistiksel olarak sistemik bir sapma göstermeyen ölçümleri belirten bir terimdir (Howard ve Reed.,1998). Ölçüm yönteminde eğer örnekleme işi karışlıyorsa doğru sonuçların elde edilebilmesi için uygulamanın tarafsız olması gerekir. Yöntem eğer teknik ön kabuller nedeniyle uygulama sırasında taraflılık gösteriyorsa ölçümler çoğu zaman gerçek değerden farklı olacaktır (Gundersen 1987; Howard ve Reed 1998;Canan ve ark.,2002).

Çoğunlukla klinik çalışmalarda hesaplanmaya çalışılan yapının gerçek değeri bilinmediği için elde edilen sonucun gerçek değerden ne kadar sapma gösterdiği de bilinmez. Araştırmacı sapmanın değerini bilmediği için tarafsız bir yöntem kullanılmadığında çoğu zaman çalışmanın sonunda yanlış biyolojik yorumlar ve sonuçlar ortaya çıkabilir (Gundersen,1987; Howard ve Reed 1998; West,1999).

2.4.1.2 Etkinlik

Bu terim kısa bir zaman dilimi içerisinde daha az değişkenlik gösteren verilerin elde edilebilmesini içerir. Stereolojide tarafsızlık ilkesi korunarak kısa sürede kaliteli ve çok iş yapmak önemlidir. Örneğin bir organın tümünü kesip kesitlerdeki hücrelerin tümünü saymak özellikle büyük organlar için imkansızdır (Howard ve Reed, 1998; Gundersen, 1987,1999). Bu şekilde yapılacak bir çalışmada işlem çok uzun süreceği için rutin olarak kullanılmaz. Bu yüzden ilgilenilen yapıdan alınan örnekler ile uygun bir yöntemle çok daha kısa sürede çalışma yapılabilir. Örnekleme üzerinden yapılan ölçümlerin sonuçları gerçek değerden belirli bir farklılık gösterecektir. Ancak örneklemin ölçüm sonuçları istatistiksel olarak kabul edilebilir değişkenlik sınırları içerisinde tutulduğunda elde edilen ölçüm değeri güvenilir bir sonuç olarak kabul edilir (Jorgen ve ark., 1981; Gundersen 1987; West,1999; Canan ve ark., 2002). Sonuç olarak stereolojik yöntemler tarafsız ve etkin yöntemlerdir (Howard ve Reed, 1998; Roberts ve ark., 2000).

2.4.1.3 Sistematik rastgele örnekleme (SRÖ)

Stereolojik yöntemlerin temelini “Sistematik Rastgele Örnekleme” (SRÖ) stratejisi oluşturmaktadır. Bu örnekleme biçiminin temel özelliği çalışılacak olan yapıdan örnekler almanın gerekli olduğu durumlarda, yapının her noktasının eşit örneklenme şansına sahip olmasını sağlamasıdır. Biyolojik yapılar, genellikle, içerdikleri ve araştırmacı için inceleme konusu olan bileşenlerine göre (hücre, çekirdek, vezikül vb.) çok büyük olduklarından, yapıdan elde edilen tüm kesitlerin çalışmaya dahil edilerek değerlendirilmesi, pratik olarak imkansızdır. Sözgelimi, insan neokorteksindeki toplam nöron sayısını tesbit etmeye yönelik bir çalışma için, çalışılacak beyinlerden alınacak onbinlerce histolojik kesit tek tek incelenemez. Bu durumda elde edilebilecek muhtemel örnekler (kesitler) arasından belli oranlarda bir seçim yapılması gerekecektir. Bu seçim yapılırken, seçilen örneklerin, söz konusu yapıyı en iyi biçimde temsil edebilmesi için, yapının her bir noktasının eşit örneklenme şansına sahip olması, istatistiksel bir zorunluluktur. Bu şartı sağlamak üzere, rastgele seçimler yapmak da, tam olarak sorunu çözememektedir. İşte SRÖ'nin önemi burada ortaya çıkar. SRÖ, önceden belirlenmiş sabit bir örnekleme aralığı boyunca, ilk aralık içinden rastgele bir noktadan başlanmak suretiyle, ilgilenilen yapının tamamının örneklenmesini içerir. Önceden belirlenen örnekleme aralığı, örneklemenin sistematik kısmını, ilk aralık içinde rastgele bir noktadan başlanması ise, örneklemenin rastgelelik özelliğini sağlar. 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 (Gundersen ve Jensen, 1987). Sistematik bir örnekleme serisinin, ilk sistematik aralıkta rastgele bir noktadan başlatılması ile elde edilen örnekleme biçimi biyolojik çalışmalar için bilinen en güvenilir örnekleme yöntemidir. Bu yöntem, adından da anlaşılacağı üzere, bir yapıdan hem sistematik, yani önceden belirlenen sabit bir aralıkla, hem de rastgele bir tarzda örnekleme yapılmasını mümkün kılar (Howard ve Reed, 1998).

2.4.2.Noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC)

Noktalı alan ölçüm cetveli (NAÖC) düzenli olarak sıralanmış (+) şeklindeki işaretlerden oluşur (şekil2.1) ve iki çizginin kesişmesi sonucu oluşan sıfır boyutlu noktayı tanımlar, yani NAÖC’de her çizginin kesiştiği yer nokta olarak tanımlanır. Bu noktaların her biri belli alana karşılık gelmektedir ve eşit aralıklarla dizilir. Üzerinde nokta sayımının yapılacağı görüntü veya izdüşümün hangi şekilde elde edildiğinden ziyade büyütme veya küçültme oranı önemlidir. Bu yöntem mikroskop görüntüsü, monitör, fotoğraf veya perdeye yansıtılmış bir

görüntü olabilir (Canan ve ark., 2002). Çalışmada cetvelin nokta aralığı da önemlidir. Nokta aralığını belirleyen ölçümü yapılacak görüntünün kenar girinti ve çıkıntılarıdır. Girinti ve çıkıntılar arttıkça nokta aralığı azalır. Nokta aralığını gereğinden fazla azaltmak iş yükünü arttırır (Dickson ve ark., 2003; Dickson, 2004). Uygun NAÖC belirlerken şekil 2.2' deki nomogram kullanılır.

2.4.3. Cavalieri yöntemi

Doğrudan hacim ölçümü yapabilmek için hacmi hesaplanacak biyolojik yapıların karaciğer ve dalak gibi çevre yapılardan ayırdedilebilen bir şekle sahip olması gerekir, en çok kullanılan yöntem ilgilenilen yapıyı içi su dolu dereceli bir silindir içine yerleştirerek artan su miktarını ölçmektir (Howard ve Reed.,1998; Cruz-Orive,1990). Ancak ilgilediğimiz yapılar, çoğu zaman çevre bileşenlerden ayırdedilemezler ve yapı üzerinden doğrudan bir ölçüm yapılması çoğu kez mümkün değildir. Bu durumda, ilk kez İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından XVII. yüzyılda ortaya konulmuş olan Cavalieri Prensibi olarak bilinen yöntem uygulanabilmektedir. Cavalieri Prensibi, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur (Gundersen,1987; Howard ve Reed, 1998). Cavalieri Prensibi ile kişisel taraflılıktan uzak ve kesinlik ifade eden sayısal değerlere ulaşılır. Bu sebepten dolayı ölçümler sonucunda elde edilen her veri son derece güvenilir ve tafrasızdır (Black,1999; Glaser ve ark., 2000). Cavalieri Prensibi'nin uygulama alanı her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda hacim değerinin önemli olduğu klinik uygulamalarda ilgilenilen yapının hacmini ölçmek için bu yöntemin sıklıkla kullanılmaya başlandığı görülmektedir (Diab ve ark., 1998; Özden ve ark., 2005)

2.4.3.1 Cavalieri yöntemi ile hacim hesaplanması

Küp prizma veya silindir gibi simetrik bir şekle sahip objelerin hacimleri aşağıdaki formül ile kolayca hesaplanır.

$$V=t \times a \quad (1)$$

Formüldeki (V) nesnenin hacmini, (t) nesnenin yüksekliğini ve (a) ise nesnenin taban alanını tanımlar.

Cavalieri düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayrılarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur (Gundersen ve Jensen 1987; Gundersen ve ark.,1988).

Cavalieri prensibi ile nesnenin hacmi hesaplanmak istendiğinde uyulması gereken bazı kurallar vardır. Öncelikle yapı eşit kalınlıkta ve paralel dilimler halinde baştan sona kesitlere ayrılır ve sistematik olarak eşit aralıklı kesitler alınacak şekilde kesme işlemine

devam edilmelidir. İlgilenilen objenin belli bir yönde kesitleri alınarak daima aynı tarafa bakan yüzeylerinde hacim hesabı yapılmalıdır. Elde edilen kesit görüntülerinin kesit yüzey alanları hesaplandıktan sonra her bir kesitin ya da dilimin hacmi toplanarak yapının tüm hacmi hesaplanır. Bu şekilde kesitler yardımı ile ilgilenilen nesnenin hacminin hesaplanması aşağıdaki formül ile ifade edilir.

$$\text{hesap1 } V = t x (a_1 + a_2 + \dots + a_n) \text{ cm}^3 \quad (2)$$

Formüldeki $(a_1 + a_2 + \dots + a_n)$ ifadesi, n sayıdaki dilimlerin ya da kesitlerin kesit yüzey alanlarını cm^2 cinsinden (t) ise n sayıdaki ardışık kesitlerin cm cinsinden kesit kalınlığını ifade eder (Odacı ve ark., 2005).

Bazı yarı otomatik makineler ya da özel yazılıma sahip görüntü analiz sistemleri görüntülerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarını hesaplayabilmektedirler (Odacı ve ark.,2003). Ancak, noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak yapılan ölçümlerin diğer planimetrik ölçümlerden daha kısa sürede ve daha güvenilir sonuçlar verdiği araştırmalar sonucunda ortaya konulmuştur. Noktalı alan ölçüm cetveli, eşit aralıkta noktaların dizilimi ile elde edilmiş şeffaf bir asetattır (Şekil 2.1). Bu asetat ilgilenilen yapının üzerine rastgele olarak atılır ve ilgilenilen yapıya isabet eden noktalar sayılarak alan hesaplanır. Noktaları temsil eden (+) şeklinde işaretler kullanılır. Nokta uzayda iki çizginin kesişmesi sonucunda elde edilen sıfır boyutlu bir sondadır. Bu nedenle noktalı alan ölçüm cetvelindeki (+) 'ların kollarının kesiştikleri köşe yüzey ölçüm hesaplaması amacıyla kullanılan noktadır. Araştırmacı sayıma başlamadan önce, hangi iki kolun kesiştiği noktayı kullanacağına karar verir ve çalışma boyunca o köşeyi sürekli nokta olarak kullanır. Noktalı alan ölçüm cetveli ilgilenilen görüntü üzerine rastgele olarak atıldıktan sonra ilgilenilen kesit yüzey alanı ile çakışan noktalar sayılır. Bu işlem her bir ardışık kesit için tekrarlanır ve elde edilen nokta sayısı aşağıdaki formülde yerine konularak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır.

$$\text{hesap2 } V = t x a/p x (P_1 + P_2 + \dots + P_n) \text{ cm}^3 \quad (3)$$

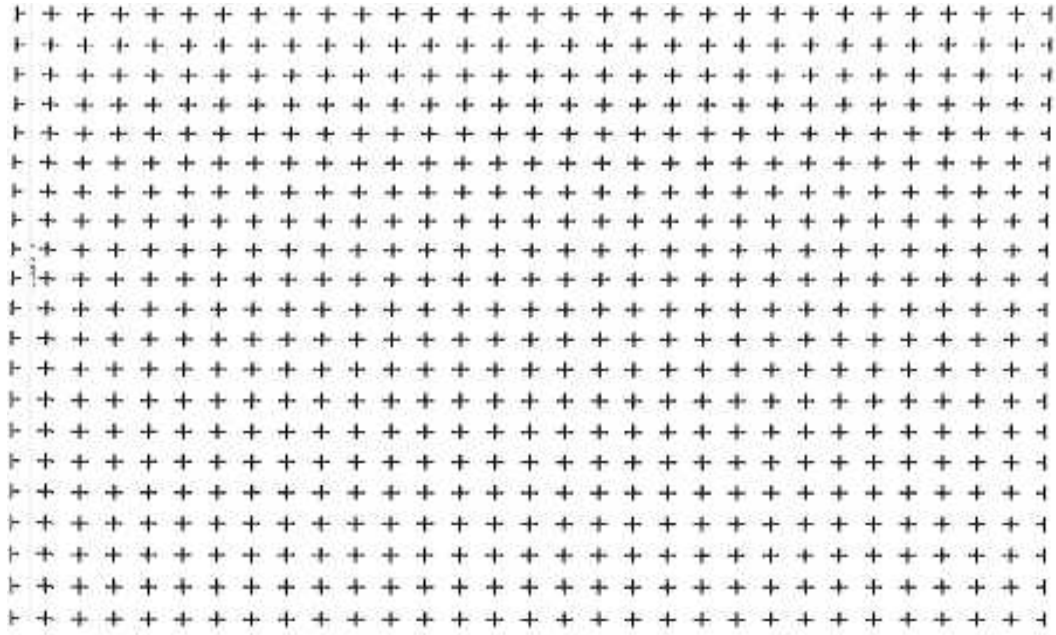
Formüldeki $(P_1 + P_2 + \dots + P_n)$ her bir kesit yüzey alanı için sayılan nokta miktarını, (a/p) noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın görüntüsünün küçültme ya da büyütme oranı yardımı ile elde edilen ve gerçekte temsil ettiği alanı ifade eder. Özetle, her bir noktanın temsil ettiği alanın eldeki toplam nokta sayısı ile ve kesitlerin ortalama kalınlığı ile çarpımı sonucunda ilgilenilen nesnenin hacmi hesaplanmış olur. Ayrıca, her bir kesitin kesit

yüzey alanı (a_i) bu formülden çıkarılan diğer bir formül ile yani ($a/p \times P_i$) ile hesaplanabilir. Formüldeki alt indis 2, (hesap2 V) kesit alma ve nokta sayımı olmak üzere iki aşamada sonuca ulaşıldığını ifade eder. Dolayısıyla araştırmacı bir görüntü üzerine Şekil 2.1'deki noktalı alan ölçüm cetvelini attığında ilgilendiği yapının gerçek hacmini elde etmek için aynı zamanda büyütme ya da küçültme oranlarını da hesaplamak zorundadır. Bu nedenle, aradaki basamağı basitleştirmek amacıyla formül yeniden şekillendirilmiştir.

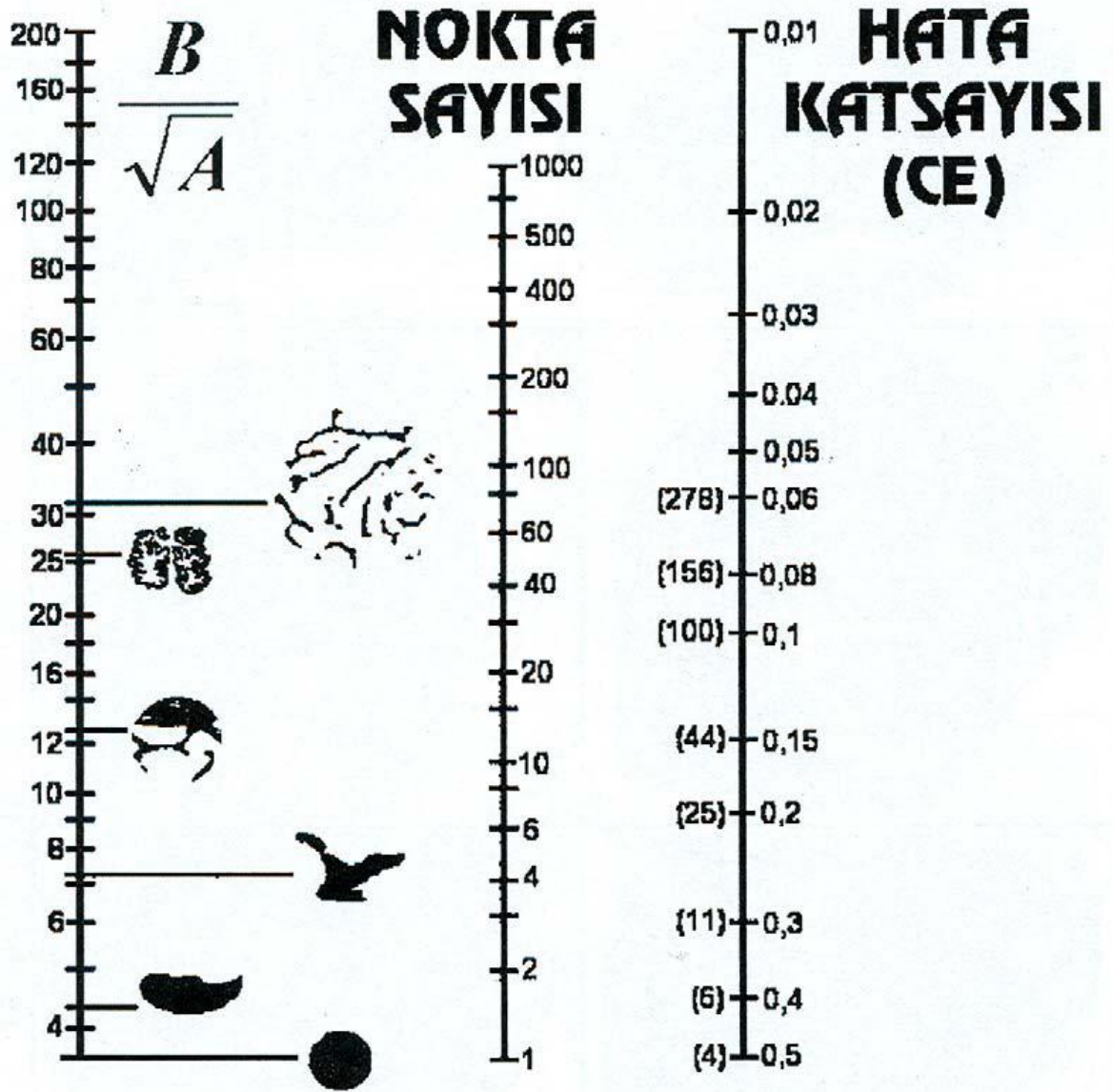
$$V = t \times [((SU) \times d)/SL]^2 \times \Sigma P \quad (4)$$

Formüldeki (t) ortalama kesit kalınlığını, (SU) görüntü büyütmesini gösteren skalanın temsil ettiği uzunluğu, (d) noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki mesafeyi, (SL) görüntüdeki skalanın cetvel ya da kumpas ile ölçülen uzunluğunu, (ΣP) ise ilgilenilen yapının kesit yüzey alanları üzerine düşen toplam nokta sayısını ifade etmektedir (Gundersen ve ark.,1988; Cruz-Orive ve ark.,1990; Royet,1991; Nyengaard,1999; Odacı ve ark.,2003).

NAÖC kullanılarak yapılacak kesit yüzey alanı hesaplamalarında, bir diğer önemli konu cetvelin nokta aralığıdır (Dickson ve ark., 2003; Dickson, 2004). NAÖC nokta aralığını belirlerken ilgilenilen kesit izdüşümünün kenarlarının girintili ve çıkıntılı oluşu dikkate alınır. Karmaşık bir yapılanma gösteren kesit görüntüleri için sık noktalı cetveller uygundur. Düzgün kenarlı ve daha düz kenarlara sahip kesit görüntüleri için ise, seyrek noktalı bir NAÖC kullanılmalıdır. Nokta sıklığını gereğinden fazla artırmak, daha hassas hesaplamalar yapılmasını sağlasa bile, getirdiği iş yükü katlanarak artar ve elde edilen sonuçlarda hata katsayısı bakımından önemsiz bir kazanım sağlanır. Stereolojik yöntemlerdeki etkinlik prensibi uyarınca, kabul edilebilir hata katsayısı sınırları içinde kalmak şartıyla, mümkün olan en fazla nokta aralığına sahip NAÖC kullanılmalıdır. Çalışılan kesite uygun bir NAÖC belirlerken, Gundersen ve Jensen (1987) tarafından önerilen Şekil 2.2'deki nomogram kullanılabilir. Bu nomogramın önerdiği nokta sıklığından daha fazla nokta sayılması gerektiğini ifade eden araştırmacılar bulunmasına rağmen, bu nomogram çalışmanın ilk kısmında yaklaşık bir nokta aralığı belirlemeye yönelik kullanılacağından, elde edilen sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkisi olmayacaktır. Nokta sayım yöntemi ile hacim ve yüzey alanı hesaplamalarında, hesaplamanın doğruluğunu artırmak için, sıklıkla kullanılan yöntem, her bir kesit görüntüsü için görüntü üzerine NAÖC rastgele olarak üç defa veya daha fazla atılarak bir kesit için yapılan tüm sayımların ortalamasını almaktır (Canan ve ark., 2002).



Şekil 2.1: Noktalı alan ölçüm cetveli



Şekil 2.2: Nokta sayısını belirlemek üzere tasarlanmış bir nomogram

(İki boyutlu bir kesit görüntüsü üzerinde bir sistematik kare ölçüm cetveli kullanıldığında verilen bir hata katsayısı için gerekli olan profilin tüm şekli ve kompleksliği (B/\sqrt{A}) ile ifade edilir. Burada B toplam sınır uzunluğu, A ise profilin toplam alanıdır. HK (CE) ve (B/\sqrt{A}) değerleri bir doğru ile birleştirdiğinde sayılması gereken nokta miktarı ortadaki eksenden okunabilir.)(www.stereoloji.org).

2.4.3.2 Hata Katsayısı Hesaplaması

Cavalieri prensibinde araştırmacı NAÖC'nin nokta aralığını ve kesit aralığının dolayısıyla elde edilen kesit sayısının yeterli olup olmadığının değerlendirilmesini hata katsayısı (HK) ile kontrol eder. HK, %10 ve daha altında elde ediliyorsa yapılan işlemlerin doğru olduğu kararına varılır. Aksi durumlarda uygun HK elde edilene kadar kesit sayısı ya da nokta sıklığı değiştirilir (Odacı ve ark.,2005).Gundersen ve Jensen (1987) Cavalieri yöntemi için bir HK hesaplama formülü geliştirmiştir. Bu yöntemeye göre HK hesaplaması aşağıda belirtilen üç adım ile gerçekeştirilir;

- 1.Karmaşıklık değerinin bulunması
- 2.Toplam alan değerkenliği
- 3.Toplam nokta sayısının toplam değerkenliği

2.4.3.2.1 Karmaşıklık (Noise) Değerinin Bulunması

Karmaşıklık, kesitlere veya dilimlere ayrılmış olan yüzey alanlarının karmaşıklık değerini yansıtır. Bu değer aşağıdaki formül kullanılarak yapılır.

$$\text{Karmaşıklık}(K) = 0,0724 \times (b / \sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

Formüldeki n, kesit sayısını; $\sum P$, tüm kesitlerde sayılan toplam nokta sayısını göstermektedir, (B/\sqrt{A}) ise, kesit görüntülerinde ortaya çıkan izdüşüm şeklinin sınırlarının girinti ve çıkıntılarının derecesini gösteren bir ölçüdür. Bu ölçü, kesit izdüşümlerinde ortaya çıkan kenar uzunluğunun, yüzey alanının kareköküne bölünmesi ile elde edilir. Pratikte, bu hesaplamayı yapmak yerine ilgilenilen yapının kesit yüzey alanı görüntüsü, şekil 2.2'deki şekillerden hangisine uyuyorsa yaklaşık o birim şekil yardımı ile belirlenebilir.

2.4.3.2.2 Toplam alan değerkenliği, (Var_{SRÖ})

Hacmi hesaplanacak olan yapıdan belli yönelimde kesitler alınması sonucu, kesitler arasında ortaya çıkan alanlar arasındaki değerimi ifade eder. Bu basamaktaki işlem aşağıdaki formül yardımıyla elde edilir ve elde edilen değer sonraki basamaklarda kullanılır.

$$VarSRÖ (\sum_i^n a) = [((3 \times (\sum P_i^2 - K)) - (4 \times (\sum P_i \times P_{i+1}))) + (\sum P_i \times P_{i+2}) / 12]$$

Formüldeki $VarSRÖ (\sum_i^n a)$, sayıdaki kesitte ortaya çıkan toplam alan değişkenliğini ifade eder. $\sum P_i^2$, i numaralı kesitte sayılan noktanın karesini ifade eder.

$\sum P_i \times P_{i+1}$, i numaralı kesitte sayılan nokta sayıları ile kendilerinden bir sonraki kesitte sayılan nokta sayılarının çarpımlarının toplamını ifade eder. $\sum P_i \times P_{i+2}$ ise i numaralı kesitte sayılan nokta sayılarının kendilerinden iki kesit sonra gelen kesitte sayılan nokta sayılarının çarpılması sonucu elde edilen sayıdır. Bu formül çizelge 2.1 yardımı ile aşağıdaki gibi basitleştirilir.

$$VarSRÖ (\sum_i^n a) = [((3 \times (A - K)) - (4 \times B)) + C / 12]$$

Bu basamakta elde edilen rakam değeri hacim ölçümü için gerekli olan kesit sayısının yeterli olup olmadığını konusunda fikir verir.

2.4.3.2.3. Toplam nokta sayısının toplam değişkenliği (varyans)

Hata katsayısı hesaplamasının son basamağında önce toplam varyans elde edilir, sonra da hata katsayısı bulunur.

$$TD = K + Var_{srö}$$

$$HK(\sum P) = \frac{\sqrt{TD}}{\sum P}$$

$\sum P$ (toplam nokta sayısı), TD (toplam değişkenlik), K (Karmaşıklık)

Elde edilen HK değeri hesaplamasının son verisidir ve % 10' dan küçük olmalıdır. Büyük olması durumunda, kesit sayısı ya da noktali alan ölçüm cetvelindeki nokta sıklığı değiştirilir ve hedeflenen HK değerine ulaşılır (www.stereoloji.org).

Çizelge 2.1: Hata katsayısı hesaplamasının bir basamağı olan toplam alan değişkenliği varyansını hesaplamak için kullanılan tablo. (Bu tabloda i ; kesit numarasını, P_i ; i numaralı kesitte sayılan nokta sayısını, $P_i \times P_i$; i numaralı kesitteki toplam nokta sayısının karesini, $P_i \times P_{i+1}$; i numaralı kesit ile bir sonraki kesitteki toplam nokta sayılarının çarpımını, $P_i \times P_{i+2}$; i numaralı kesit ile iki sonraki kesitte sayılan toplam nokta sayılarının çarpımını, ΣP , A, B, C ise ilgili sütunlardaki sayıların toplamını ifade etmektedir) (www.stereoloji.org)

Kesit No (i)	P_i	$P_i \times P_i$	$P_i \times P_{i+1}$	$P_i \times P_{i+2}$
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Toplam	$\Sigma P =$	A =	B =	C =

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, insan çiğneme kaslarının embriyolojik gelişimini stereolojik yöntemlerle incelemek için 11 insan embriyo ve fetusunun histolojik kesitleri kullanıldı. Bu kesitler için Department of Oral Surgery, John Radcliffe Hospital, Oxford ve Department of Human Anatomy University of Oxford, Oxford, İngiltere'deki embriyolojik kesit koleksiyonundan yararlanıldı. Oxford Üniversitesi İnsan Anatomisi Bölümünden ve Dr Rayne'nin özel koleksiyonu taranarak incelenen normal gelişime sahip insan embriyo ve fetuslarına ait histolojik kesitler projeksiyon makinası ve mikroskop kullanılarak 30 kat büyültme ile kağıt üzerine Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller tarafından aktarılmıştır. Bu çalışmada kullanılan stereolojik yöntem için seçilen kesit kalınlıkları tablo 3.1'de gösterildi. Prof Dr. Melahat Öğütçen Toller tarafından histolojik ve üç boyutlu çalışmalar yapıldıktan sonra (Toller ve Juniper, 1993, 1994; Toller, 1995; Toller ve Keskin 2000; Toller ve Muğlalı, 2001) hacim ölçümü için stereolojik yöntem seçilmiştir. Bu çalışmada koronal ve transvers kesitler kullanılmıştır. Genel değerlendirme için Erlich hematoksilin ve eozin (HE), erken myofibrilleri görüntülemek için Heidenhain demir hematoksilin, baş iskeleti ve kas tutunmalarını görüntülemek için Masson trikrom boyamaları kullanılmıştır. İncelenen embriyo ve fetusların başın en tepe noktasıyla kuyruk sokumu arasındaki mesafesi (CRL) 16 mm ile 105mm arasında değişmektedir. Döllenme yaşı CRL esas alınarak Patten'in tablosundan yararlanılarak belirlenmiştir (Patten 1953) (çizelge 3.1).

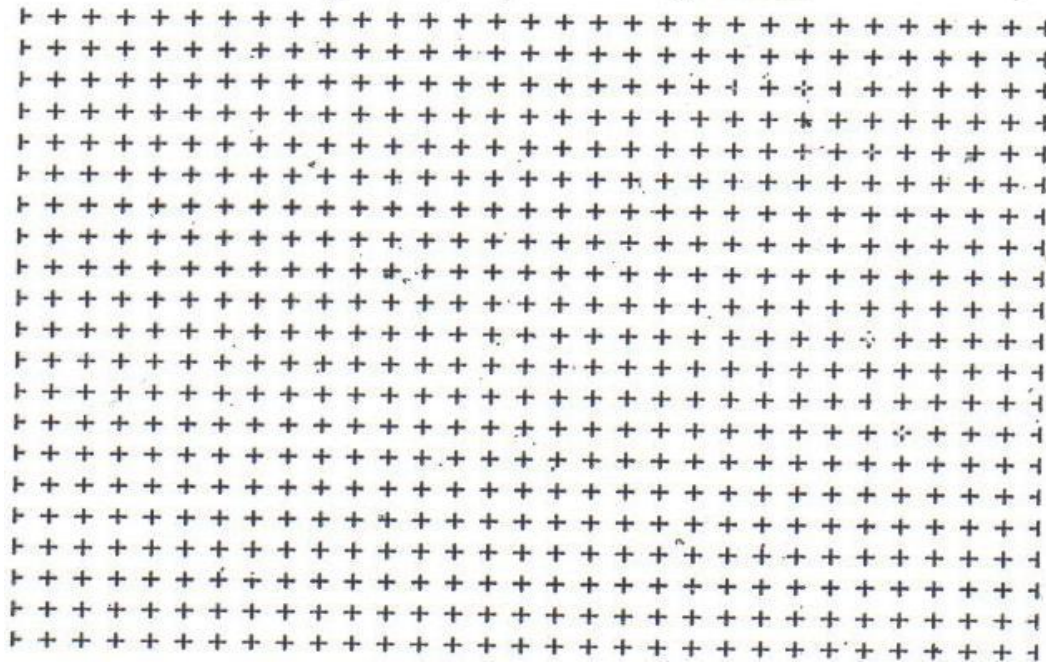
Çizelge 3.1: Çalışmada kullanılan embriyo ve fetuslar

Döllenme Yaşı (hafta)	Baş- kuyruk Sokumu Uzunluğu (CRL) mm	Kesit Kalınlığı μm	Kesit Düzlemi	Boyama Yöntemi
6-7	16	10	Koronal	Hematoksilen ve Eozin
7	20	50	Transvers	Hematoksilen ve Eozin
7-8	23	50	Koronal	Hematoksilen ve Eozin
7-8	25	50	Transvers	Hematoksilen ve Eozin
8	27	50	Koronal	Mallory trikrom Heidenhain demir hematoksilen
8	29	50	Koronal	Mallory trikrom Heidenhain demir hematoksilen
8-9	34,5	50	Koronal	Masson trikrom
10	47	50	Transvers	Hematoksilen ve Eozin
10	48	50	Koronal	Mallory trikrom Heidenhain demir hematoksilen
11-12	71	50	Koronal	Mallory trikrom Heidenhain demir hematoksilen
14	105	50	Koronal	Masson trikrom

3.1. Noktalı alan ölçüm cetveli ile alan ölçümü

Embriyoların yaşı büyüdükçe, kas hacimleri de arttığı için embriyolar için farklı nokta aralığına sahip NAÖC'ler Microsoft Office Word yardımıyla hazırlandı ve daha sonra asetata basıldı. Biz bu çalışmada nokta aralığı (d) 1mm, 2mm, 2.5mm, 3mm, 4mm ve 4.5mm olan 6 adet cetvel kullandık.

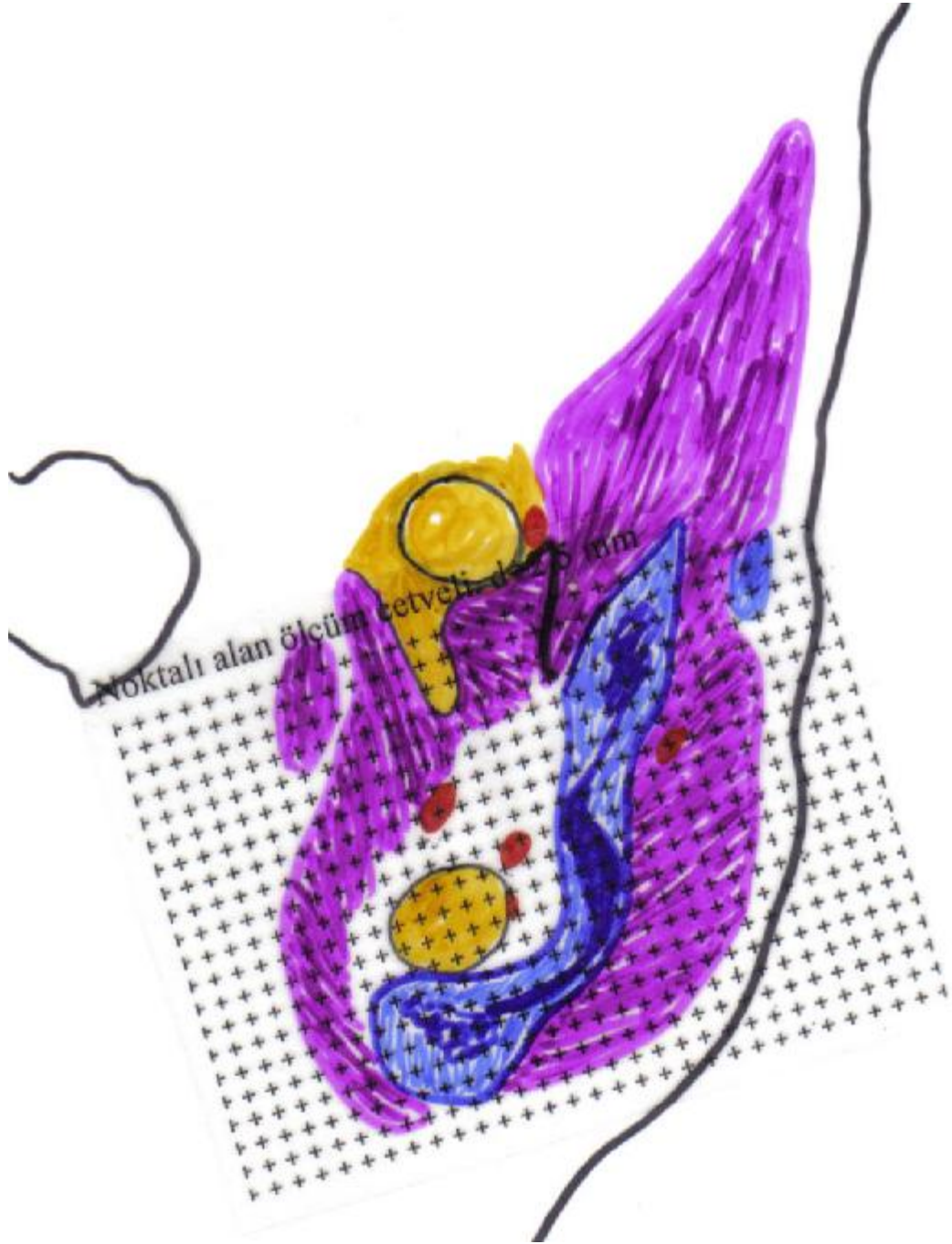
Noktalı alan ölçüm cetveli. d=2,5 mm



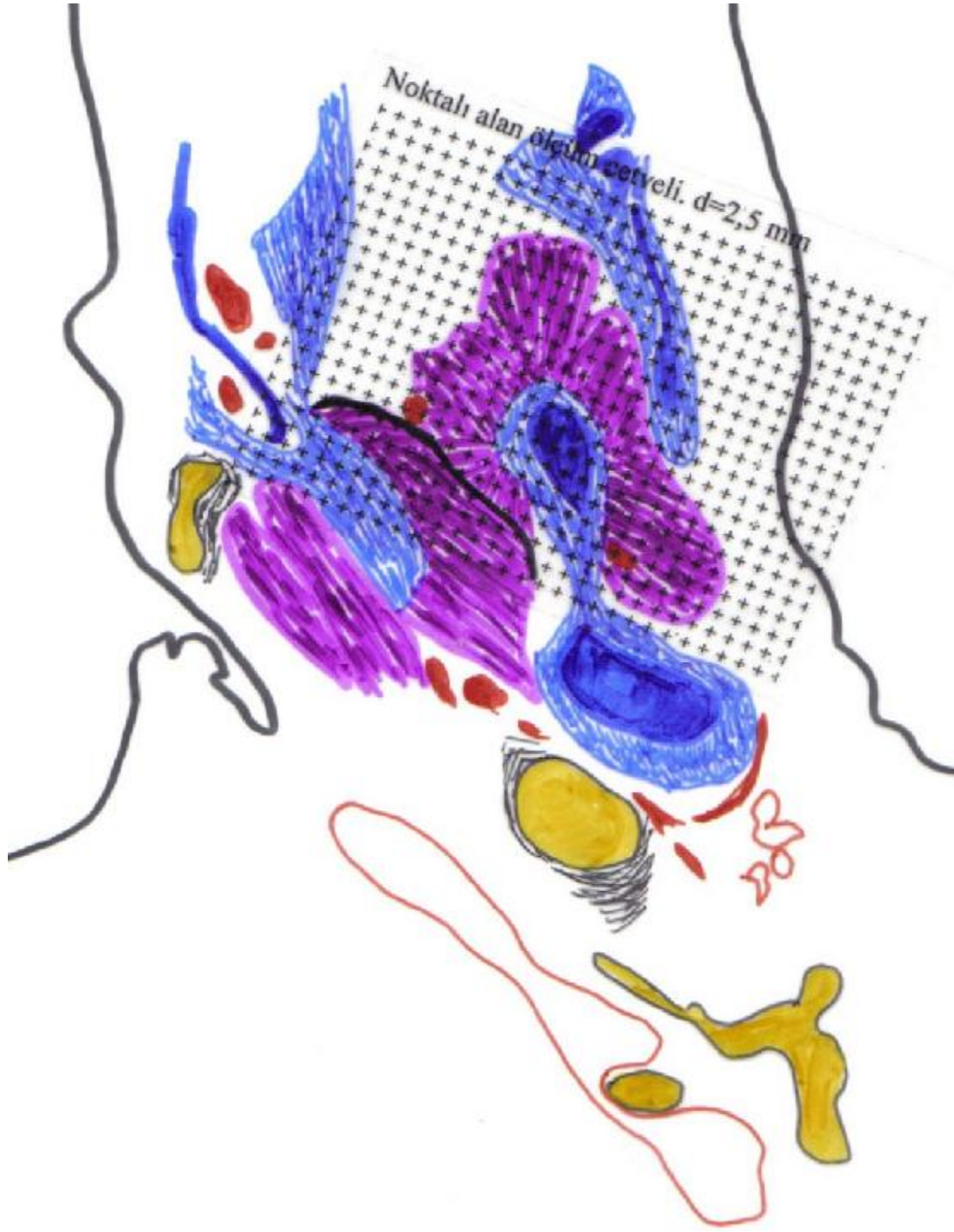
Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan nokta aralığı 2.5 mm olan cetvel

3.2 Sayım Yönetimi

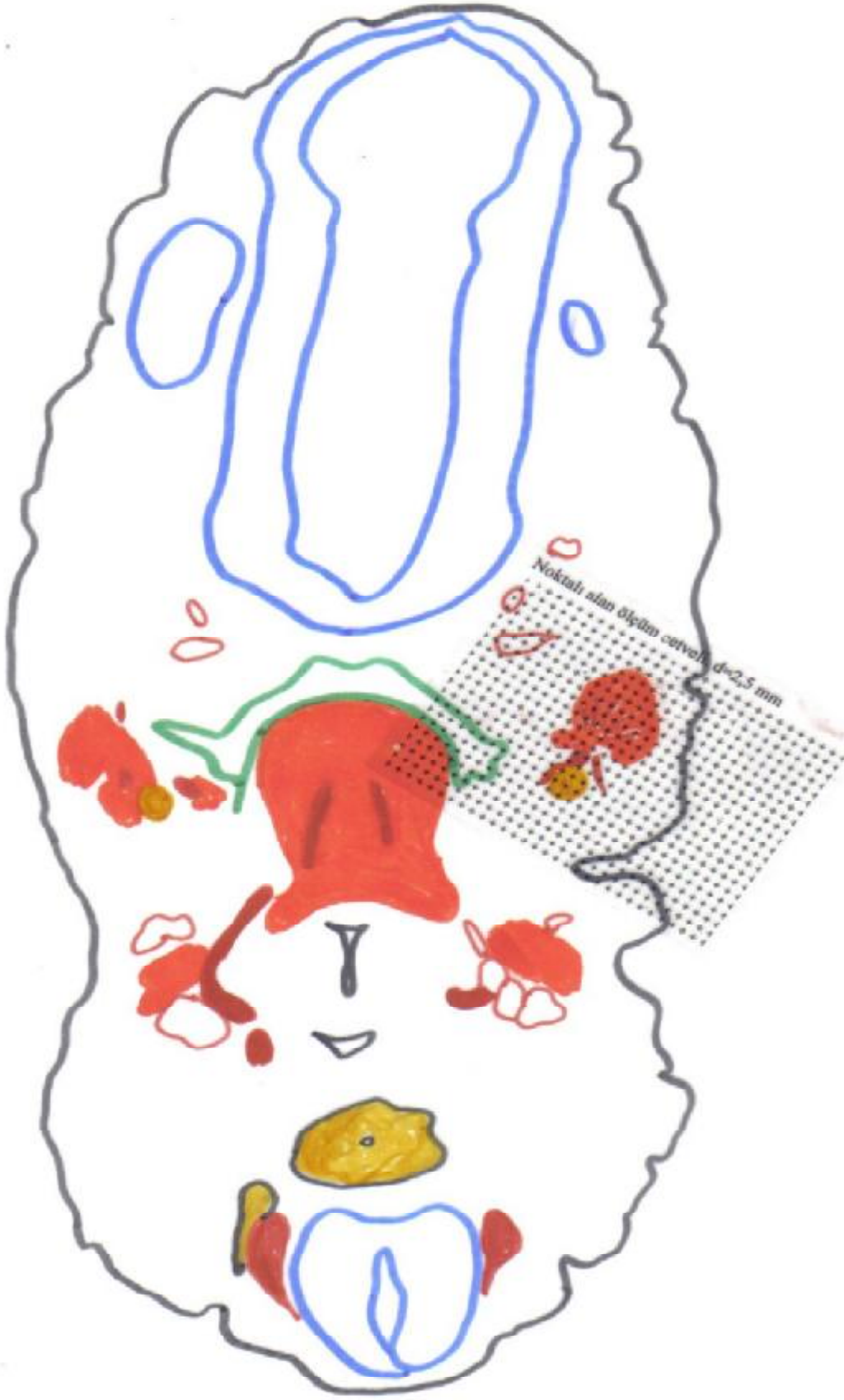
Sayımda kullanılan ölçüm cetvelleri, 30 kat büyütmeyle kağıtlar üzerine çizilen görüntüler üzerine rastgele yerleştirildi ve şekil 3.2, şekil 3.3 ve şekil 3.4'teki gibi görüntüler üzerine düşen noktalar sayıldı. Sayımlar yapılırken NAÖC'de yer alan ve noktayı temsil eden (+) işaretinin sağ üst köşesi referans alındı ve görüntü sınırları içine isabet eden noktalar sayıldı. Güvenirliliği arttırmak için her bir görüntü için nokta sayımı üç kez yapıp ortalaması alındı.



Şekil 3.2: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü



Şekil 3.3: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü



Şekil 3.4: NAÖC'nin çizim üzerine rastgele atılmış görüntüsü

Hata katsayısı formüller yardımıyla hesaplanarak 0.05 olarak belirlendi ve şekil 2.2'deki nomograma göre hata katsayılarında kullanılan B/\sqrt{A} değeri 5 olarak belirlendi. Sayımlar sonucu elde edilen sayısal veriler Microsoft Office Excell 97-2003 yazılımında hazırlanmış tablolara girildi. Otuz kat büyültme oranı için SU/SL değeri 1/30 olarak alınarak hesaba katıldı ve kasların hacim ölçümüyle ilgili tüm hesaplamalar hızlı bir şekilde yapıldı (EK-1).

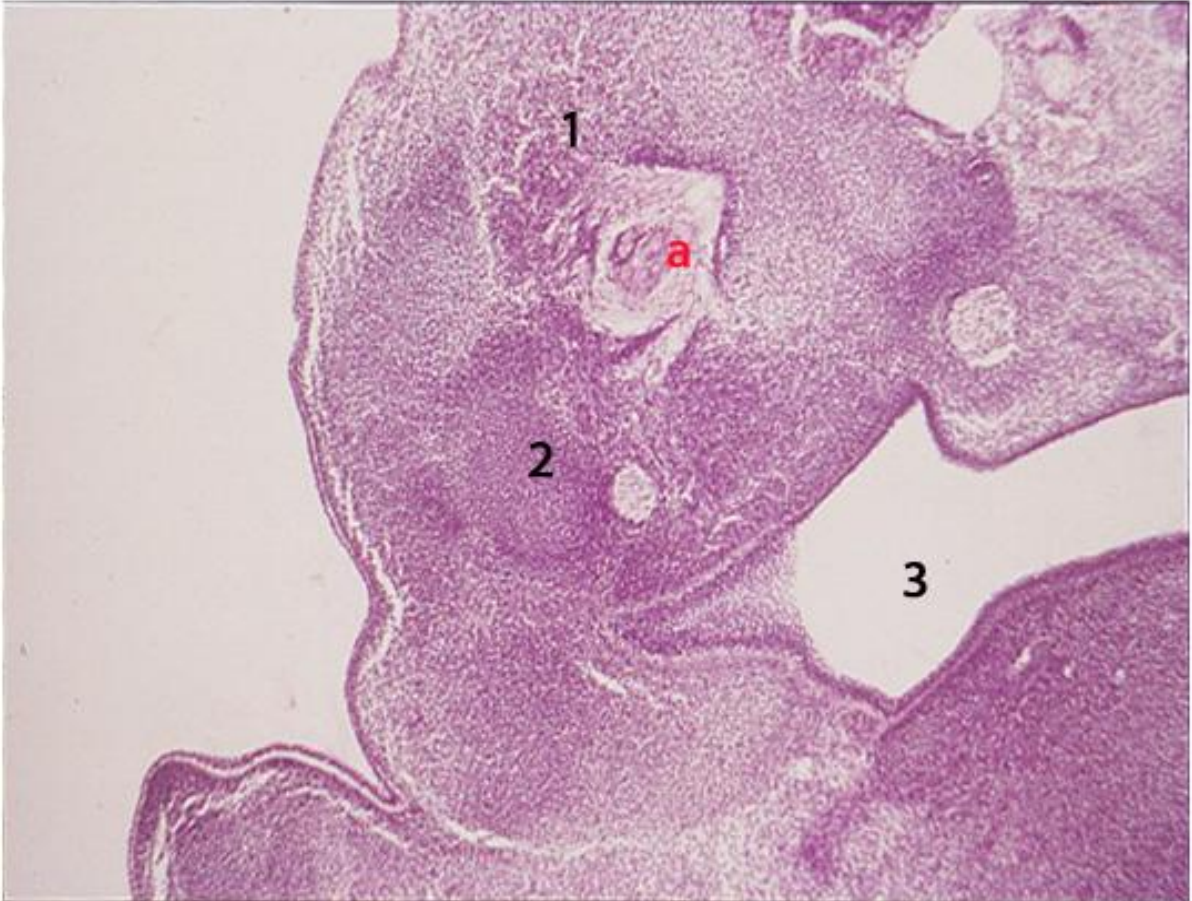
4. BULGULAR

4.1 Kesitlerin analizi

6-7 haftalık embriyo

16 mm CRL olan 6-7 haftalık embriyonun koronal kesitleri üzerinde yapılan incelemede; ilk kas taslağı bu safhada izlenmiştir. Bu kas taslağının ilkel ağız boşluğunun dış tarafında ve Meckel kıkırdağının kranial ucuna yakın yer aldığı ve trigeminal gangliondan çıkan mandibuler sinirin kas taslağına doğru dal verdiği gözlenmiştir (şekil 4.1.1, 4.1.2) .

Bu kas taslağı üzerinde, stereolojik yöntem ile yapılan ölçüm sonucu, kas taslağının hacmi $0,02\text{mm}^3$ bulunmuştur.



Şekil 4.1.1: 6-7 haftalık embriyonun koronal kesiti; **1**,temporal kas taslağı **2**,Meckel kıkırdağın taslağı **3**,ilkel ağız boşluğu **a**, trigeminal sinirin mandibular dalı (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.2: Şekil 4.1.1' deki 6-7 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,dil **2**,ilkel ağız boşluğu **3**,temporal kas primordiyumu **4**, Meckel kıkırdağı **a**, n.mandibularis **b**, n.hypoglossus

7 haftalık embriyo

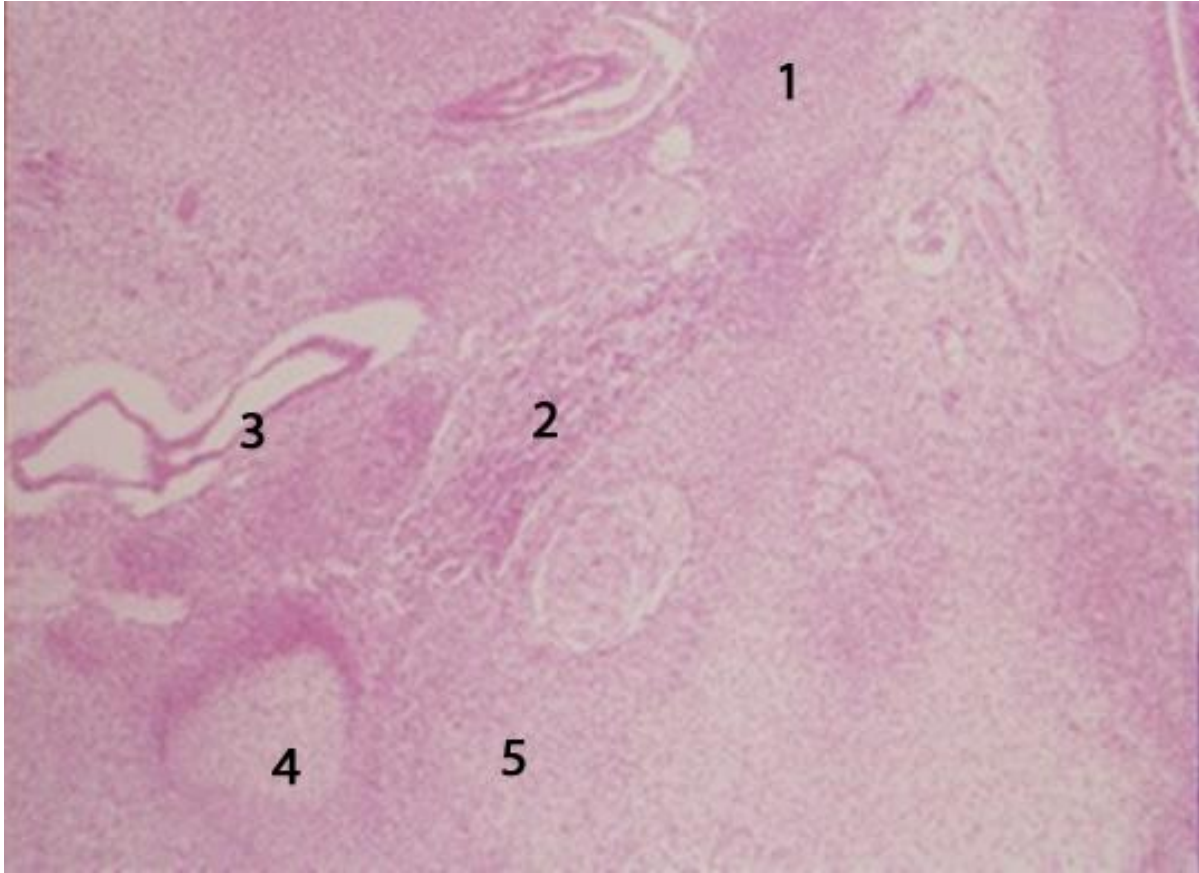
20 mm CRL olan 7 haftalık embriyonun transvers kesitlerinin incelenmesinde; kas taslağının temporal kasa dönüşüp medial tarafından lateral pterygoid kasın belirdiği gözlemlendi.

Lateral pterygoid kasın sfenoid kemiğin ala temporalisinin mezenşimi ile proc.condylaris mezenşimi arasında uzandığı ve Meckel kıkırdağının medialinde yer aldığı gözlemlendi (şekil 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5).

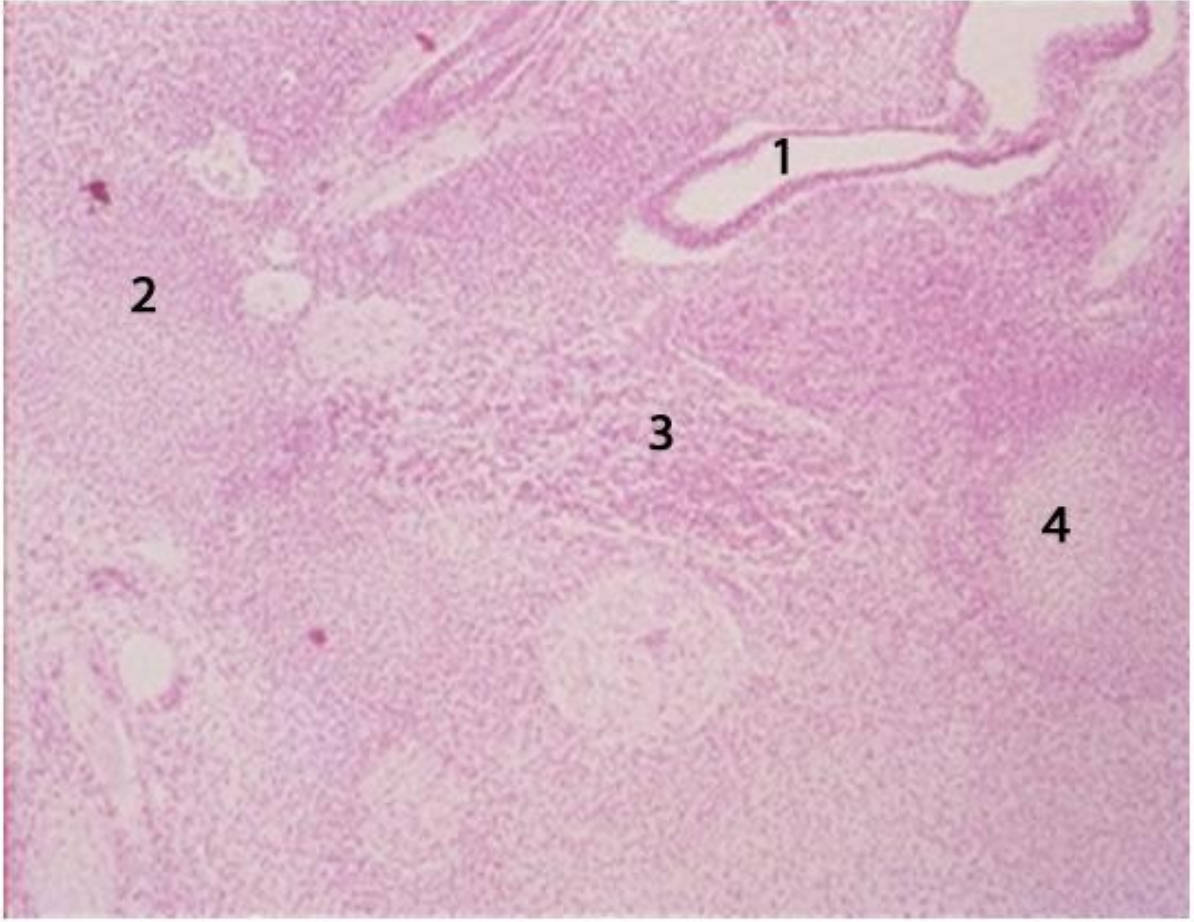
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $0,47\text{mm}^3$

lateral pterygoid kas hacmi: $0,18\text{mm}^3$ 'dür.



Şekil 4.1.3: 7 haftalık embriyonun transvers kesiti; **1**, proc.condylaris mezenşimi **2**, m.pterygoideus lateralis **3**, tuba auditiva **4**, ala temporalis **5**,m.temporalis (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.4: 7 haftalık embriyonun transvers kesiti; **1**,tuba auditiva **2**, proc.condylaris mezenşimi **3**, m.pterygoideus lateralis **4**, sfenoidin ala temporalisi (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.5: Şekil 4.1.3 ve 4.1.4'deki 7 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi; **1**, m.temporalis **2**, m.pterygoideus lateralis **3**, sfenoidin ala temporalisi **4**, tuba auditiva **a**, n.mandibularis

7-8 haftalık embriyo

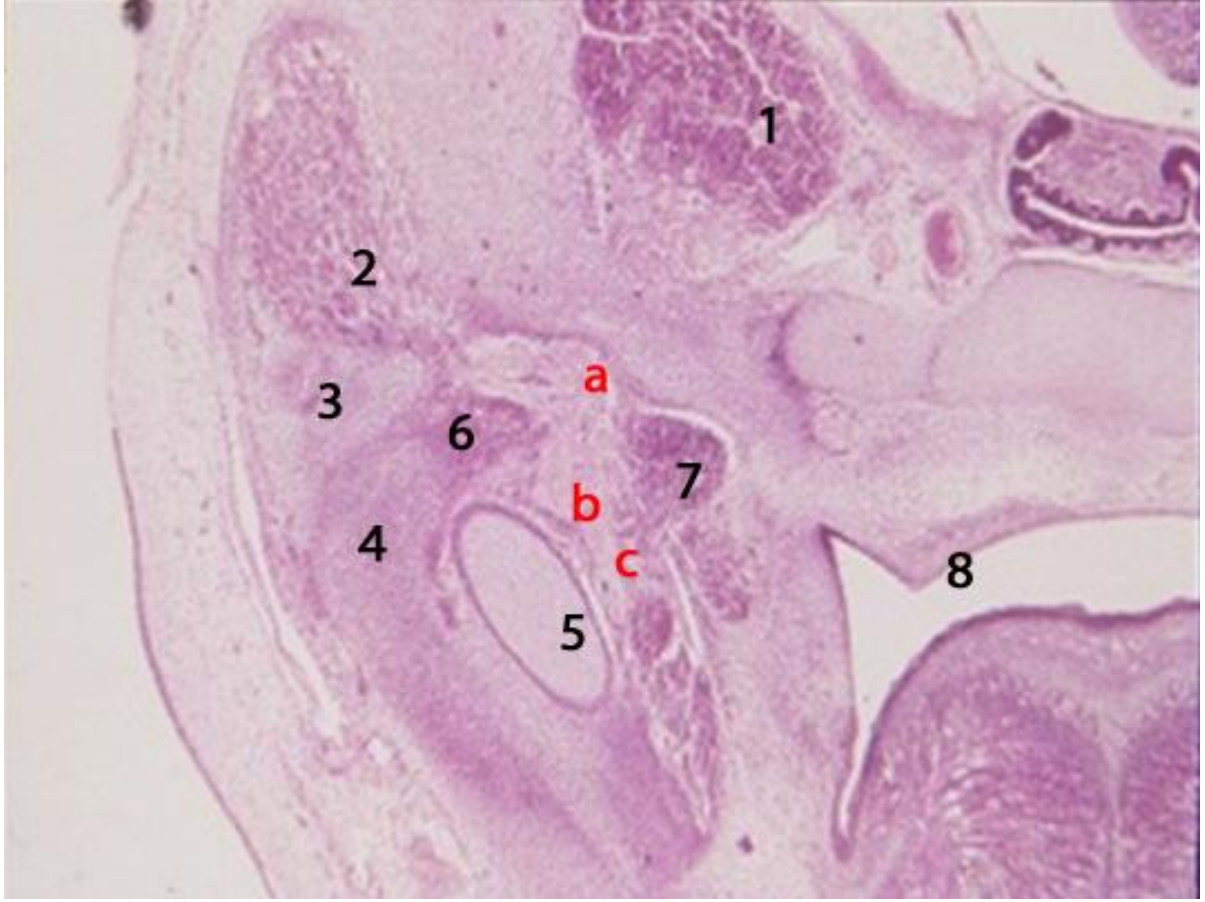
23 mm CRL olan, 7-8 haftalık embriyonun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** yeni oluşmuş olan temporal kemiğin öncü mezenşiminin üst ve dış kısmında yer aldığı, altta medialde lateral pterygoid kas ile komşu olduğu, ve proc. coronoideusa medial, lateral, kranial olmak üzere üç kısımda tutunduğu gözlenmiştir. **Lateral pterygoid kasın** sfenoid mezenşiminin ala temporalisinden başlayıp proc. condylarisin mezenşimine uzandığı ve temporal kas ile yakın ilişkide olduğu gözlenmiştir. **Medial pterygoid** kasa ait kas taslağı ilk defa bu safhada izlenmiştir. Bu kas taslağının sfenoid mezenşiminin ala temporalisinden başladığı ve Meckel kıkırdağının iç tarafında sonlandığı gözlenmiştir (şekil 4.1.6, 4.1.7, 4.1.8).

Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

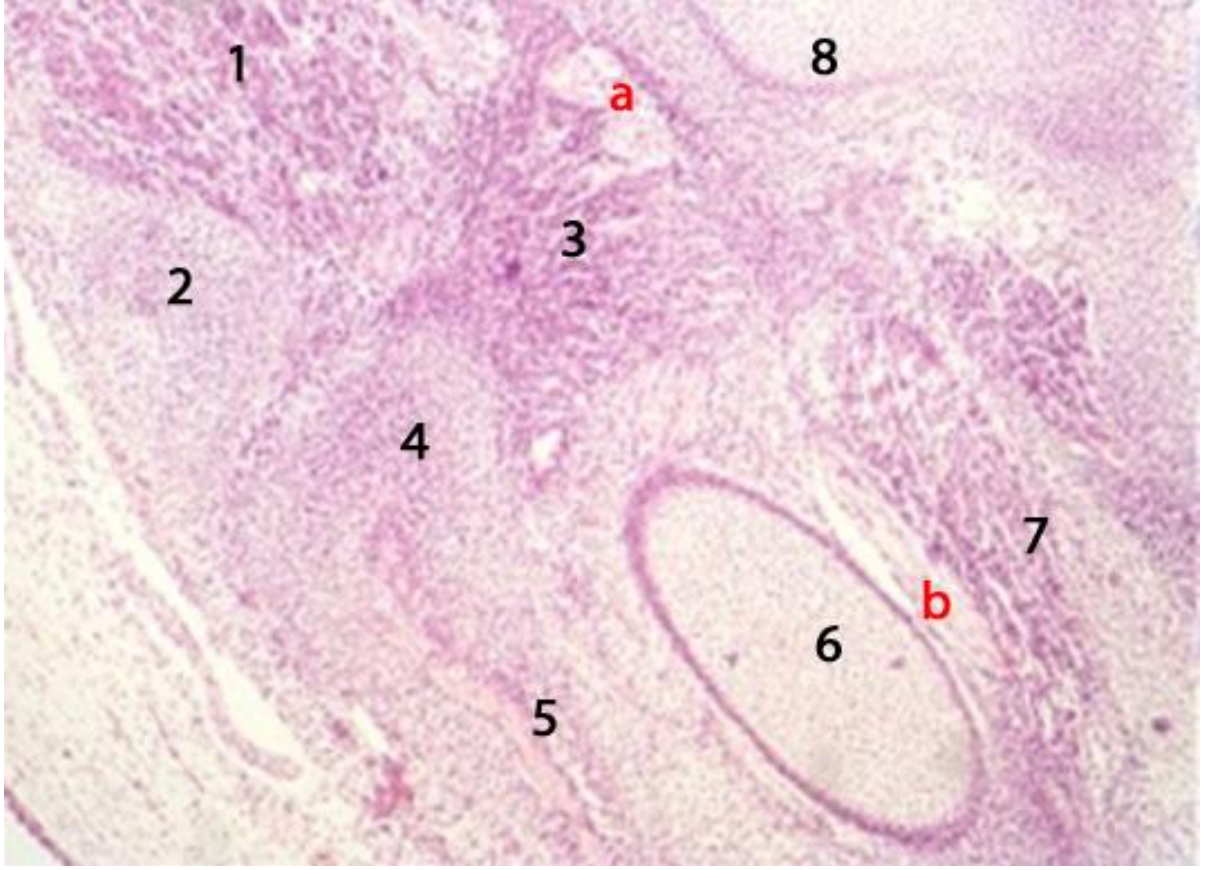
temporal kas hacm: $0,24\text{mm}^3$

lateral pterygoid kas hacmi: $0,02\text{mm}^3$

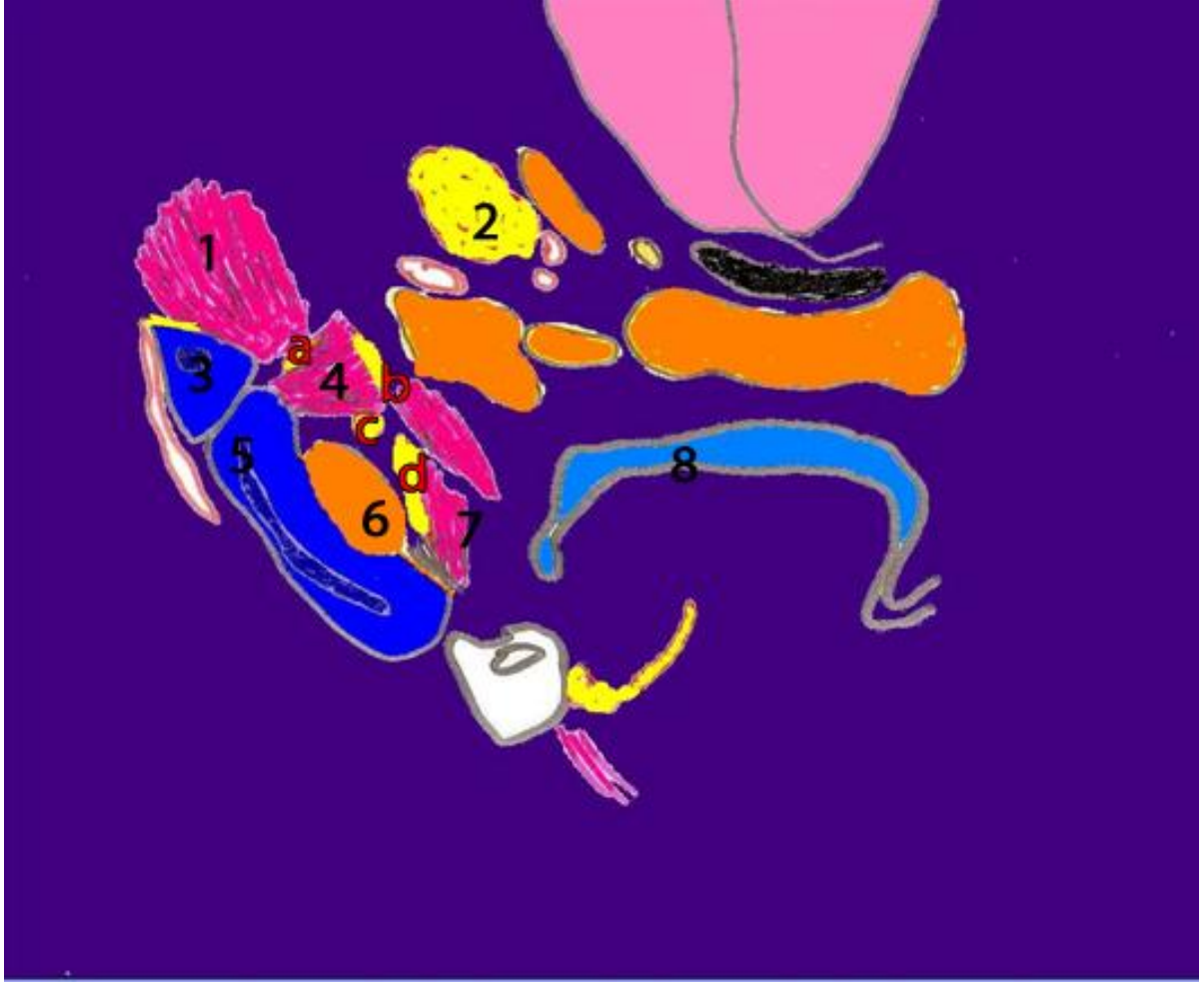
medial pterygoid kas hacmi: $0,07\text{mm}^3$ 'dür.



Şekil 4.1.6: 7-8 haftalık embriyonun koronal kesiti; 1, ganglion trigeminale 2, m.temporalis 3,temporal mezenşim 4, proc. condylaris mezenşimi 5, Meckel kıkırdağı 6, m.pterygoideus lateralis 7, m.pterygoideus medialis 8, ağız boşluğu a, n.buccalis b, n.alveolaris inferior c,n.lingualis (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.7: 7-8 haftalık embriyonun koronal kesiti;1, m.temporalis 2,temporal mezenşim 3, m.pterygoideus lateralis 4, proc. condylaris 5, ramus mandibularis 6, Meckel kıkırdağı 7, m.pterygoideus medialis 8, sfenoidin ala temporalisi a, n.buccalis b,n.lingualis (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.8: şekil 4.1.6 ve 4.1.7'deki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi;1,m.temporalis 2, ganglion trigeminale 3, temporal mezenşim 4, m.pterygoideus lateralis 5, proc.condylaris mezenşimi 6, Meckel kıkırdağı 7,m.pterygoideus medialis 8, ağız boşluğu a,n.massetericus b,n.buccalis c,n.alveolaris inferior d,n.lingualis

7-8 haftalık embriyo

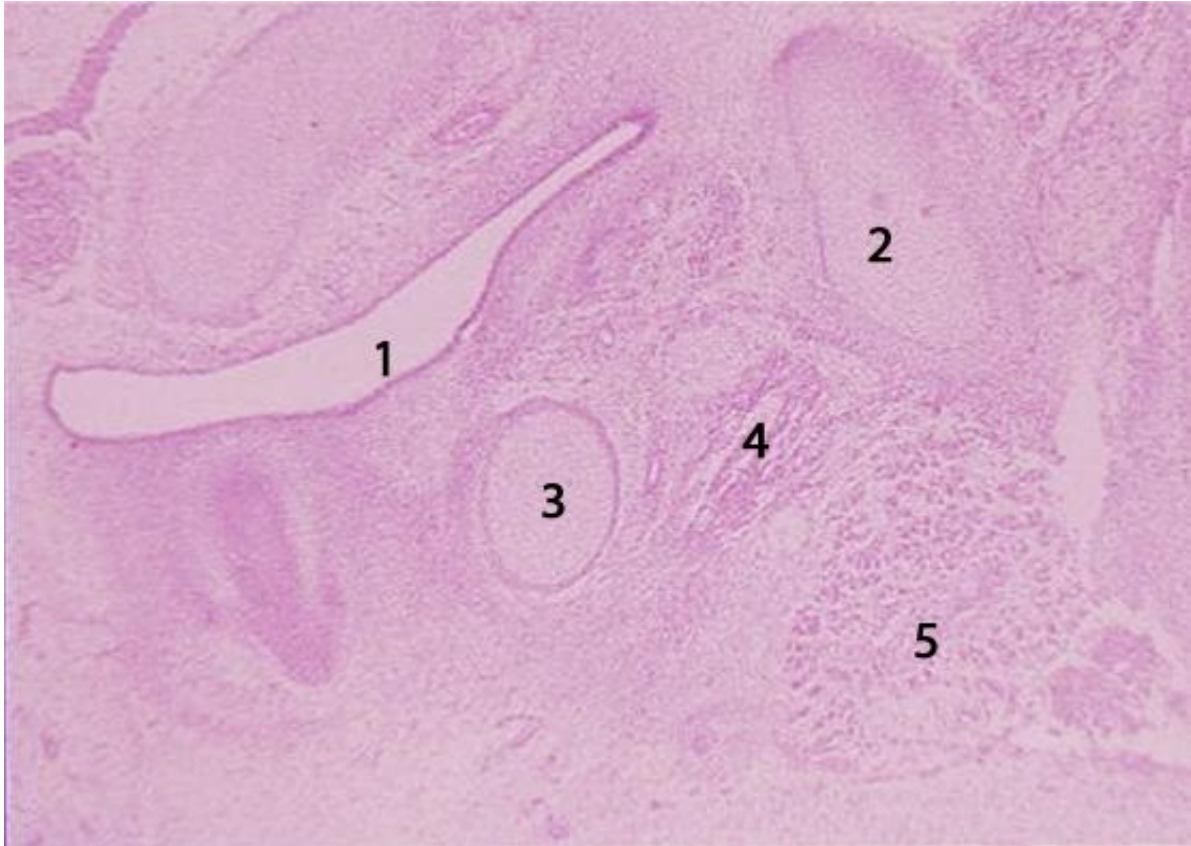
25 mm CRL olan, 7-8 haftalık embriyonun transvers kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** proc. coronoideus mezenşimine kranial, medial ve lateral kısımlardan tutunduğu ve alt-iç kısımda lateral pteryoid kas ile yakın komşulukta olduğu gözlenmiştir. **Lateral pteryoid kasın** sfenoid mezenşiminin ala temporalisinden başlayıp proc. condylaris mezenşimine doğru uzandığı gözlenmiştir. **Medial pteryoid kasın** sfenoid mezenşiminin ala temporalisinden başlayıp Meckel kıkırdağının mediali boyunca aşağı doğru uzandığı ve ramus mandibula mezenşiminin alt iç kısmına doğru uzandığı gözlenmiştir (şekil 4.1.9, 4.1.10, 4.1.11).

Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $0,74\text{mm}^3$

lateral pteryoid kas hacmi: $0,1\text{mm}^3$

medial pteryoid kas hacmi: $0,21\text{mm}^3$ 'dür.



Şekil 4.1.9: 7-8 haftalık embriyonun transvers kesiti; 1,tuba auditiva 2, sfenoidin ala temporalisi 3, Meckel kıkırdağı 4, m.pterygoideus lateralis 5,m.temporalis (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.10: Şekil 4.1.9' daki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi; **1**, m.temporalis **2**, m.pterygoideus lateralis **3**,Meckel kıkırdağı **4**,sfenoidin ala temporalisi **5**, tuba auditiva



Şekil 4.1.11: Şekil 4.1.9' daki 7-8 haftalık embriyonun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi; 1, m.temporalis 2, m.pterygoideus medialis 3,Meckel kıkırdağı 4,ramus ön kenarı a, n.alveolaris inferior b,n.lingualis

8 haftalık fetus

27 mm CRL olan 8 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** bu safhada proc.coronoideusa kranial, medial ve lateral kısımlardan tutunduğu **lateral pterygoid kasın** liflerinin proc. condylaris mezenşiminde sonlandığı gözlenmiştir. **Medial pterygoid kasın** sfenoid mezenşiminin ala temporalisinden Meckel kıkırdağının mediali boyunca ramusun alt-iç bölümünde sonlandığı gözlenmiştir. **Masseter kas** ilk defa bu safhada izlendi ve bu kasın ramus mandibularisin dış kısmında yer aldığı gözlenmiştir (şekil 4.1.12, 4.1.13).

Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $1,13\text{mm}^3$

lateral pterygoid kas hacmi: $0,15\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi: $0,21\text{mm}^3$

masseter kas hacmi: $0,21\text{mm}^3$ 'dür.



Şekil 4.1.12: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; 1, m.pterygoideus lateralis 2, m.temporalis 3, m.pterygoideus medialis 4, proc.coronoideus 5, ağız boşluğu 6, Meckel kıkırdağı



Şekil 4.1.13: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,Ganglion trigeminale **2**, m.temporalis **3**,m.pterygoideus lateralis **4**, proc.coronoideus **5**, ağız boşluğu **6**, Meckel kıkırdağı

8 haftalık fetus

29 mm CRL olan 8 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** proc. coronoideus mezenşimi ile olan ilişkisini aynı şekilde devam ettirdiği gözlenmiştir. Ramus dış yüzündeki temporal kas liflerinin masseter kas lifleri ile devamlılık gösterdiği gözlenmiştir ve ayırıcı hat olarak kas liflerinin yönü esas alınmıştır. Lateral pterygoid ve medial pterygoid kaslarının konum ve ilişkilerinde değişiklik gözlenmemiştir (şekil 4.1.14, 4.1.15).

Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $0,62\text{mm}^3$

lateral pterygoid kas hacmi: $0,13\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi: $0,1\text{mm}^3$

masseter kas hacmi: $0,13\text{mm}^3$ dür.



Şekil 4.1.14: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,m.temporalis **2**, m.massetericus **3**, proc. coronoideus **4**, Meckel kıkırdağı **5**, m.pterygoideus medialis **6**, ağız boşluğu **7**, Ganglion trigeminale **a**, n.mandibularis



Şekil 4.1.15: 8 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,m.temporalis **2**,m.pterygoideus lateralis **3**, m.pterygoideus medialis **4**, m. massetericus **5**,Meckel kıkırdağı **6**, proc. condylaris **7**,temporal mezenşim **8**, ramus mandibularis **a**,n.buccalis **b**, n.massetericus **c**, n.lingualis **d**, n.alveolaris inferior

8-9 haftalık fetus

34,5 mm CRL olan 8-9 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** proc. coronoideus ve masseter kas lifleri ile olan ilişkisinde değişiklik gözlenmemiştir. **Lateral pterygoid kasın** başlangıç bölgesinin sfenoid kemiğın pterygoid laminasının lateral yüzü olduğu gözlenmiştir, konumunda değişiklik gözlenmemiştir ve **medial pterygoid kasın** başlangıç bölgesinin sfenoid kemiğın pterygoid laminasının medial yüzü olduğu gözlenmiştir, konumunda değişiklik gözlenmemiştir. **Masseter kasın** zigomatik arkıtan başladığı ve liflerinin temporal kas lifleriyle olan ilişkisini aynı şekilde devam ettirdiğı gözlenmiştir, şekil (4.1.16, 4.1.17, 4.1.18). Bu iki kas için ayırıcı hat olarak kas liflerinin doğrultularının farklılaştığı çizgi esas alınarak ölçümler yapılmıştır (şekil 4.1.18).

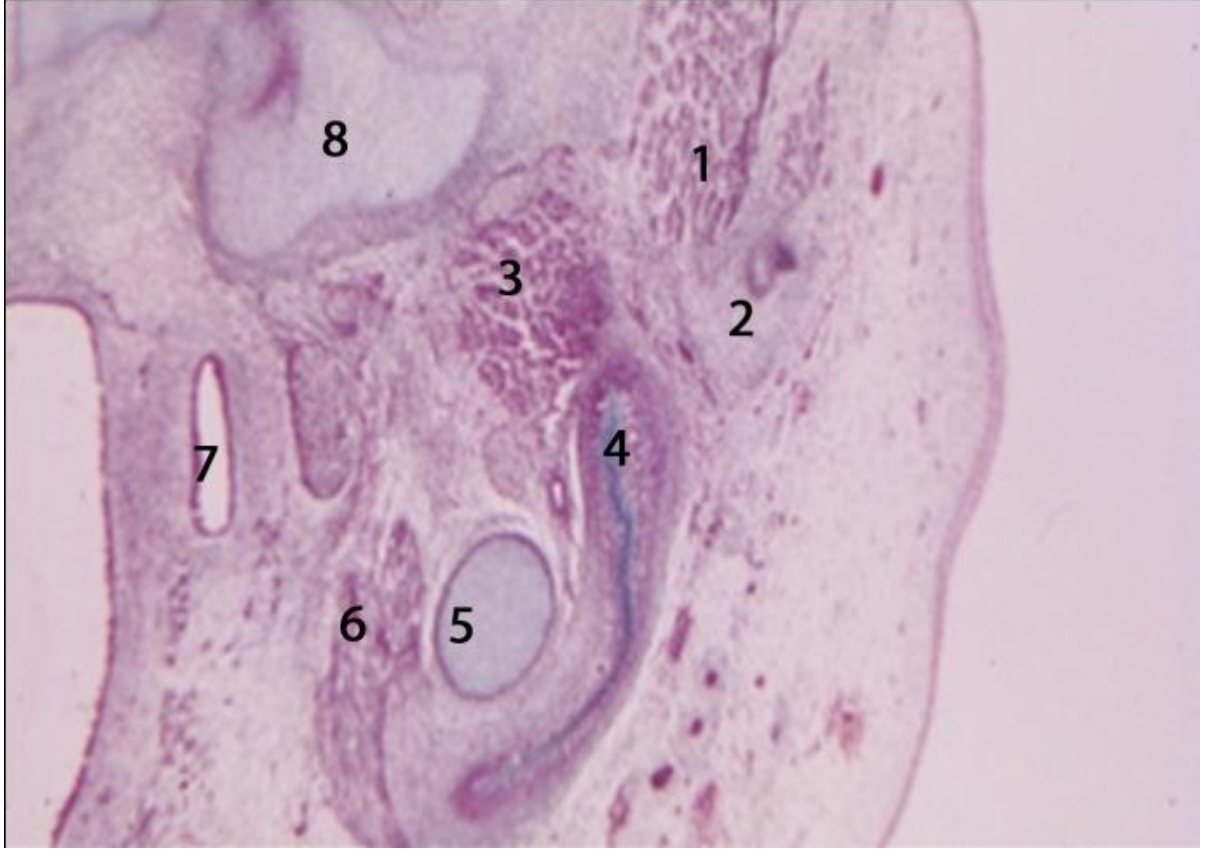
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: 1,86mm³

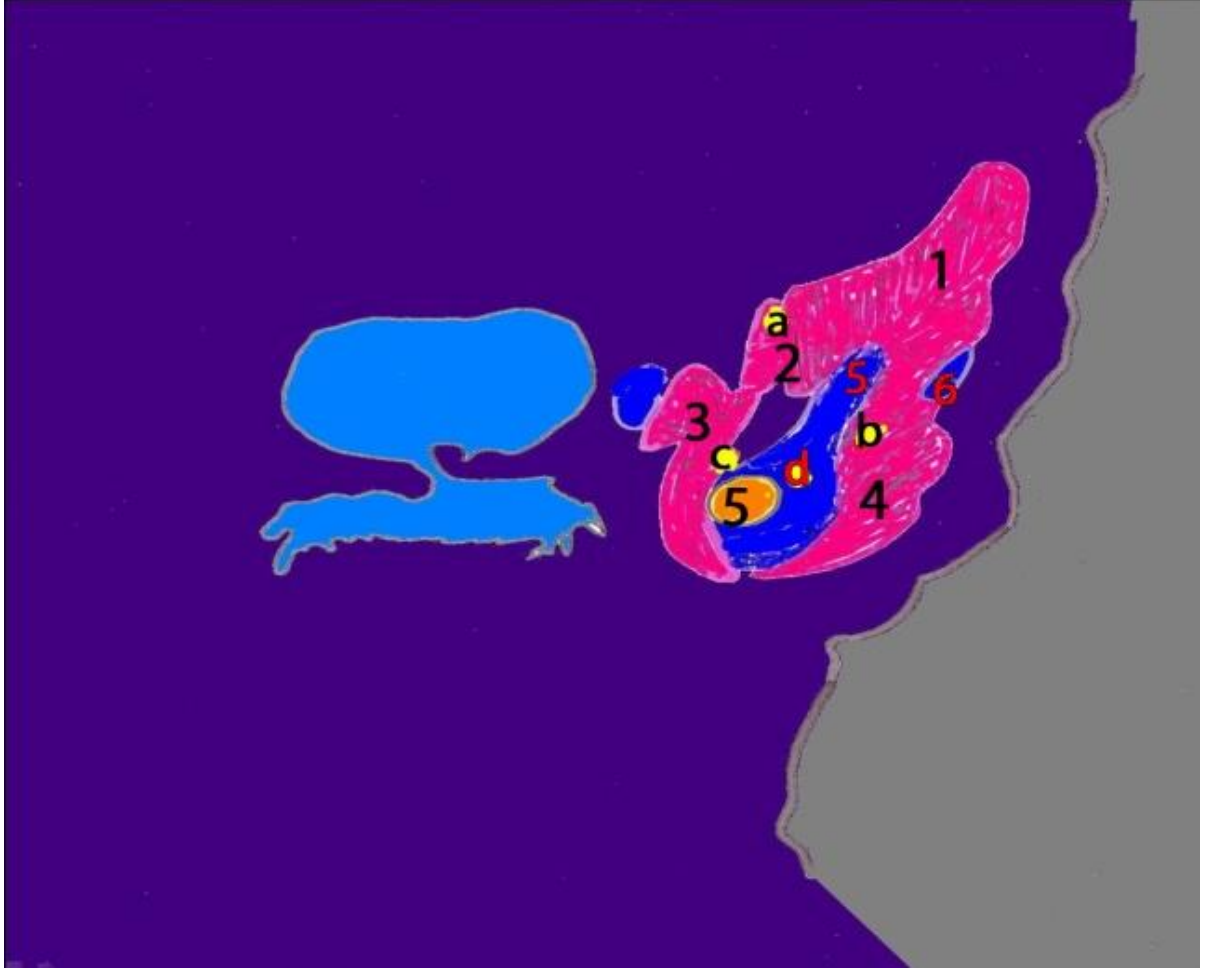
lateral pterygoid kas hacmi: 0,26mm³

medial pterygoid kas hacmi: 0,41mm³

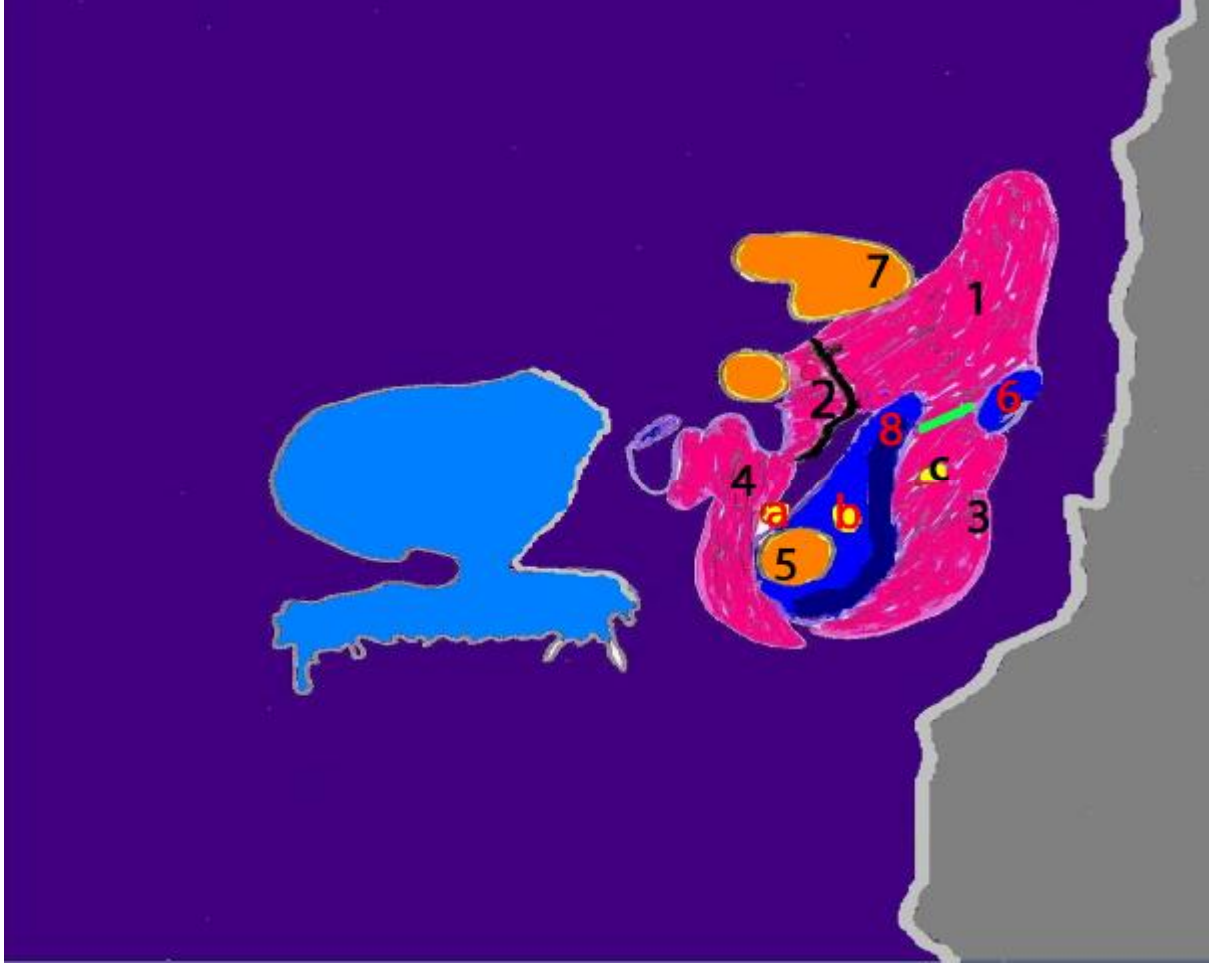
masseter kas hacmi: 0,59mm³'dür.



Şekil 4.1.16: 8-9 haftalık fetusun koronal kesiti; 1,m. temporalis 2, temporal kemiğin mezenşimi 3,m.pterygoideus lateralis 4,proc. condylaris 5,Meckel kıkırdağı 6, m.pterygoideus medialis 7, tuba auditiva 8, ala temporalis (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.17: Şekil 4.1.16'daki 8-9 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi;1,m.temporalis 2,m.pterygoideus lateralis 3,m.pterygoideus medialis 4,m.massetericus 5, Meckel kıkırdağı 5, proc. coronoideus,6 arcus zygomaticus a,n.buccalis b,n.massetericus c, n.lingualis d,n.alveolaris inferior



Şekil 4.1.18: Şekil 4.1.16'daki 8-9 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,m.temporalis **2**,m.pterygoideus lateralis **3**,m.massetericus **4**,m.pterygoideus medialis **5**,Meckel kıkırdağı **6**,arcus zygomaticus **7**,sfenoidin ala temporalisi **8**, proc. coronoideus **a**,n.lingualis **b**, n.alveolaris inferior **c**,n.massetericus **yeşil hat**; temporal kas (yukarıda) ile masseter kas (aşağıda) arasındaki sınırı göstermektedir.

10 haftalık fetus

47 mm CRL olan 10 haftalık fetusun transvers kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın, lateral pterygoid kasın, medial pterygoid kasın, masseter kasın** konumunda ve çevre yapılarla olan ilişkilerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (şekil 4.1.19, 4.1.20, 4.1.21 4.1.22).

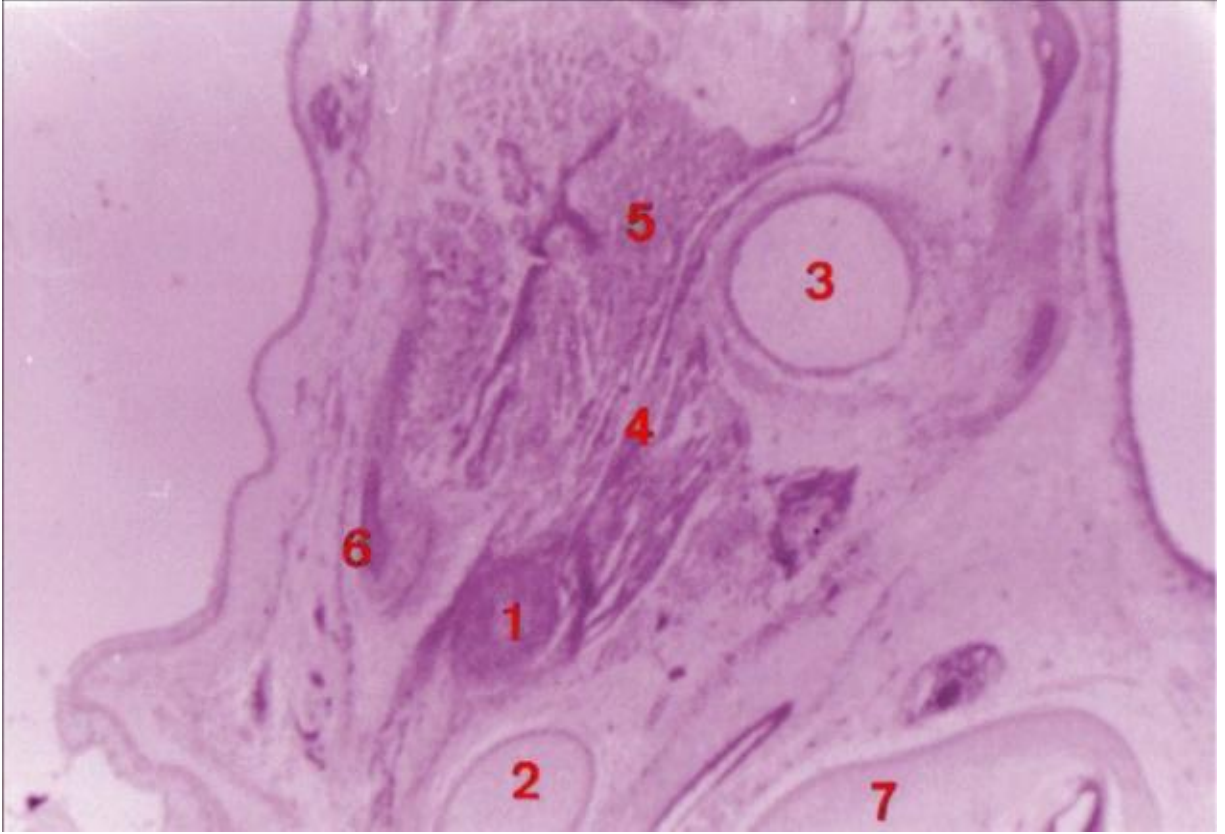
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $3,63\text{mm}^3$

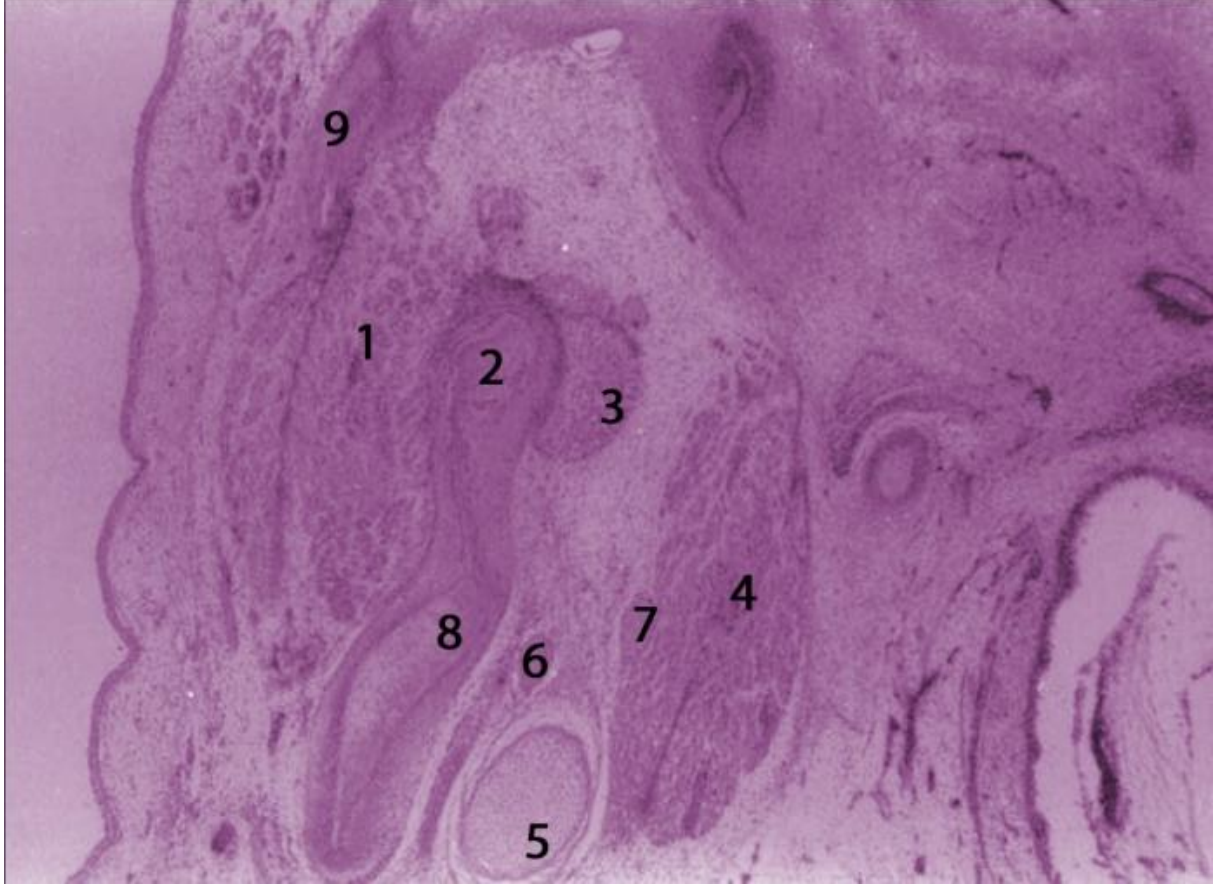
lateral pterygoid kas hacmi: $0,53\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi ise: $0,64\text{mm}^3$

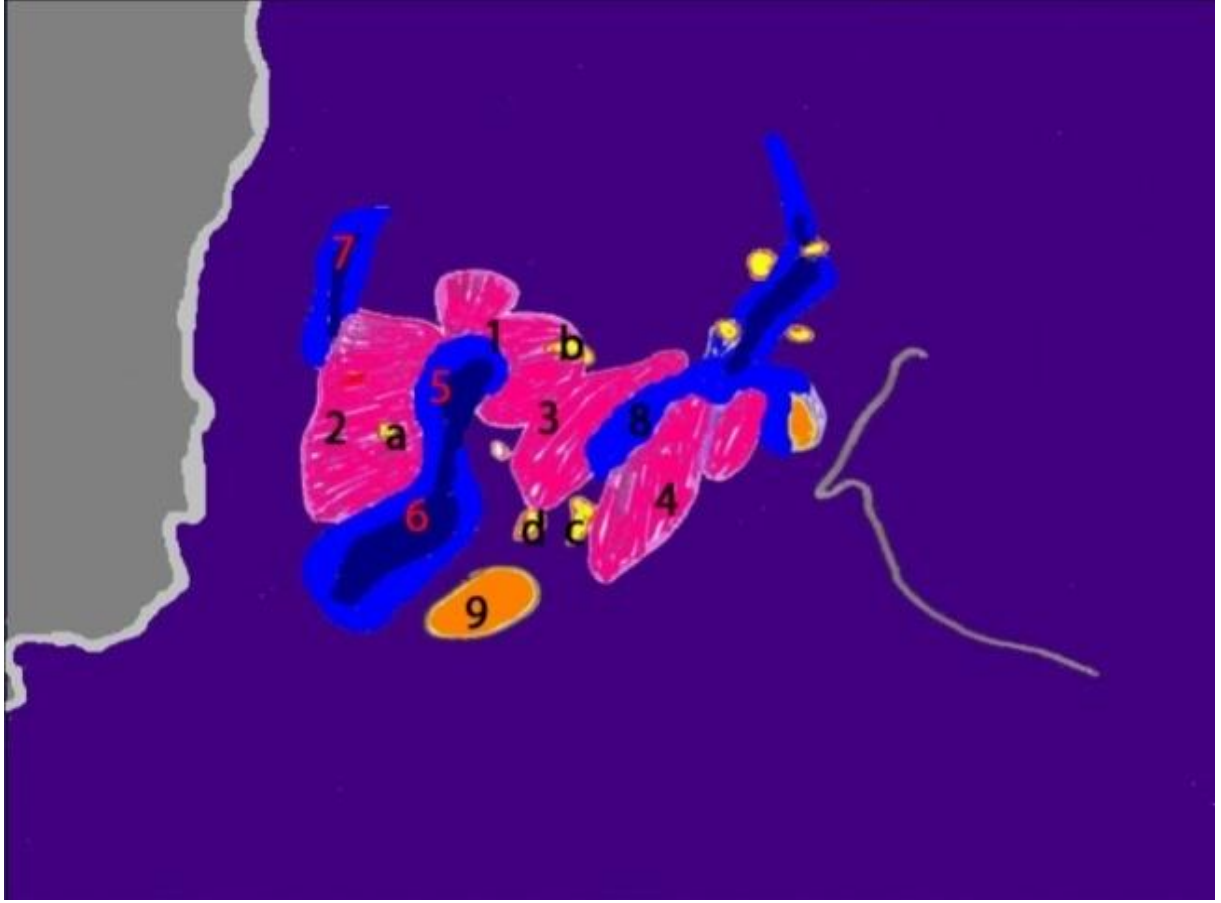
masseter kas hacmi: $0,74\text{mm}^3$ 'dür.



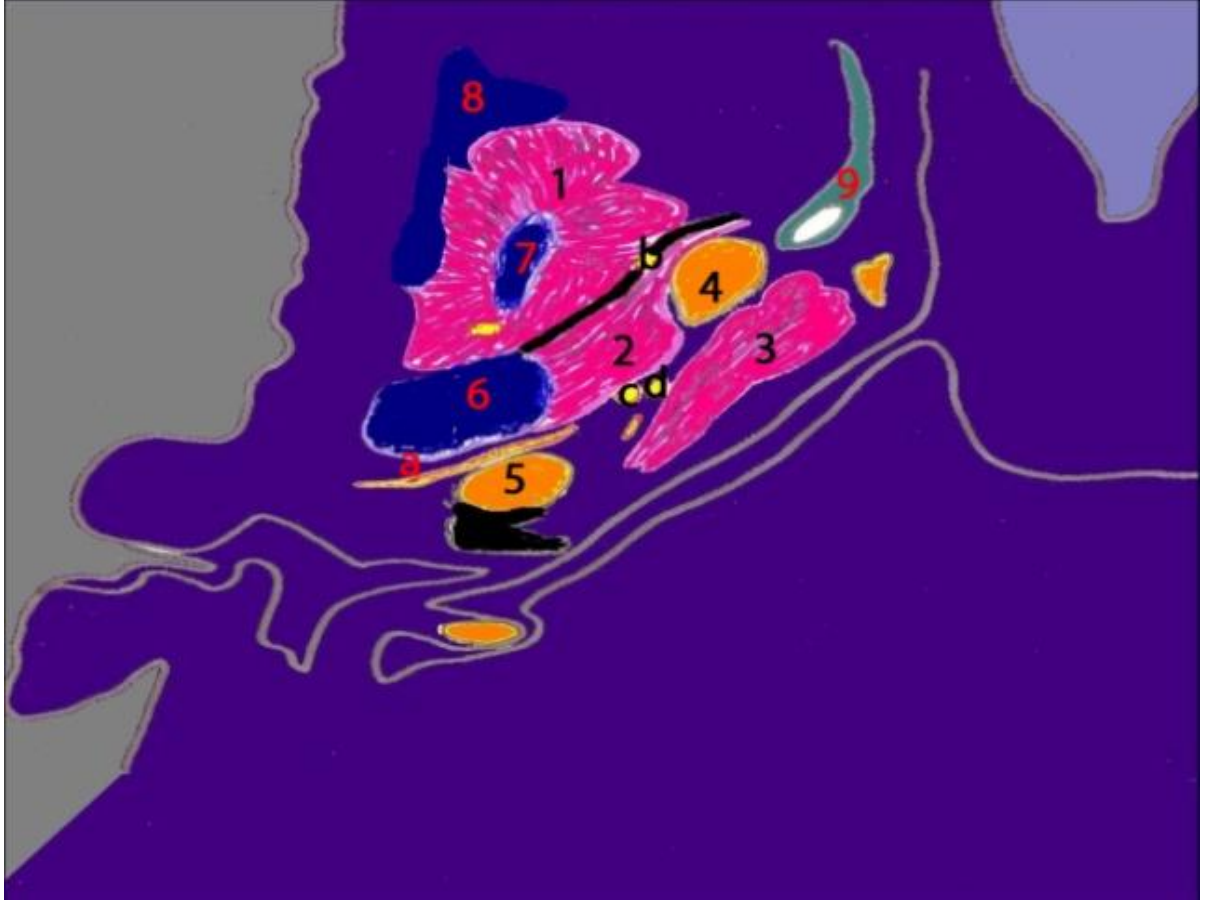
Şekil 4.1.19: 10 haftalık fetusun transvers kesiti; 1, proc.condylaris 2, Meckel kıkırdağı 3, ala temporalis 4, m. pterygoideus lateralis 5, m.temporalis 6, temporal mezenşim 7, iç kulak (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.20: 10 haftalık fetusun transvers kesiti; **1**, m. massetericus **2**, proc. coronoideus **3**, m. pterygoideus lateralis **4**, m. pterygoideus medialis **5**, Meckel kıkırdağı **6**, n. alveolaris inferior **7**, n. lingualis **8**, ramus mandibularis **9**, arcus zygomaticus (Prof. Dr. Melahat Ögütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.21: Şekil 4.1.20'deki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi; **1**, m.temporalis **2**, m.massetericus **3**, m.pterygoideus lateralis **4**, m.pterygoideus medialis **5**, ramus ön kenarı **6**, ramus mandibularis **7**,temporal mezenşim **8**, sfenoid kemiğin gelecekteki lateral pterygoid laminası **9**, Meckel kıkırdağı **a**, n.massetericus **b**, n.temporalis **c**, n. alveolaris inferior **d**, n. lingualis



Şekil 4.1.22: Şekil 4.1.19'daki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış transvers kesit çizimi; 1,m.temporalis 2,m.pterygoideus lateralis 3,m.pterygoideus medialis 4,sfenoidin ala temporalisi 5,Meckel kıkırdağı 6, proc. condylaris 7, proc. coronoideus 8, temporal mezenşim 9, tuba auditiva a, n.auriculotemporalis b, n.buccalis c, n.alveolaris inferior d, n.lingualis

10 haftalık fetus

48 mm CRL olan 10 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** konumunda ve komşu dokularla olan ilişkisinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. **Lateral pterygoid kasın** ilk defa bu safhada iki bölümden oluştuğu, üst bölüm liflerinin kondil mezenşim yüzeyine dik uzandığı, alt bölüm liflerinin ise kondil mezenşim yüzeyine paralel uzandığı gözlenmiştir. **Medial pterygoid kasın** küçük medial bölüm ve büyük lateral bölüm olmak üzere iki bölümlü bir kas olduğu gözlenmiştir. **Masseter kasın** zigomatik ark, ramus mandibularis ve temporal kas lifleriyle olan ilişkisinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. İlk defa bu safhada kondiler ve temporal komponentlerin kondilin artiküler yüzeyinin arka dış tarafında yoğunlaşmış bir mezenşimal doku ile ayrıldığı gözlenmiştir. Bu bulgu alt eklem boşluğunun ve diskin dış alt kenarının oluşmaya başladığını göstermektedir. Kondil kırırdağı ilk defa bu safhada gözlenmiştir (şekil 4.1.23, 4.1.24, 4.1.25, 4.1.26, 4.1.27).

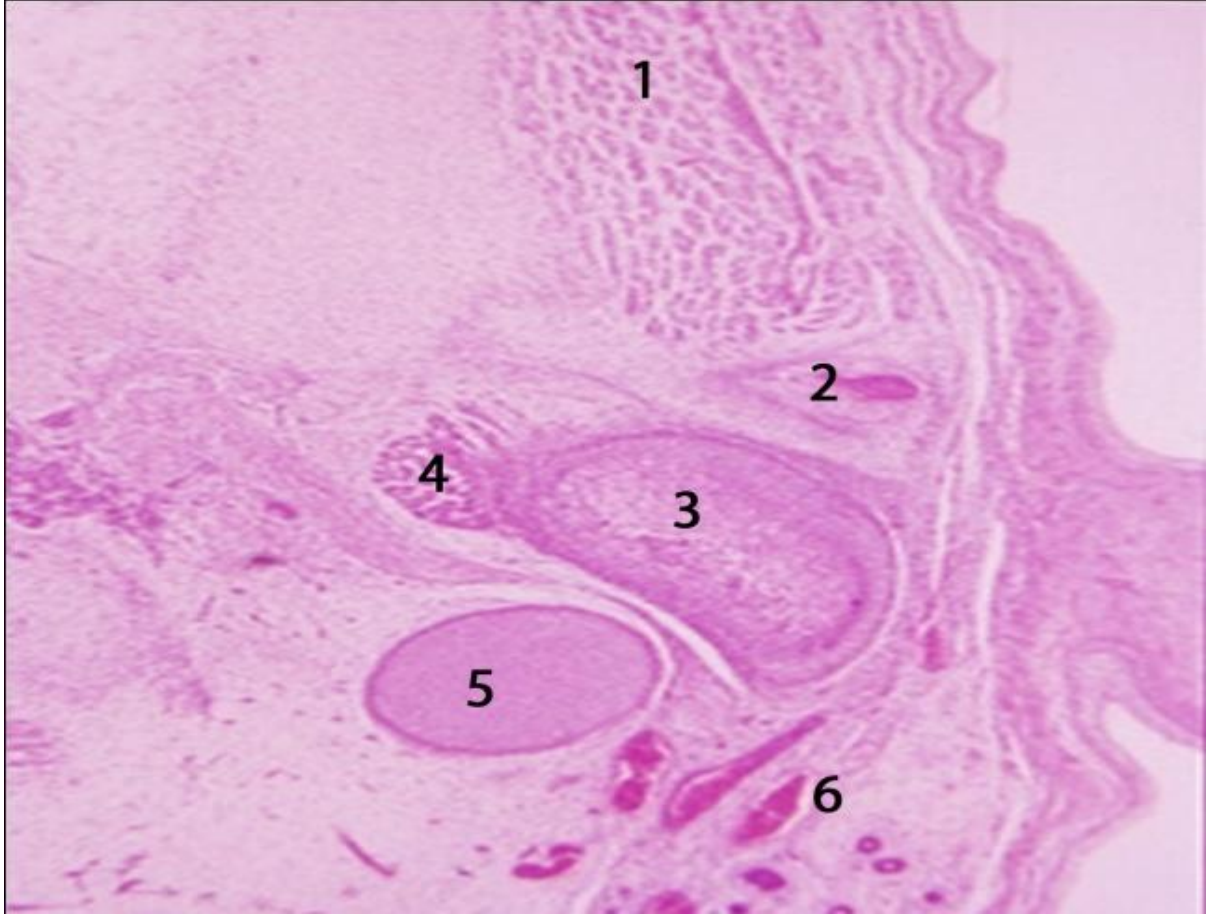
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $4,05\text{mm}^3$

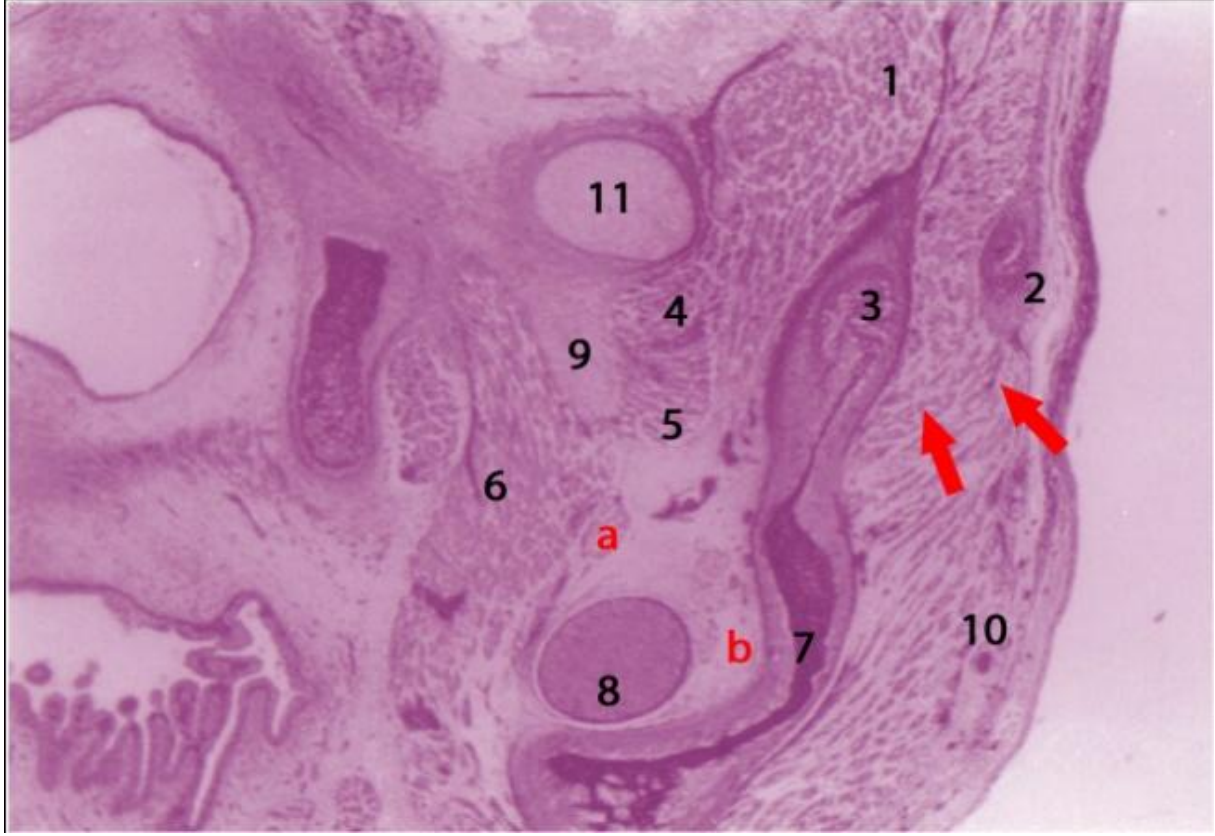
lateral pterygoid kas hacmi: $0,51\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi: $1,19\text{mm}^3$

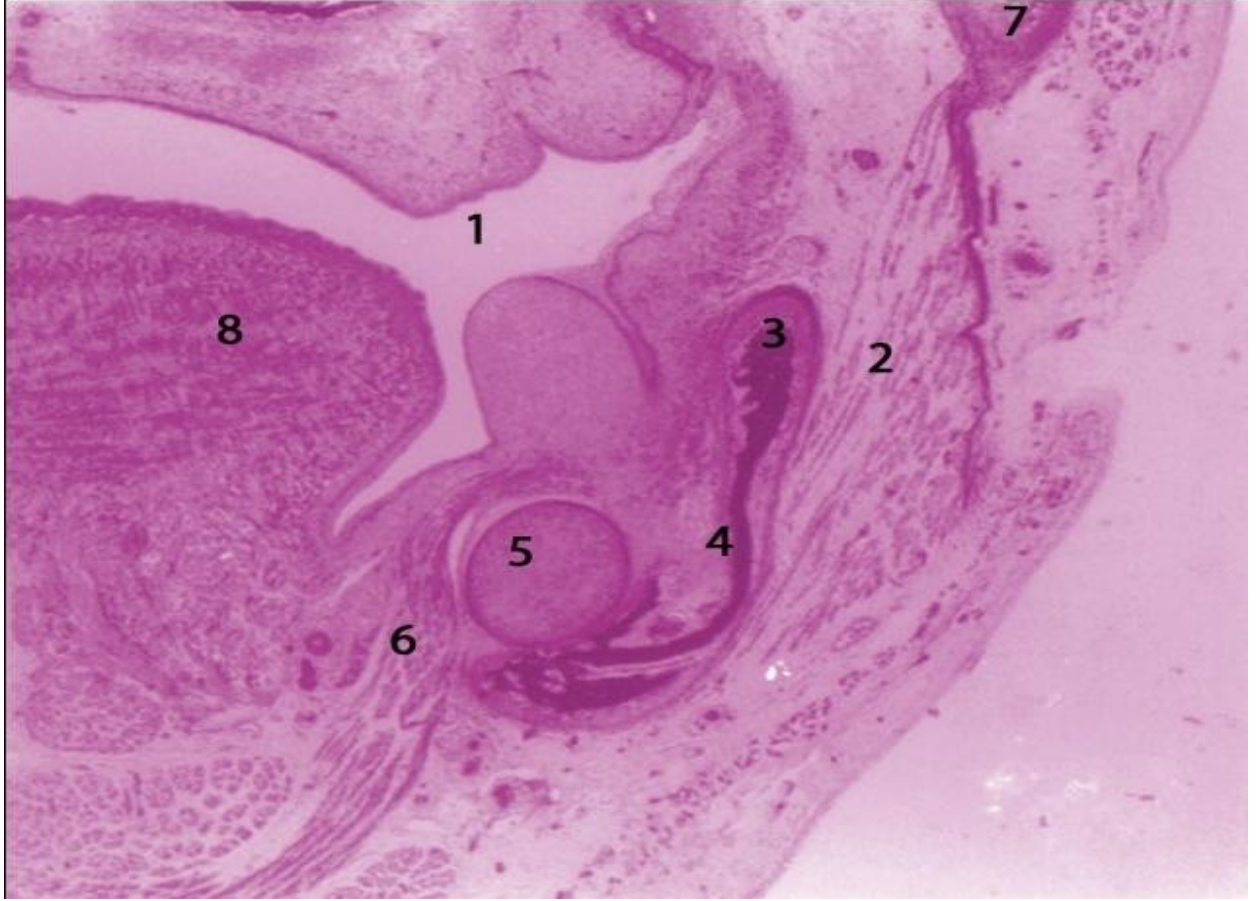
masseter kas hacmi: $2,78\text{mm}^3$ dür.



Şekil 4.1.23: 10 haftalık fetusun koronal kesiti; **1**, temporalis kas **2**, temporalis mezenşim **3**, proc. condylaris **4**, m.pterygoideus lateralis **5**, Meckel kıkırdağı **6**, parotis bezi (Prof. Dr. Melahat Ögütçen Toller'den temin edilmiştir)



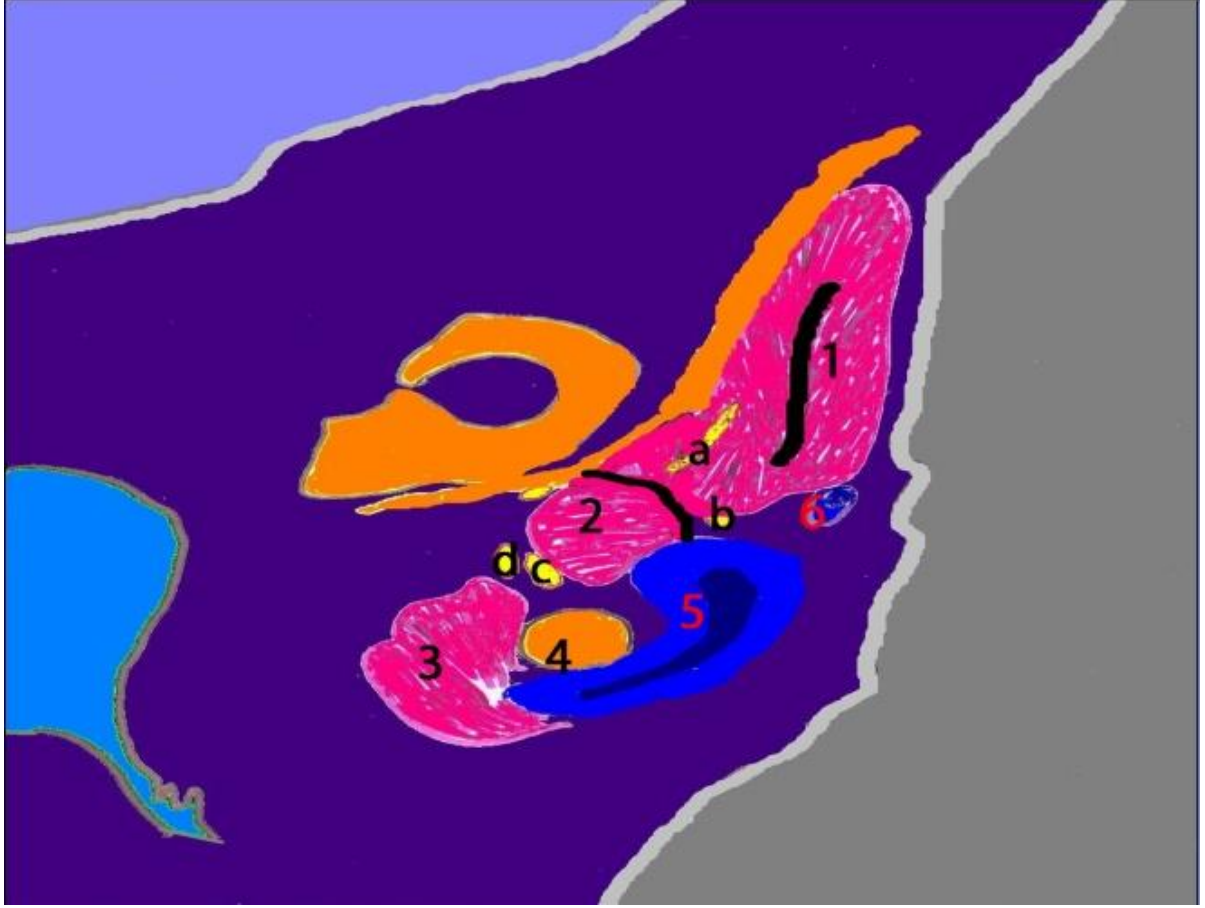
Şekil 4.1.24: 10 haftalık fetusun koronal kesiti;1,m. temporalis 2, arcus zygomaticus 3,proc. coronoideus 4, lateral pterygoid kasın üst bölümü 5, lateral pterygoid kasın alt bölümü 6, m. pterygoideus medialis 7, ramus mandibula ve intramembranöz kemikleşme alanı 8, Meckel kıkırdağı 9, sfenoid kemiğin gelecekteki lateral pterygoid laminası 10, masseter kas 11, ala temporalis a, n. lingualis b, n.alveolaris inferior, kırmızı oklar, temporal kas (yukarıda) ile masseter kas (aşağıda) arasındaki sınırı göstermektedir (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.25: 10 haftalık fetusun koronal kesiti;1, ağız boşluğu 2, m.massetericus 3,proc. condylaris 4, ramus mandibularis 5, Meckel kıkırdağı 6, m.mylohyoideus 7, arcus zygomaticus 8, dil (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.26: Şekil 4.1.24'deki 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**, m.temporalis **2**, m.pterygoideus lateralis **3**, m.pterygoideus medialis **4**, m.massetericus **5**, Meckel kıkırdağı **6**, sfenoid kemiğin gelecekteki lateral pterygoid laminası **7**, proc. coronoideus **8**, arcus zygomaticus **a**, n. temporalis **b**, n.buccalis **c**, n. lingualis **d**, n.alveolaris inferior **e**, n.massetericus



Şekil 4.1.27: 10 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**, m.temporalis **2**, m.pterygoideus lateralis **3**, m.pterygoideus medialis **4**, Meckel kıkırdağı **5**, proc. condylaris **6**,temporal kemik **a**, n. temporalis **b**, n.massetericus **c**, n. alveolaris inferior **d**, n.lingualis

11-12 haftalık fetus

71 mm CRL olan 11-12 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** konumunda ve komşu dokularla olan ilişkisinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. **Lateral pterygoid kasta** ilk defa bu safhada alt bölümün iç ve ön olmak üzere iki kısma ayrıldığı gözlenmiştir, üst bölüm TME diskine, alt iç bölüm proc. condylaris ve diskin ön yüzüne, alt ön bölüm ise proc. condylarisin alt ön yüzüne yapışmaktadır, yani bu safhada kas üç bölümlü olarak gözlenmiştir. **Medial pterygoid kasın** konumunda ve komşu dokularla olan ilişkisinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. **Masseter kasın** derin ve yüzeysel bölümleri ayırt edilmektedir ve temporal kas ile devamlılığını aynı şekilde sürdürdüğü gözlenmiştir. Alt eklem boşluğu ve disk bu safhada tamamiyle gözlenmiştir.(şekil 4.1.28, 4.1.29, 4.1.29, 4.1.30, 4.1.31, 4.1.32)

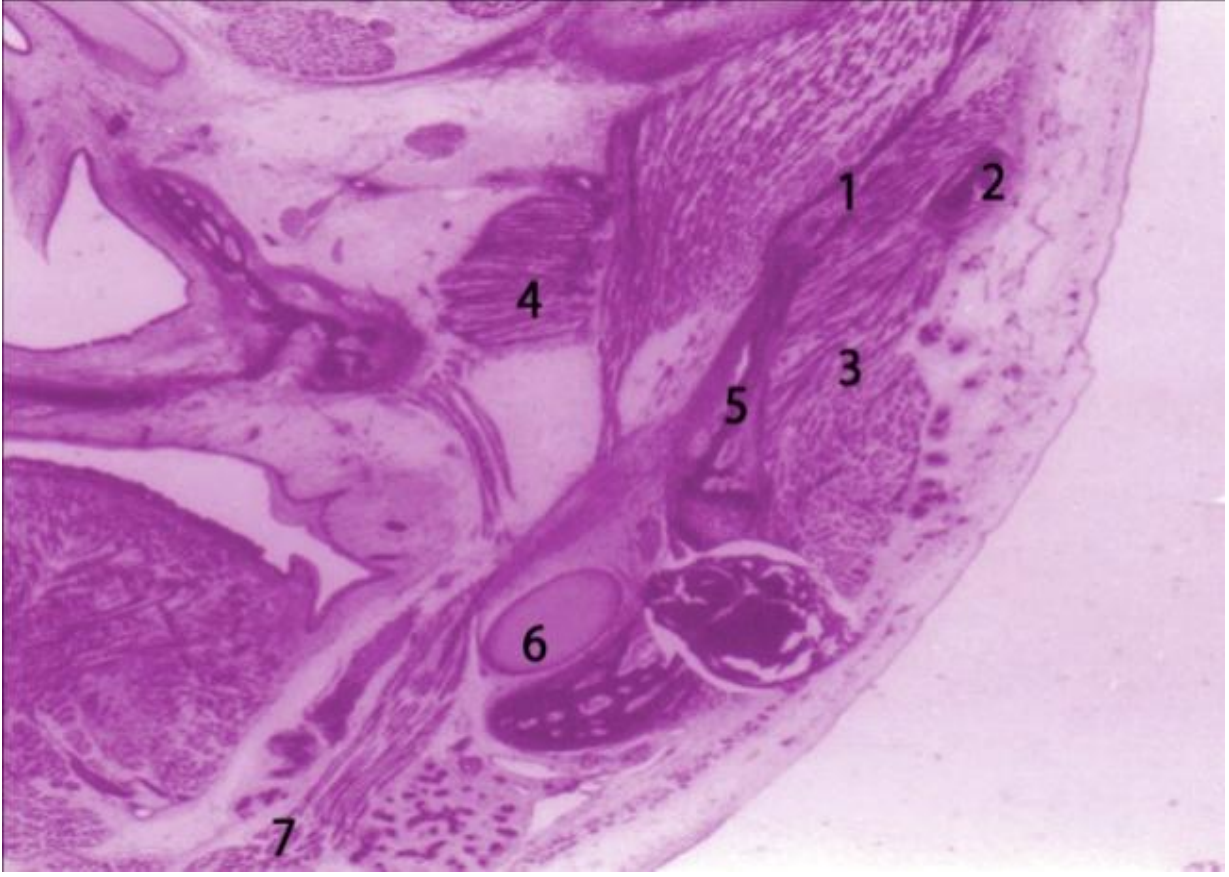
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $5,43\text{mm}^3$

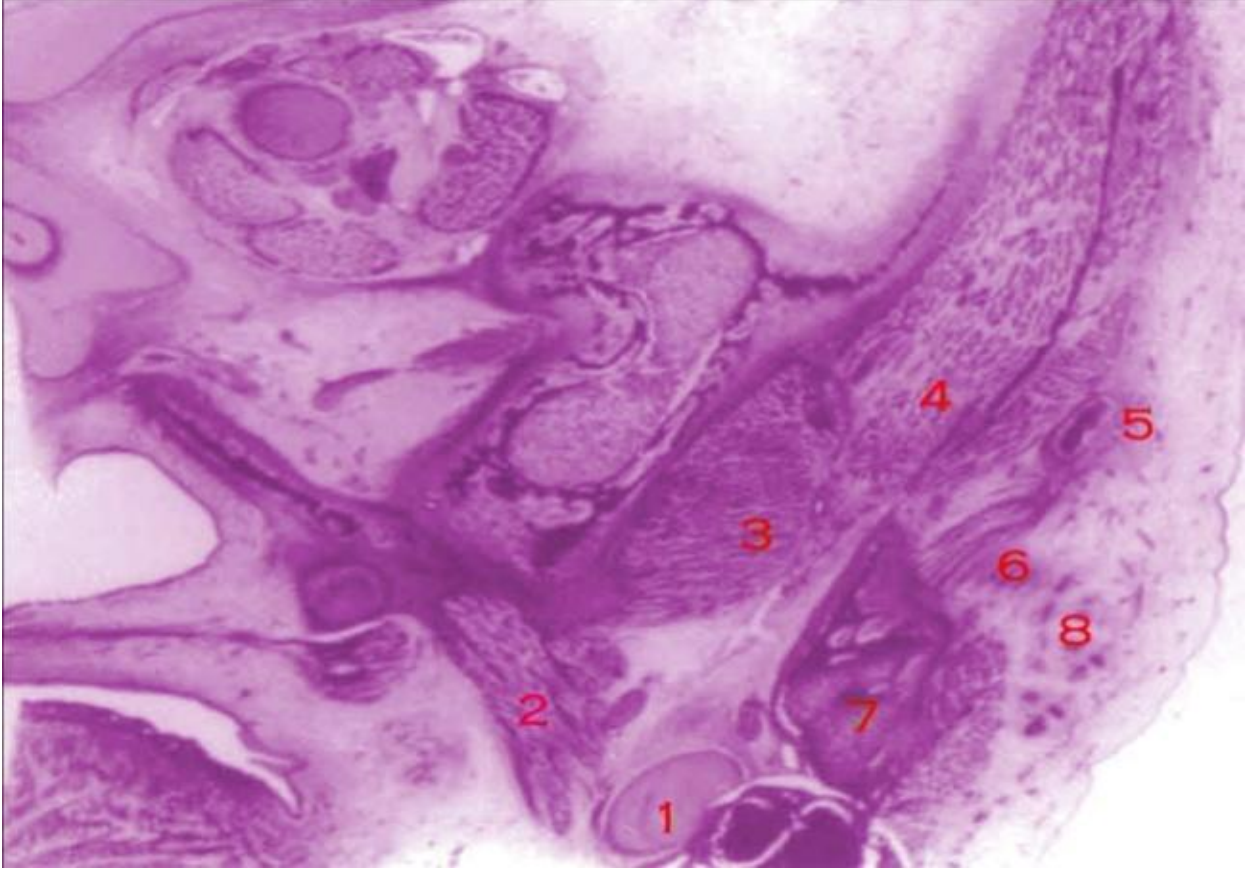
lateral pterygoid kas hacmi: $0,95\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi: $1,55\text{mm}^3$

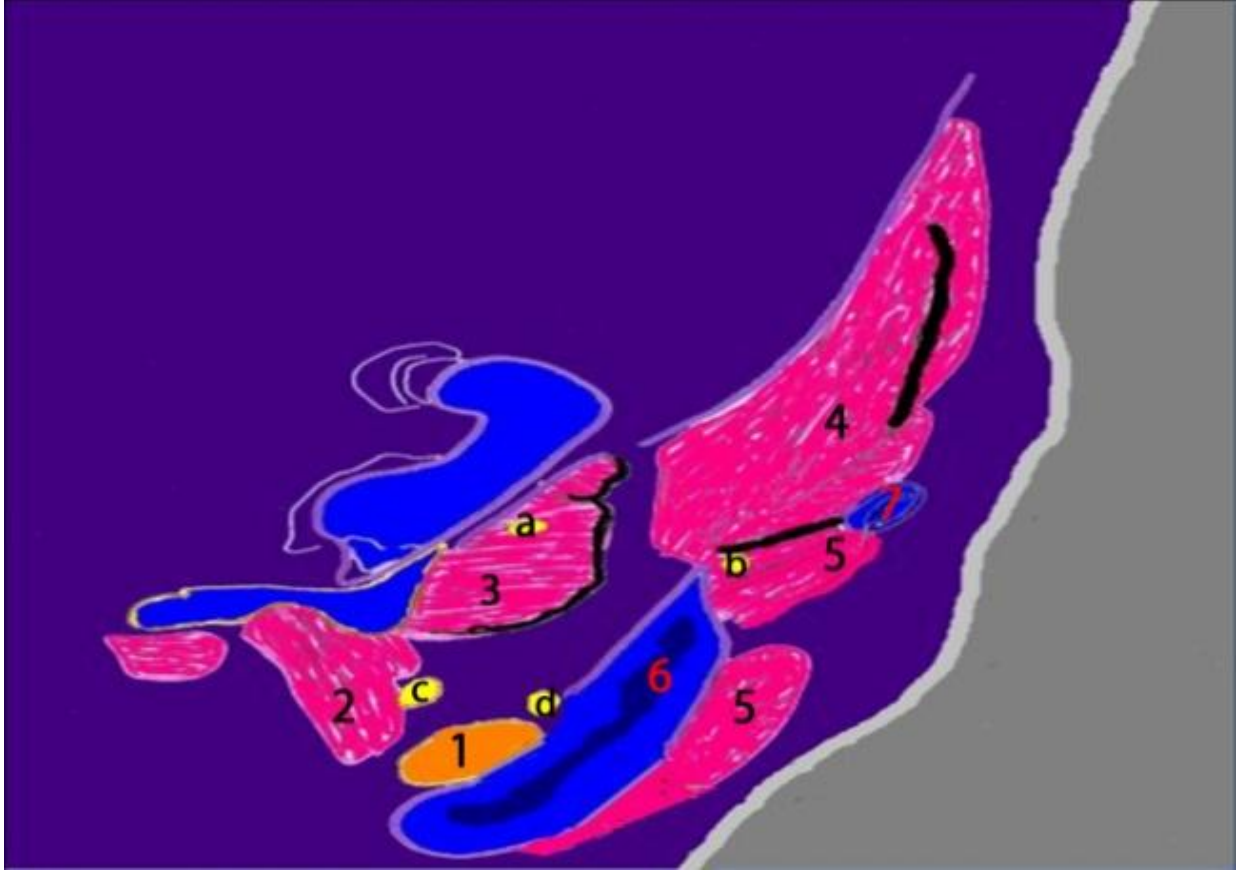
masseter kas hacmi: $2,14\text{mm}^3$ 'dür.



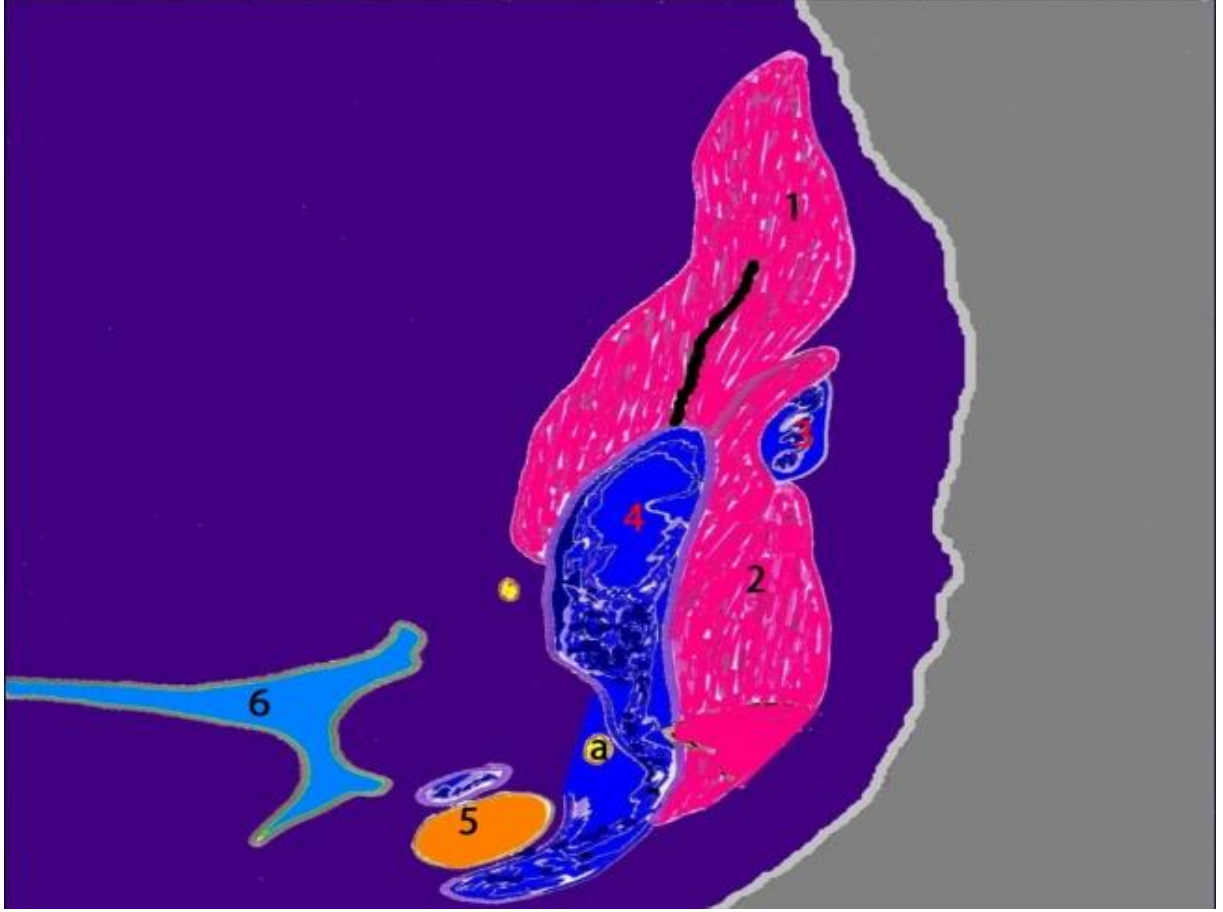
Şekil 4.1.28: 11-12 haftalık fetusun koronal kesiti;1, m.temporalis 2, arcus zygomaticus 3, m. massetericus 4, m. pterygoideus lateralis 5, proc. coronoideus 6, Meckel kıkırdağı 7, m.mylohyoideus (Prof. Dr. Melahat Ögütçen Toller'den temin edilmiştir).



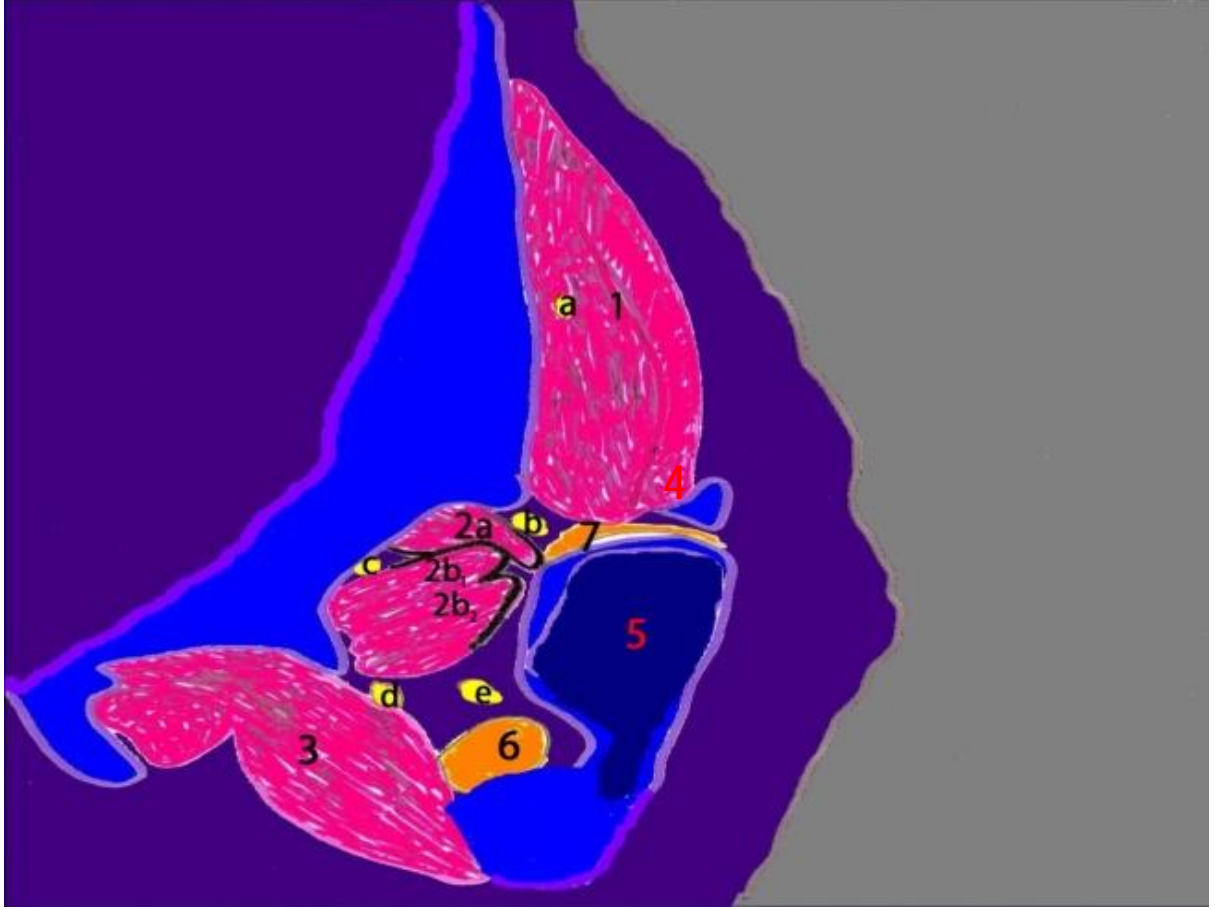
Şekil 4.1.29: 11-12 haftalık fetusun koronal kesiti; 1,Meckel kıkırdağı 2,m.pterygoideus medialis 3,m.pterygoideus lateralis 4,m.temporalis 5,arcus zygomaticus 6, m.massetericus 7, proc. coronoideus 8, parotis bezi (Prof. Dr. Melahat Öğütçen Toller'den temin edilmiştir).



Şekil 4.1.30: Şekil 4.1.29'daki 11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi 1,Meckel kıkırdağı 2, m.pterygoideus medialis 3, m.pterygoideus lateralis 4, m.temporalis 5, m.massetericus 6, ramus mandibularis 7,arcus zygomaticus a, n.buccalis b, n.massetericus c, n.lingualis d, n.alveolaris inferior



Şekil 4.1.31:11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi **1**, m.temporalis **2**, m.massetericus **3**, arcus zygomaticus **4**, proc.coronoideus **5**, Meckel kıkırdağı **6**, ağız boşluğu **a**, n.alveolaris inferior



Şekil 4.1.32: 11-12 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi **1**,m.temporalis **2a**, m.pterygoideus lateralisin üst bölümü **2b₁**, m.pterygoideus lateralisin alt iç bölümü **2b₂**, m.pterygoideus lateralisin alt ön bölümü **3**, m.pterygoideus medialis **4**,temporal kemik **5**, proc.condylaris **6**,Meckel kıkırdağı **7**, TME diski **a**, n.temporalis **b**, n.massetericus **c**, n.buccalis **d**, n.lingualis **e**, n.alveolaris inferior

14 haftalık fetus

105 mm CRL olan 14 haftalık fetusun koronal kesitlerinin incelenmesinde; **temporal kasın** konumunda ve komşu dokularla olan ilişkisinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. **Lateral pterygoid kasın** üç bölümü bu safhada daha net izlenmekte ve sfenoid kemiğe olan tutunması ilk defa bu safhada izlenmiştir. **Medial pterygoid kas** konumunu ve komşu dokularla olan ilişkisini aynı şekilde devam ettirmektedir. **Masseter kasın** yine aynı şekilde konumunu korumakta ve temporal kas lifleriyle devamlılığını sürdürmekte olduğu gözlenmiştir. Alt ve üst eklem boşluklarının bu safhada tam olarak oluştuğu ve diskin kondilin iç ve dış konturlarına yapıştığı gözlenmiştir. Bu safhada bütün TME yapılarının ve çiğneme kaslarının erişkin konumlarına ulaştığı gözlenmiştir (şekil 4.1.33,4.1.34, 4.1.35, 4.1.36, 4.1.37).

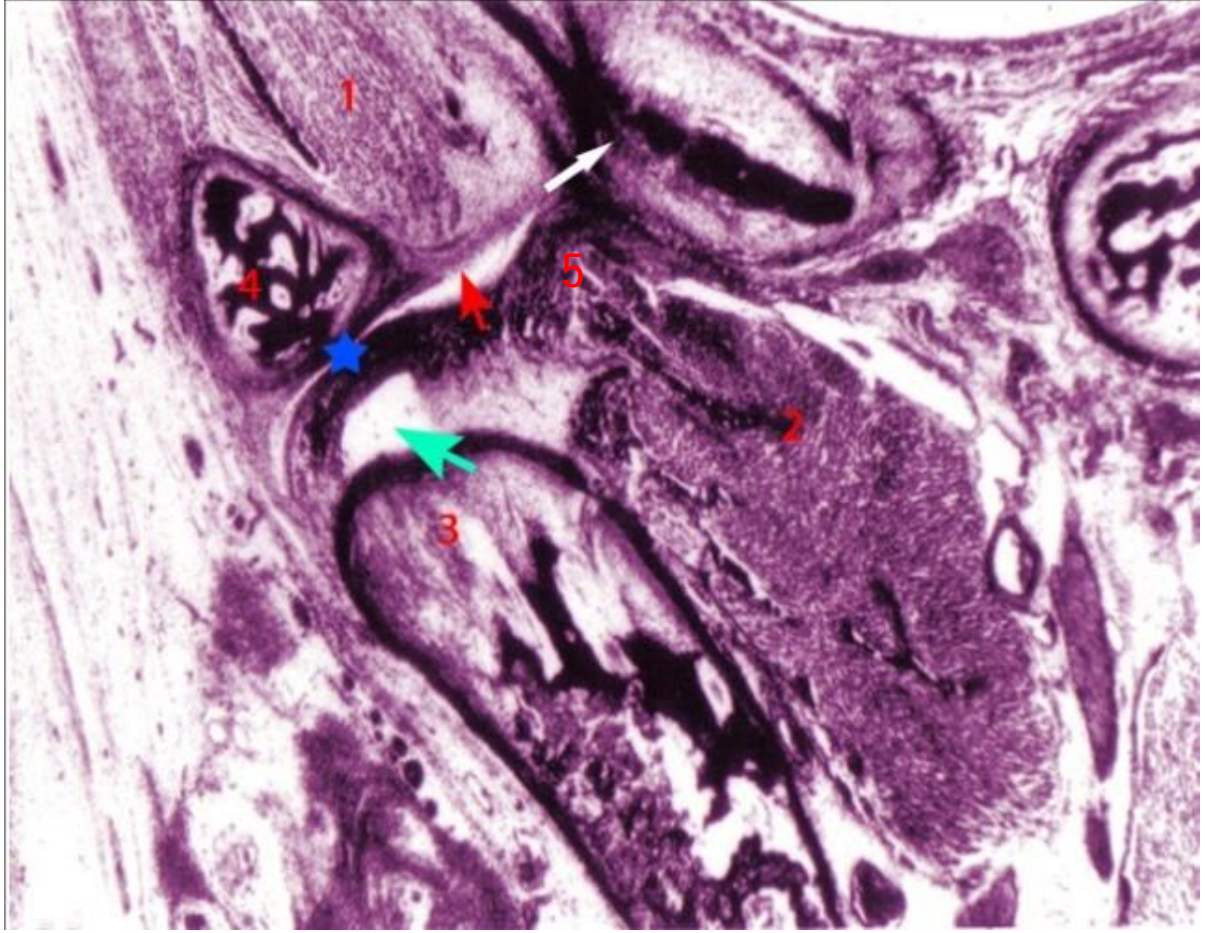
Bu kesitler üzerinde stereolojik yöntem ile yapılan ölçümlerin sonuçları şöyledir;

temporal kas hacmi: $14,54\text{mm}^3$

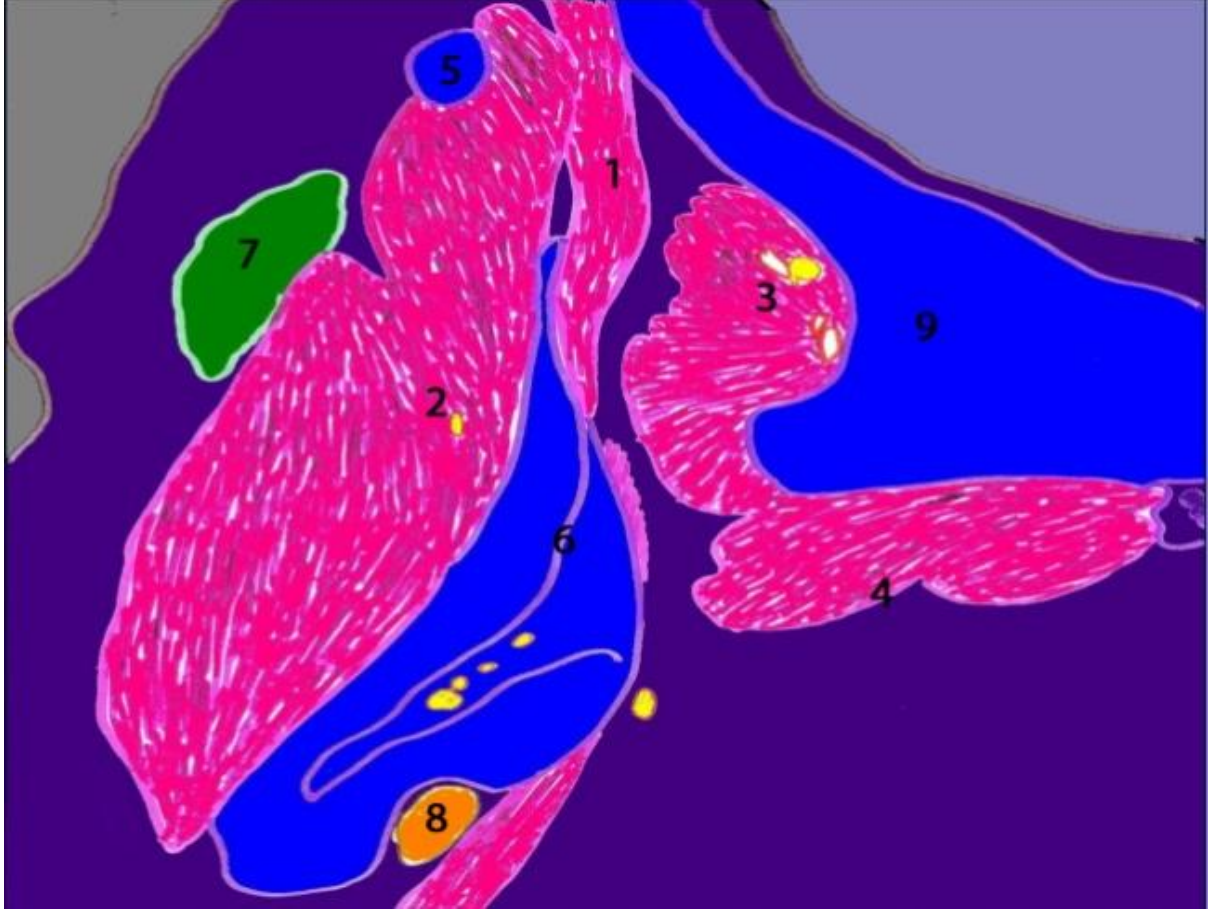
lateral pterygoid kas hacmi: $7,66\text{mm}^3$

medial pterygoid kas hacmi: $11,16\text{mm}^3$

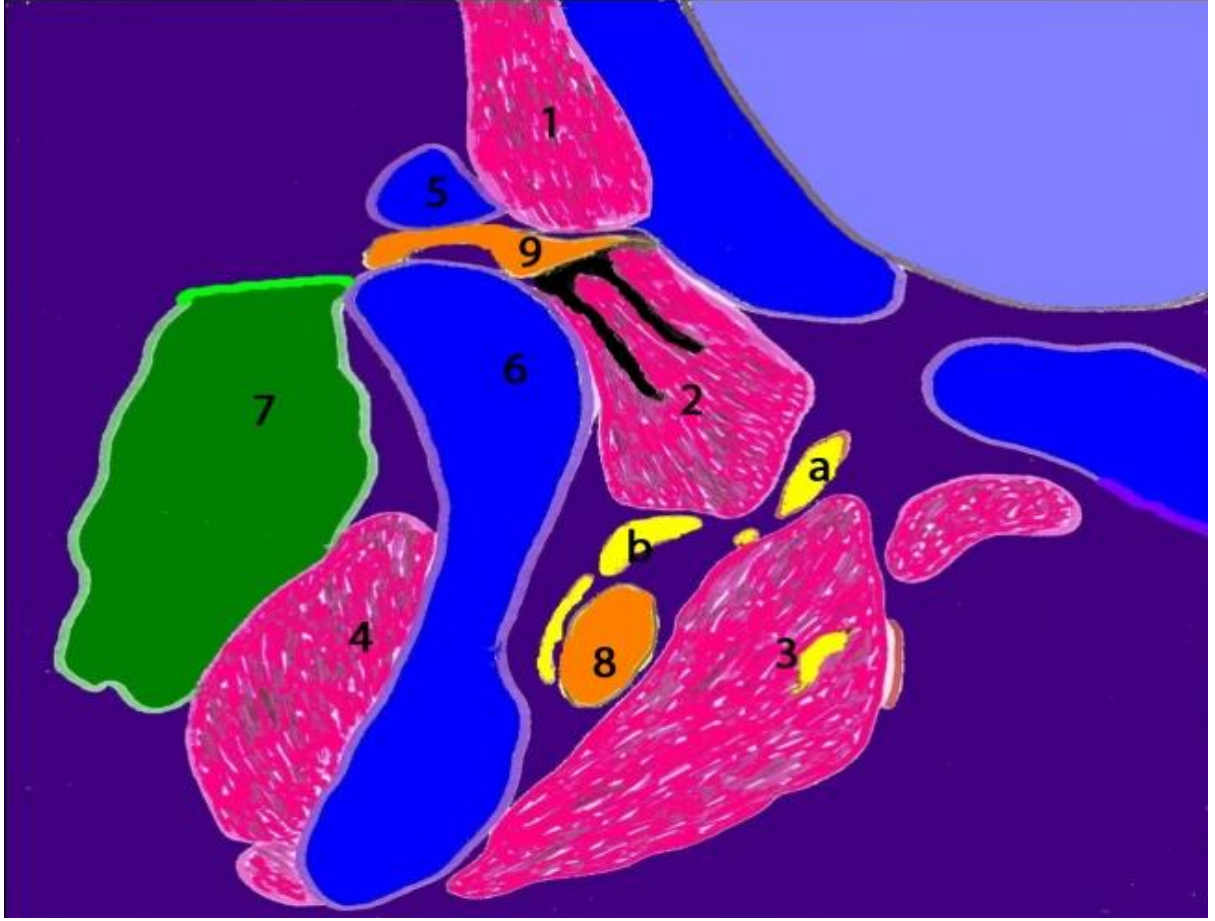
masseter kas hacmi: $24,15\text{mm}^3$ dür.



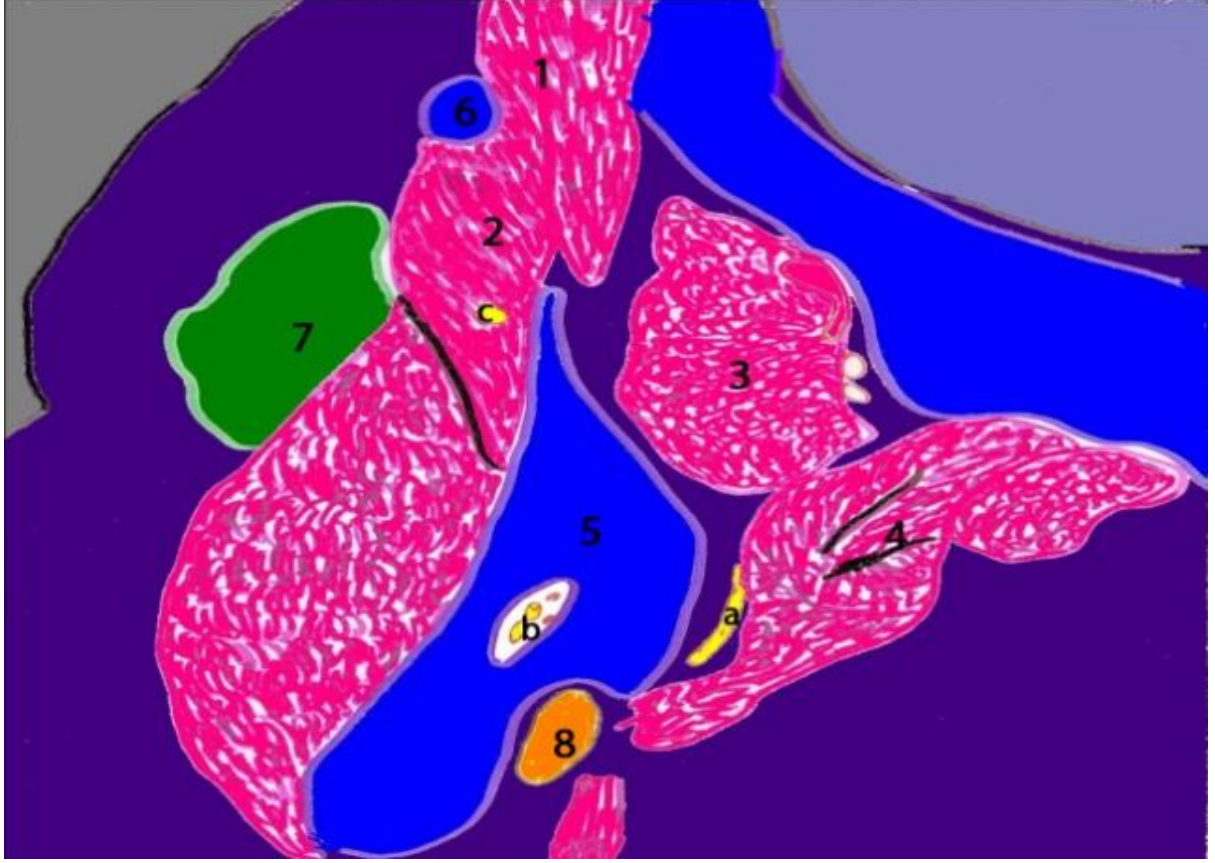
Şekil 4.1.33: 14 haftalık fetusun koronal kesiti;
1,m.temporalis 2,m.pterygoideus medialis 3, proc.condylaris 4, temporal kemik
5,m.pterygoideus lateralis → alt eklem boşluğu, → üst eklem boşluğu, ★
TME diski → sfenoid kemiğin ala temporalisi



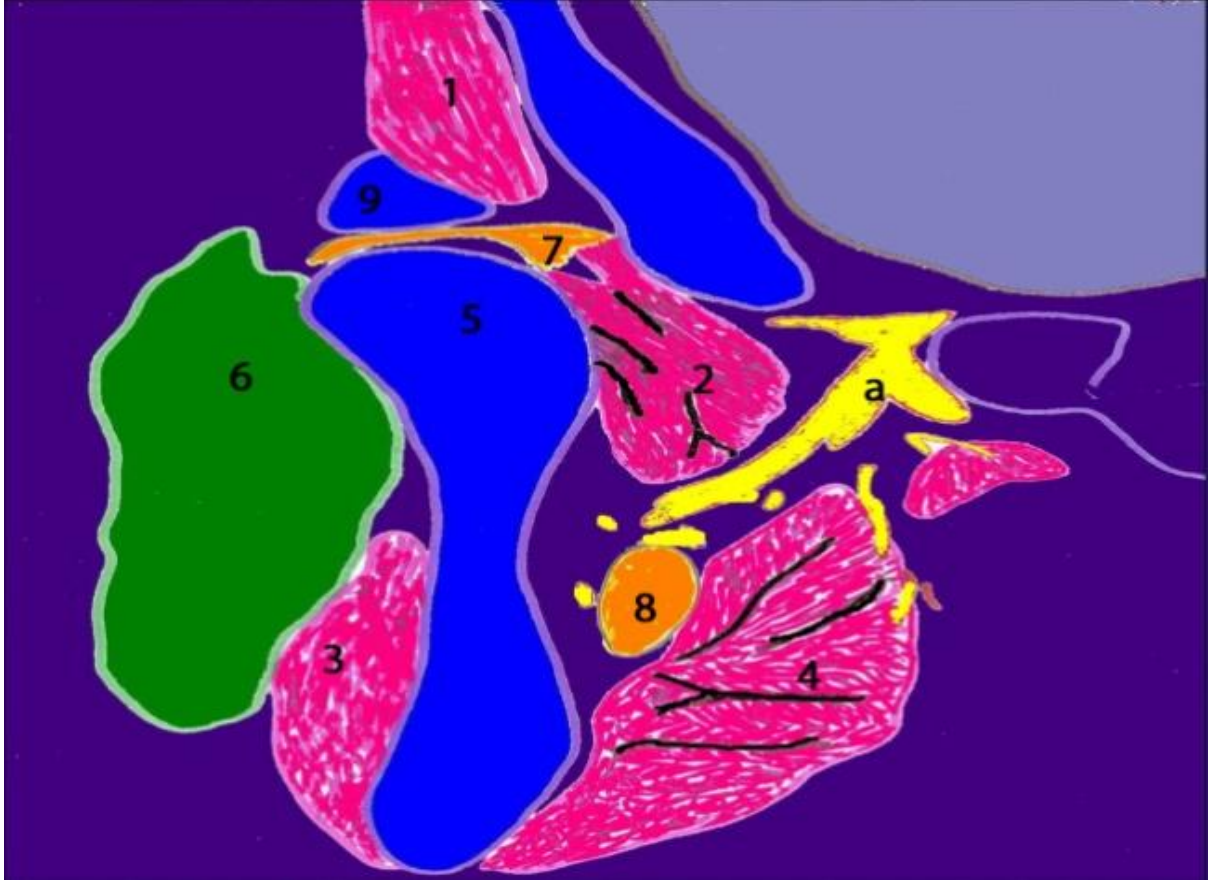
Şekil 4.1.34:14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi;
1,m.temporalis 2,m.massetericus 3,m.pterygoideus lateralis 4,m.pterygoideus medialis
5, temporal kemik 6, ramus mandibularis 7, parotis bezi 8, Meckel kıkırdağı 9,sfenoid kemik



Şekil 4.1.35: 14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi
1, m.temporalis 2,m.pterygoideus lateralis 3, m.pterygoideus medialis 4, m.massetericus
5, temporal kemik 6,proc.condylaris 7, parotis bezi 8,Meckel kıkırdağı 9, TME diski
a, n.lingualis b, n.alveolaris inferior



Şekil 4.1.36: 14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; **1**,m.temporalis **2**,m.massetericus **3**, m. pterygoideus lateralis **4**, m.pterygoideus medialis **5**, ramus mandibularis **6**, temporal kemik **7**, parotis bezi **8**, Meckel kıkırdağı **a**, n.lingualis **b**, n.alveolaris inferior **c**,n.massetericus



Şekil 4.1.37: 14 haftalık fetusun stereolojik yöntem için hazırlanmış koronal kesit çizimi; 1, m.temporalis 2, m.pterygoideus lateralis 3, m.massetericus 4, m.pterygoideus medialis 5, proc. condylaris 6, parotis bezi 7, TME diski 8, Meckel kıkırdağı 9, temporal kemik a, n.mandibularis

4.2 İstatistiksel Analizler ve Grafikler

Çalışmamızda istatistiksel analizler, veriler SPSS (veri 14.0) programına yüklenerek yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi, Regresyon analizi ve Kruskal-Wallis testi uygulandı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4.2.1 Korelasyon analizi

Korelasyon analizi ile iki değişken arasındaki ilişkinin yönü ve derecesi belirlenir. İlişkinin derecesinin belirlenmesinde korelasyon katsayısından yararlanır. Korelasyon katsayısı 'r' ile gösterilir

$$-1 \leq r \leq +1$$

Korelasyon katsayısının işareti pozitifse, değişkenlerden biri artarken (azalırken) diğerinin de arttığını (azaldığını), işaret negatifse değişkenlerden birinin değeri artarken (azalırken) diğerinin azaldığını (arttığını) gösterir. İlişki kuvvetlendikçe 'r' +1'e yaklaşır, zayıfladıkça da sifıra yaklaşır (Yüzer ve ark.,2009).

Çizelge 4.2.1: Korrelasyon analizi; çiğneme kasları ile embriyo/fetus uzunluğunun korelasyonu

	Temporal kas	Lateral pterygoid kas	Medial pterygoid kas	Masseter kas
Embriyo /fetus uzunluğu(CRL)	r=0,97	r=0,88	r=0,89	r= 0,88
	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,008*

*p<0,05

CRL ile temporal kas hacmi (r=0,97), lateral kas hacmi (r=0,88) ,medial kas hacmi(r=0,89) ve masseter kas hacmi (r= 0,88) arasında aynı yönlü kuvvetli ilişki katsayıları (korelasyon) bulunmuştur.Bulunan bu katsayılar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Buna göre embriyo ve fetusların CRL'si arttıkça tüm çiğneme kaslarında hacim oranlarında artış olmaktadır.

4.2.2 Regresyon analizi

Regresyon terimi, bilimsel olarak bir değişkenle başka bir değişken arasındaki ilişki kurma işini ve ilişkinin biçimini anlatır yani biri bağımlı değişken diğeri de bağımsız değişken olarak en az iki değişken arasındaki ortalama ilişkinin matematik bir fonksiyon şeklinde ifade edilmesidir. Bu fonksiyona regresyon denklemi adı verilmektedir (Yüzer ve ark.,2009). Bu denklem şöyledir;

$$Y=b_0+b_1X$$

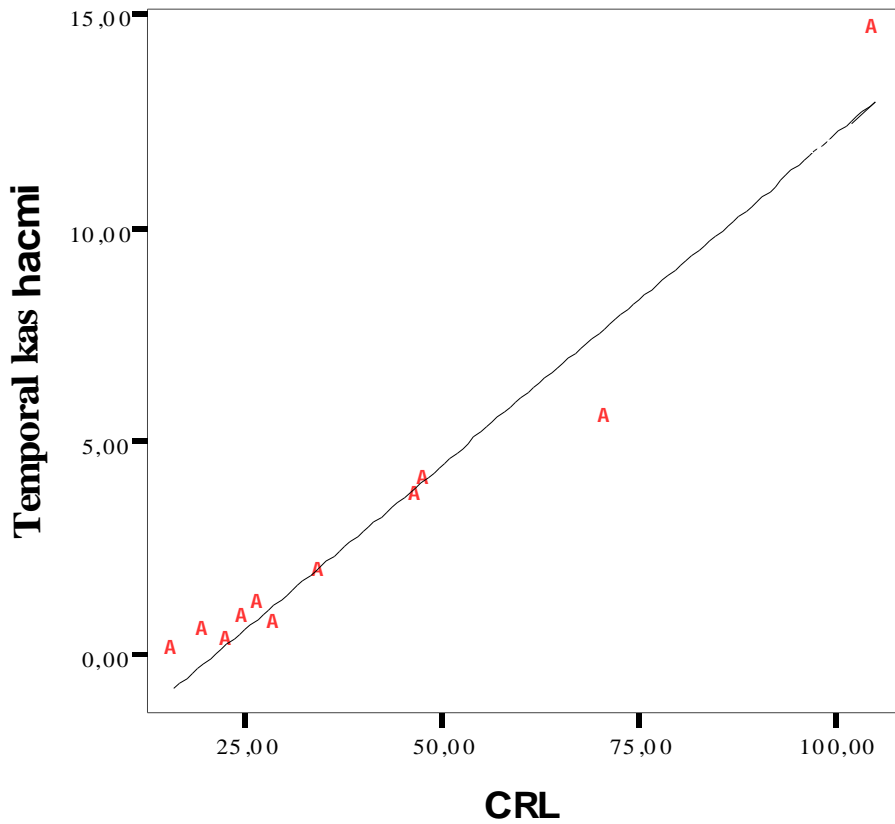
Y; bağımlı değişkendir, X; bağımsız değişkendir b_0 ve b_1 ise regresyon katsayılarıdır.

Temporal kas için yapılan analizde;

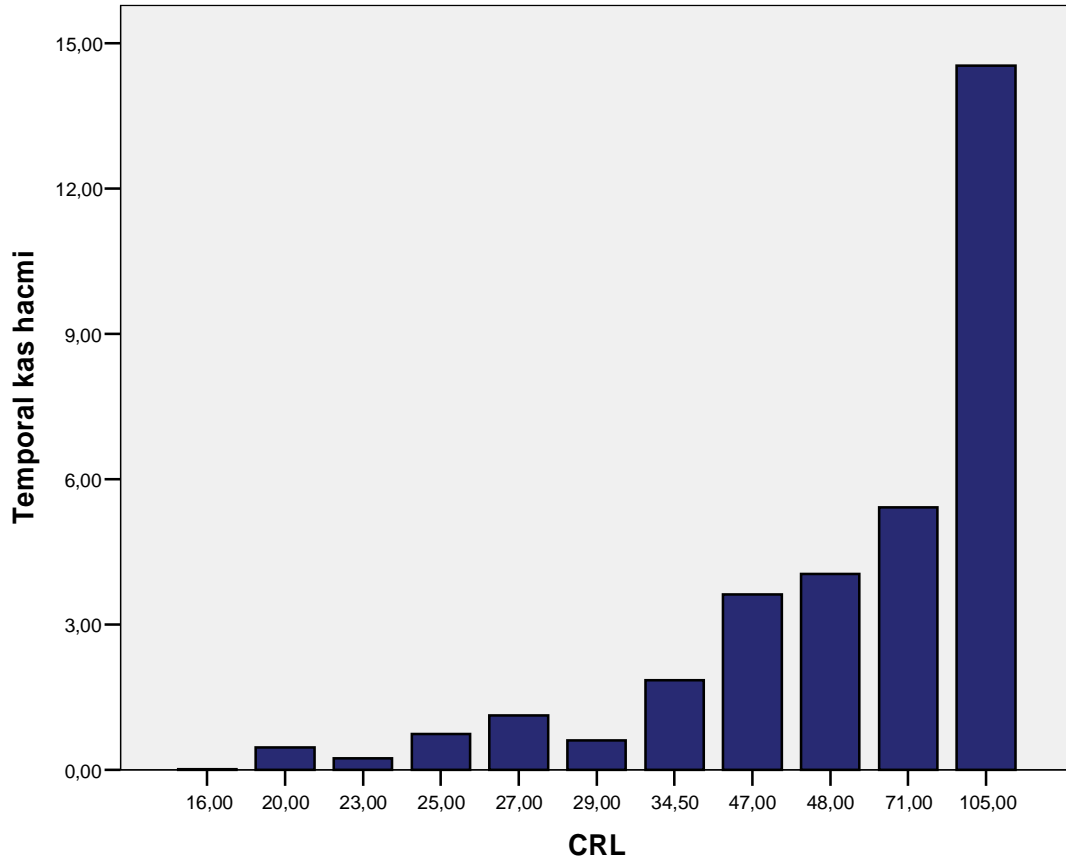
$$Y_{\text{tem}} = -3,28 + 0,15 \times \text{CRL}$$

Denkleme göre; embriyo/fetus CRL'si ile temporal kas hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki anlamlıdır ($t=12,76$; $p=0,001$). CRL 1mm arttığında temporal kas hacminde $0,15\text{mm}^3$ lük bir artma görülmüştür. Şekil 4.2.2.1

Temporal kas = $-3,28+0,15* \text{CRL}$ R-kare =0,95



Şekil 4.2.2. 1 R-kare = 0,95 belirtme katsayısına göre temporal kas hacmindeki değişikliğin %95'i CRL ile açıklanmaktadır



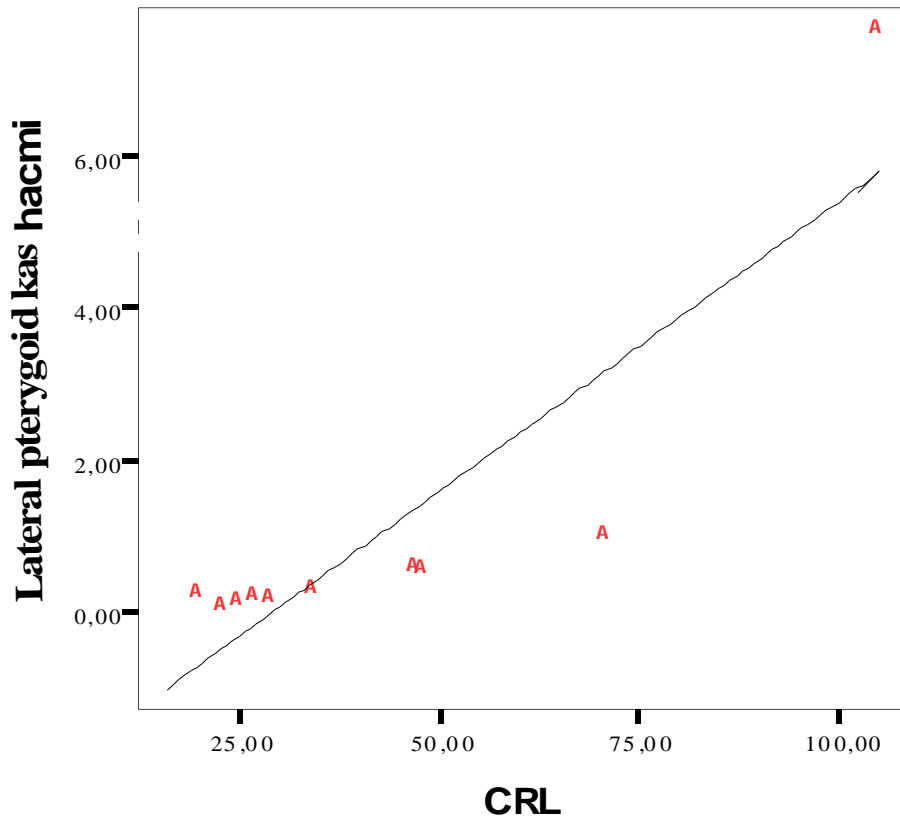
Şekil 4.2.2.2: CRL'ye göre temporal kas hacmi ölçümlerinin dağılımı

Lateral pterygoid kas için yapılan analizde;

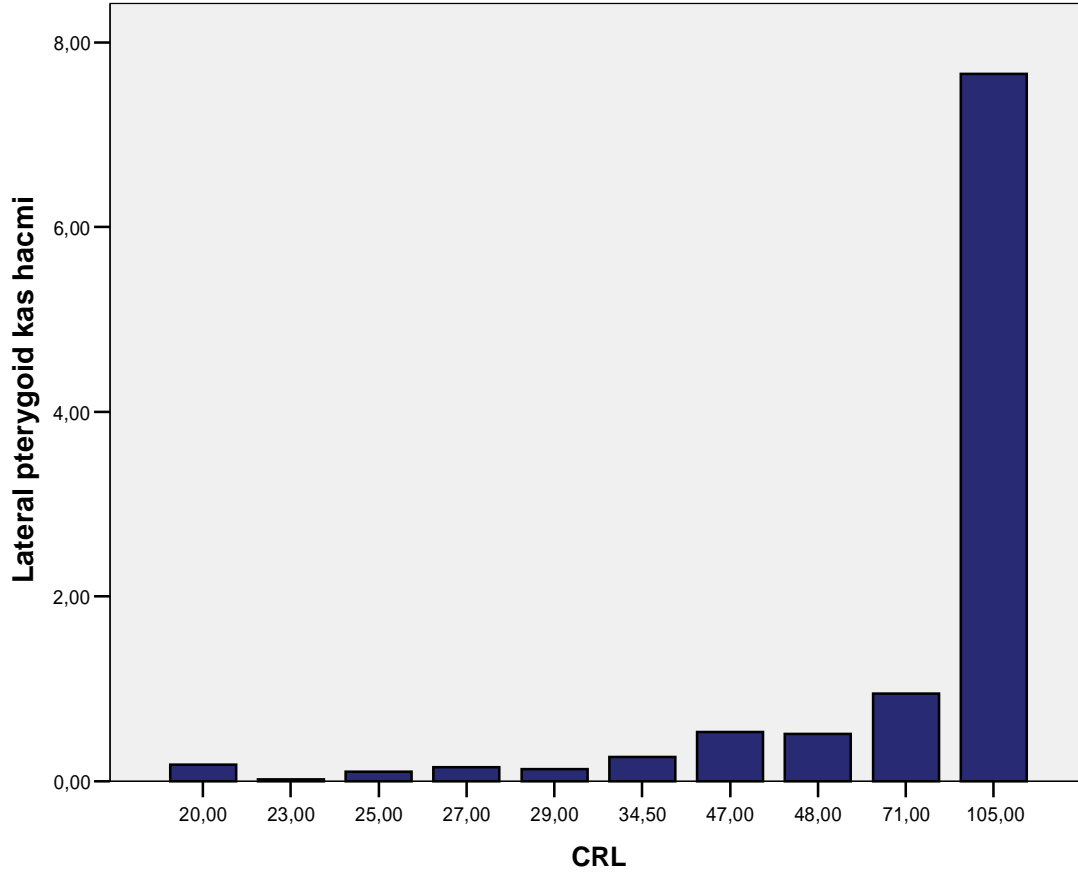
$$Y_{\text{lateral}} = -2,24 + 0,07 \times \text{CRL}$$

Denkleme göre; embriyo/fetus CRL'si ile lateral pterygoid kas hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki anlamlıdır ($t=5,15$; $p=0,001$). CRL 1mm arttığında lateral kas hacminde $0,07\text{mm}^3$ lük bir artma görülmüştür. Şekil 4.2.2.3

Lateral pterygoid kas= $-2,24+0,08 * \text{CRL}$ R-kare = 0,77



Şekil 4.2.2.3: R-kare = 0,77 belirtme katsayısına göre lateral pterygoid kas hacmindeki değişikliğin %77'si CRL ile açıklanmaktadır



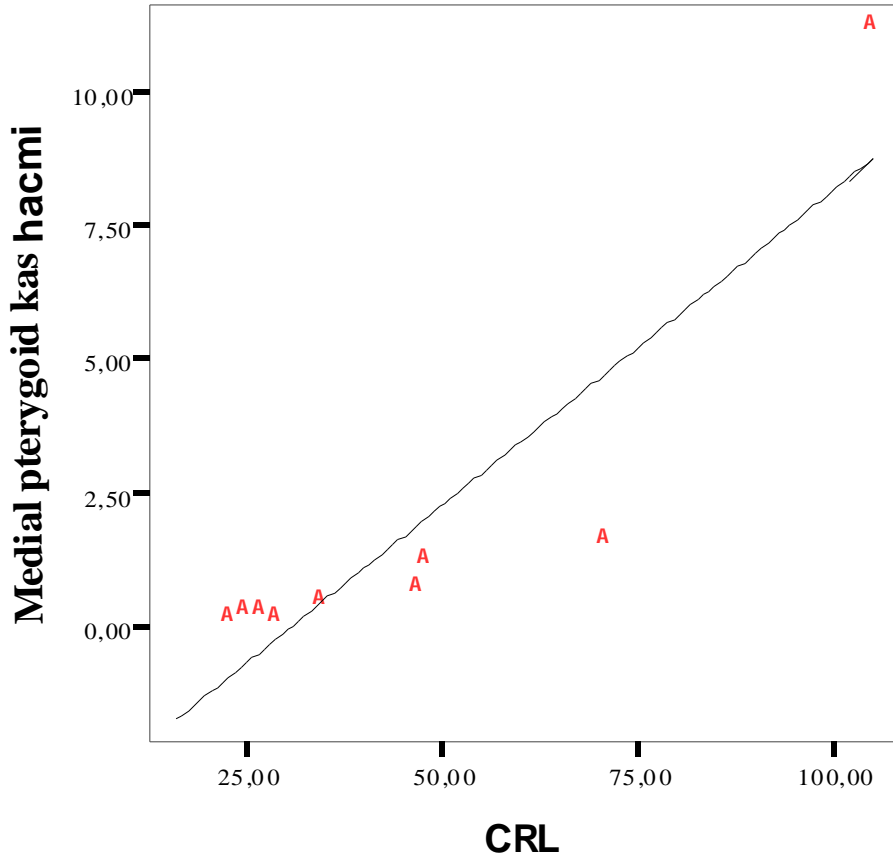
Şekil 4.2.2.4: CRL'ye göre lateral pterygoid kas hacmi ölçümlerinin dağılımı

Medial pteryoid kas için yapılan analizde;

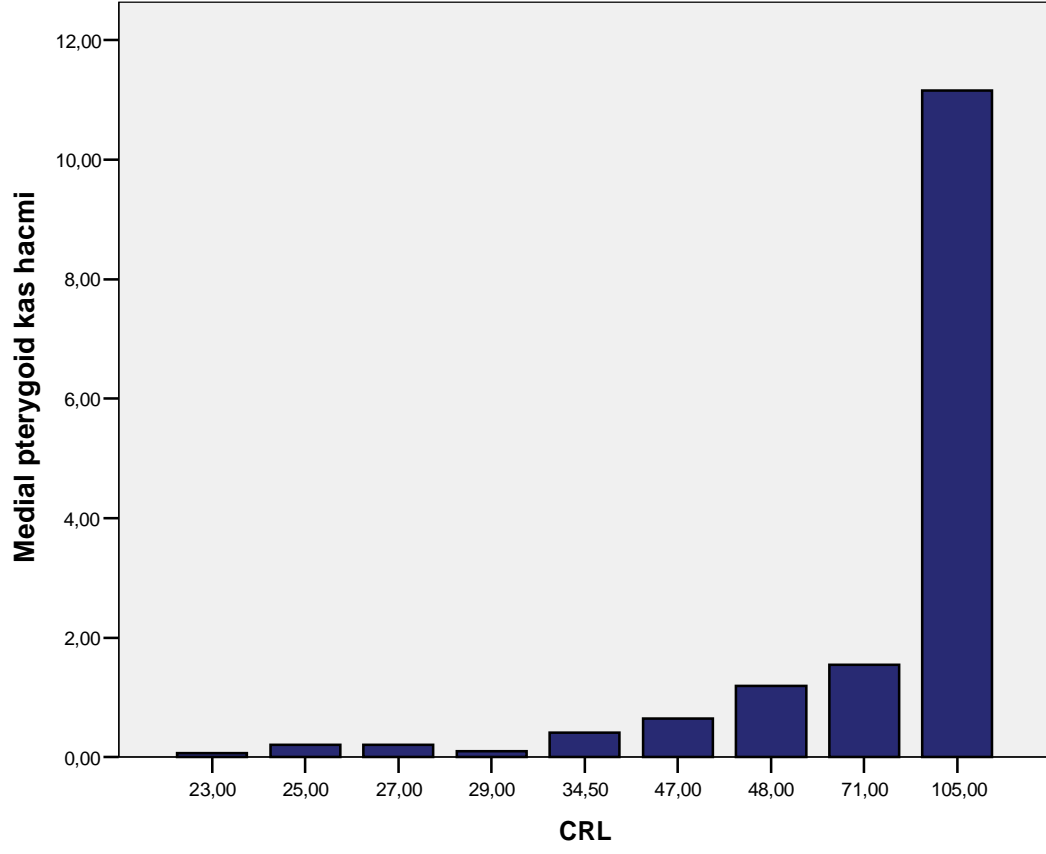
$$Y_{\text{medial}} = -3,64 + 0,12 \times \text{CRL}$$

Denkleme göre; embriyo/fetus CRL'si ile medial pteryoid kas hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki önemlidir ($t=5,26$; $p=0,001$). CRL 1mm arttığında medial kas hacminde $0,12\text{mm}^3$ lük bir artma görülmüştür. Şekil 4.1.2.5

Medial pteryoid kas $= -3,64 + 0,12 * \text{CRL}$ R-kare = 0,80



Şekil 4.2.2.5: R-kare = 0,80 belirtme katsayısına göre medial pteryoid kas hacmindeki değişikliğin %80'i CRL ile açıklanmaktadır

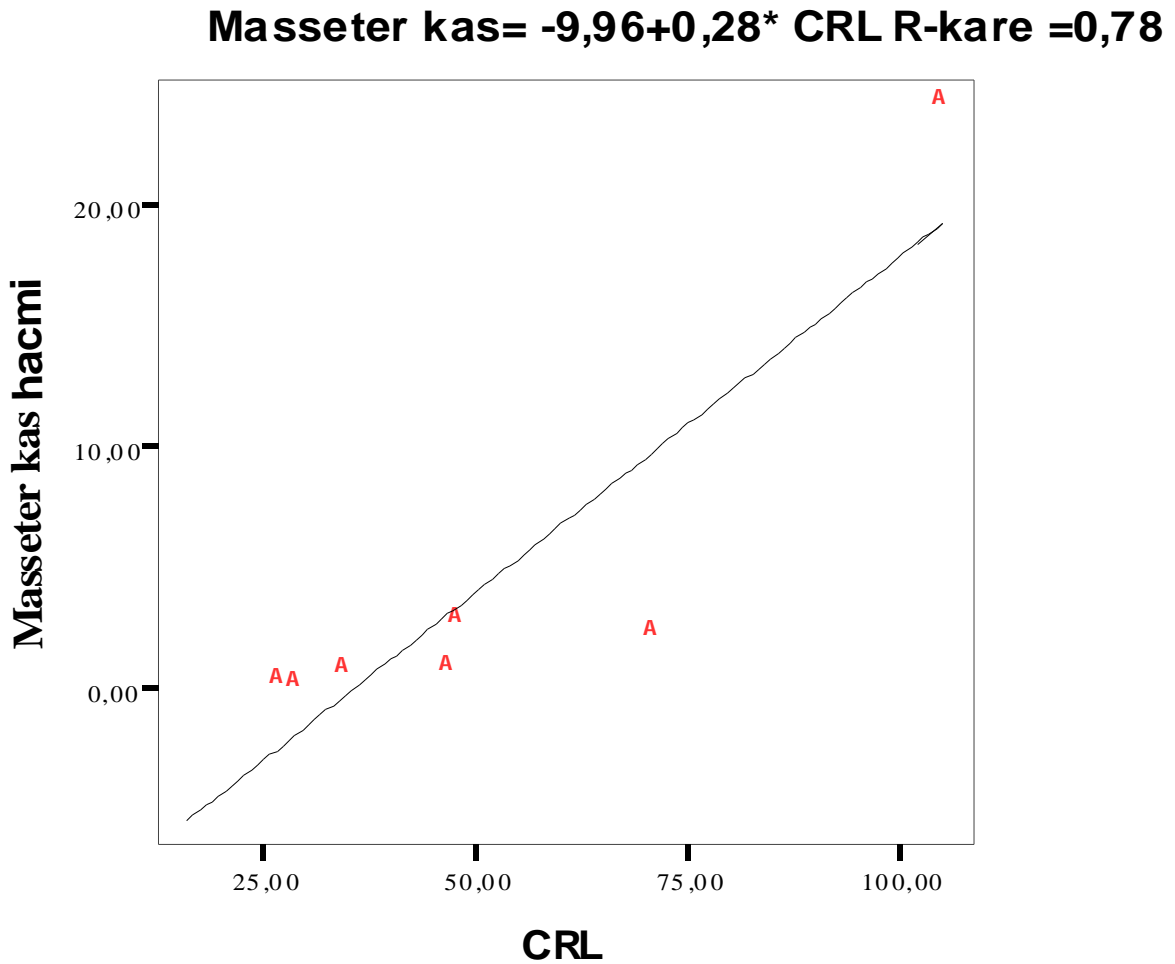


Şekil 4.2.2.6: CRL'ye göre medial pterygoid kas hacmi ölçümlerinin dağılımı

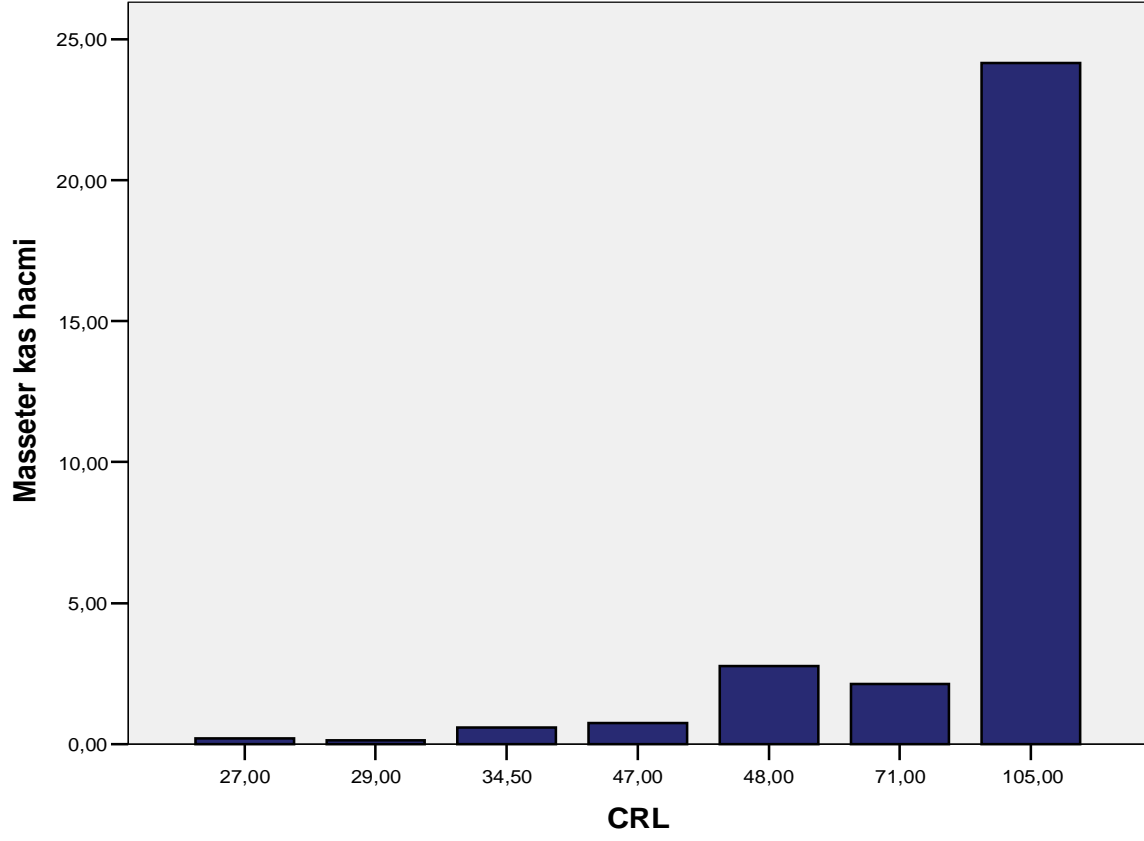
Masseter kas için yapılan analizde;

$$Y_{\text{masseter}} = -9,96 + 0,28 \times \text{CRL}$$

Denkleme göre; embriyo/fetus CRL'si ile masseter kas hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki önemlidir ($t=4,23$; $p=0,008$). CRL 1mm arttığında masseter kas hacminde $0,28\text{mm}^3$ lük bir artma görülmüştür. Şekil 4.2.2.7



Şekil 4.2.2. 7: R-kare =0,78 belirtme katsayısına göre masseter kas hacmindeki değişikliğin %78'i CRL ile açıklanmaktadır



Şekil 4.2.2.8: CRL'ye göre masseter kas hacmi ölçümlerinin dağılımı

4.2.3 Kruskal-Wallis analizi

Bu test bir değişkene ilişkin iki yada daha fazla grubun karşılaştırılması amacı ile kullanılır. Birbirinden bağımsız iki yada daha fazla grubun (örneklem) bağımlı bir değişkene ilişkin ölçümlerinin karşılaştırılarak iki dağılım arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek amacı ile kullanılır (Alpar,2006).

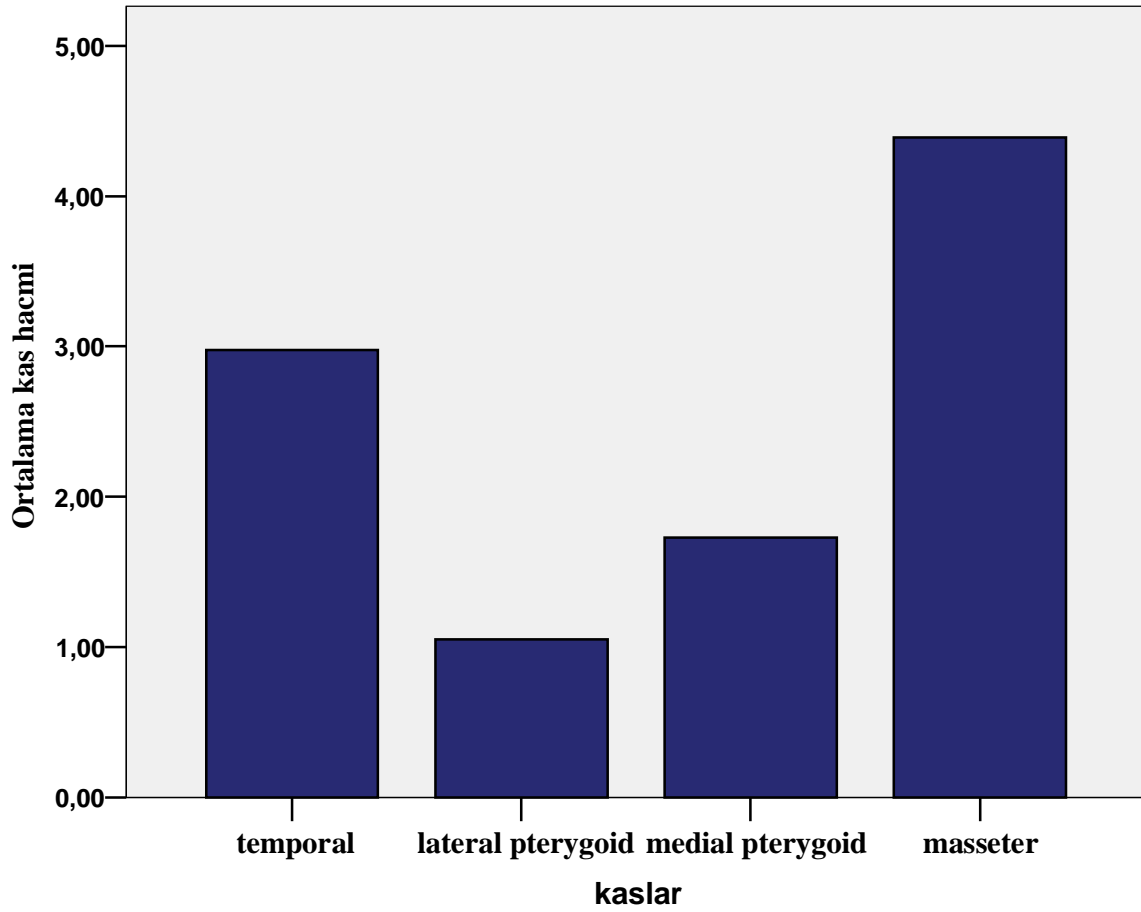
Çizelge 4.2.3.1: Kruskal-Wallis testini gösteren tablo

Çiğneme kasları	Kas hacimleri $\bar{X} \pm S$
Temporal kas n=11	2,97 \pm 4,23
Lateral pterygoid kas n=10	1,04 \pm 2,33
Medial pterygoid kas n=9	1,72 \pm 3,57
Masseter kas n=7	4,39 \pm 8,97

Sonuç: KW=5,19; p=0,158

Çiğneme kaslarının büyüme hızları hacim artışı olarak değerlendirildiğinde, çiğneme kaslarının birbirlerine göre hacim artış farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p \geq 0,05)

Çiğneme kasları hacimsel olarak karşılaştırıldığında; sırasıyla hacimsel olarak en büyük kas masseter, devamında temporal kas, devamında medial pterygoid kas, en küçük hacime sahip kas ise lateral pterygoid kaktır. Şekil 4.2.3.2



Şekil 4.2.3.2: Çiğneme kaslarına göre hacim değerlerinin dağılımı

Çalışmamızda yapılan ölçümler sonucunda ilgili kasların hacimleri çizelge 4.3.1'deki gibidir

Çizelge 4.3.1: Embriyo ve fetusların çiğneme kas hacimleri

EMBRYO ve FETUS BAŞ-KUYRUK SOKUMU UZUNLUĞU (CRL,mm) ve DÖLLENME YAŞI (hafta)	ÇIĞNEME KASI	KAS HACMİ (mm³)
16mm (6-7 hafta)	Temporalkas primordiyumu	0,02
20mm (7 hafta)	Temporal kas	0,47
	Lateral pterygoid kas	0,18
23 mm (7-8 hafta)	Temporal kas	0,24
	Lateral pterygoid kas	0,02
	Medial pterygoid kas	0,07
25 mm (7-8 hafta)	Temporal kas	0,74
	Lateral pterygoid kas	0,1
	Medial pterygoid kas	0,21
27mm (8 hafta)	Temporal kas	1,13
	Lateral pterygoid kas	0,15
	Medial pterygoid kas	0,21
	Masseter kas	0,21
29mm (8 hafta)	Temporal kas	0,62
	Lateral pterygoid kas	0,13
	Medial pterygoid kas	0,1
	Masseter kas	0,13

34,5mm (8-9 hafta)	Temporal kas	1,86
	Lateral pterygoid kas	0,26
	Medial pterygoid kas	0,41
	Masseter kas	0,59
47mm (10 hafta)	Temporal kas	3,63
	Lateral pterygoid kas	0,53
	Medial pterygoid kas	0,64
	Masseter kas	0,74
48mm (10 hafta)	Temporal kas	4,05
	Lateral pterygoid kas	0,51
	Medial pterygoid kas	1,19
	Masseter kas	2,78
71mm (11-12 hafta)	Temporal kas	5,43
	Lateral pterygoid kas	0,95
	Medial pterygoid kas	1,55
	Masseter kas	2,14
105mm (14 hafta)	Temporal kas	14,54
	Lateral pterygoid kas	7,66
	Medial pterygoid kas	12,16
	Masseter kas	24,15

Çizelge 4.3.1'deki çiğneme kas hacim ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; 11-12.haftaya (71mmCRL) kadar temporal kas ortalama 1,63 kat, lateral pterygoid kas ortalama 1,78 kat, medial pterigoid kas 1,89 kat ve masseter kas 2,17 kat artış oranıyla hacimsel olarak büyümüştür. 11-12. haftadan sonra ise hacimsel olarak, temporal kas 2,67 kat, lateral kas 8,06 kat, medial pterigoid kas 7,2 kat ve masseter kas 11,28 kat büyümüştür.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, modern stereolojik yöntemler yardımıyla insan çiğneme kaslarına ait histolojik ve embriyolojik veriler incelenerek kasların hacimsel gelişiminin incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde yetişkin çiğneme kaslarının kalınlık, alan ve hacim gibi morfolojik özelliklerini inceleyen birtakım çalışmalar yapılmıştır. Çiğneme kaslarının embriyolojik gelişimine ait üç boyutlu çalışmalar ise Toller ve ark.(1993, 1994, 1995, 2000,2001) tarafından yapılmıştır. Ancak, bugüne kadar insanda çiğneme kaslarının embriyolojik gelişiminini hacimsel olarak inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, insanda çiğneme kaslarının embriyolojik hacimsel gelişimlerine ait nicel verilerden yola çıkılarak morfometrik norm değerler oluşturulması hedeflenmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz ölçümlerin bize prenatal döneme ait çiğneme kas hacimleri hakkında sunduğu nicel verilerin ileride başka çalışmalar için referans olacağını düşünmekteyiz.

Yüzün morfolojisi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (Kiliaridis ve ark.,1991). Moss ve Rankow (1968), ağız ve çene kaslarının baş ve yüz bölgesinin büyüme ve gelişimini etkilediğini söylemiştir. Birçok hayvan deneyi ve klinik çalışma, çiğneme kas fonksiyonu ile ilişkili olarak çenelere gelen yük miktarının artması ile kemik apozisyonunun arttığını ve diş arklarının kaide kemiğinin transvers yönde gelişim gösterdiğini bildirmektedir. Çiğneme kas fonksiyonunun artması sonucu mandibulanın anguler, koronoid ve kondiler uzantılarında gelişim artışı meydana gelir (Kiliaridis, 2006). Postnatal büyüme esnasında kemiklerde biyomekanik çevrenin devamlılığı için gerekli olan sürekli bir yeniden şekillenme durumu vardır. Bu yüzden çiğneme kasları çene yüz büyümesini düzenleyen önemli çevresel etkenlerdir (Van Limborgh,1972; Enlow, 1996). Örneğin, masseter kas aktivitesinin düşük olduğu myotonik distrofi hastalarında geniş bir mandibuler düzlem açısı ve anormal kemik gelişimi söz konusudur (Kiliaridis ve ark 1989; Zanolati, 2002). Yapılan bir çalışmada çeneyi kapatan kasların bilateral rezeksiyonunun ramus yüksekliğinde azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur (Fukazawa ve ark.,1982). Ratlarda yapılan bir çalışmada masseterin bilateral rezeksiyonu kondrositlerde azalmaya ve ön açık kapanış gibi iskeletsel bir soruna neden olmuştur (Monje ve ark.,1994; Navarro ve ark.,1995). Yine ratlarda masseterik sinirin denervasyonu gonial bölgede kemik oluşumunu azaltmış ve vertikal yüz yüksekliğinde artışa sebep olmuştur (Kikuchi ve ark.,1978). Bu çalışmadan elde edilen ve istatistiksel olarak desteklenen norm değerlerin, klinik prenatalolojik çalışmalarda gelişim anomalilerinin

değerlendirilmesinde ve postnatal dönemde oluşturacağı olumsuz etkileri önlemek için erken teşhis ve tedavide önem taşıyacağı düşünülmektedir.

Organ veya lezyonların toplam hacimlerini veya bileşenlerinin hacimlerini hesaplamak için bir dizi değişik yöntem kullanılmaktadır. İlgilenilen ve hacmi hesaplanmak istenen yapı, örneğin karaciğer, akciğer veya dalak gibi çevresindeki diğer organ ve yapılardan izole edilebilecek makroskopik bir yapılanmaya sahipse, bunun hacmini hesaplamak yerine bu gibi durumlarda sık kullanılan bir yöntem; yapıyı içi su ile doldurulmuş dereceli bir silindir içine atarak, artan su hacmini ölçmektir (Arşimet prensibi). Literatürde organ hacimlerinin in vitro olarak ölçüldüğü birçok çalışmada Arşimet prensibi uygulanmıştır. Fakat çoğu zaman ilgilendiğimiz yapılar, çevrelerindeki bileşenlerle iç içe bir ilişki içerisindedirler ve böyle yapıları izole ederek doğrudan bir hacim ölçümü yapılması çoğu kez olanaksızdır. Bu durumda, Cavalieri yöntemi uygulanabilir. Bu yöntem, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur (Özden ve ark.,2005). Stereolojik yöntemler hem araştırma laboratuvarları için hazırlanmış bilgisayar destekli stereolojik analiz sistemleriyle hem de basit araç, gereç ve düşük maliyetlerle uygulanabilmektedir (Canan ve ark.,2004, 2005). Stereolojik yöntemler, sistematik rastgele örnekleme yöntemi temeline dayanır ve doğruluğu ispatlanmış formüller kullanılır (Mayhew,1996; Mayhew ve Gundersen,1996; Cruz ve Orive,1997). Bu sebepten örneklem ve ardından elde edilen ölçümlerden elde edilen sonuçlar gerçek değerden belli bir farklılık gösterse de sonuçlar istatistiksel olarak kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğunda hesaplama değeri de güvenilir bir sonuç olarak kabul edilir (Jorgen ve ark.,1981;Gundersen ve Jensen, 1987; West, 1999; Canan ve ark.,2002). Çalışmamızda kullandığımız materyaller insan embriyo ve fetuslarının histolojik kesitlerinden oluştuğundan dolayı, teknik nedenlerle kasları etraf dokulardan ayırıp Arşimet prensibine göre hacmini ölçmek mümkün değildir. Ayrıca, Arşimet prensibini uygulayabilmek için dokunun makroskopik bir yapılanma göstermesi gerekir. Oysa bu çalışmada kullandığımız embriyo ve fetusların kas boyutları milimetrik boyutlarda olduğu için, bu prensip bu çalışma için uygun bir yöntem değildir.

Stereolojik yöntemler, uygulama alanı geniş olan ve çeşitli görüntü sistemleri üzerinden uygulanabilen yöntemlerdir. Cavalieri yöntemi BT ve MR görüntüleri üzerinde, sınırları birbirinden ayırt edilebilen normal ya da patolojik olan her organ ya da doku için gerçekleştirilebilir (Odacı ve ark., 2005). Cavalieri yöntemi birbirine paralel ardışık kesitleri alınabilen her nesnenin hacminin hesaplanmasında kullanılabilir

(Şahin ve ark., 2003). Stereolojik metotlarda kesit sayısı arttıkça elde edilen sonuçlar gerçek değere daha yakındır (www.stereoloji.org). Bu çalışmada, mevcut olan histolojik kesitler üzerinde stereolojik uygulamalar arasında en çok kullanılan hacim hesaplama yöntemi olan Cavalieri yöntemi, kesit kalınlığı 50 mikron olan kesitler üzerinde uygulanarak kasların hacimleri hesaplanmıştır. Kesit kalınlığının küçük olması nedeniyle çok sayıda kesit kullanılmıştır ve bu kesitler üzerinde ölçüm yapılması ile daha hassas sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir.

Planimetrik yöntemler bilgisayar destekli programlar kullanılarak 3 boyutlu yeniden yapılandırma teknikleri ile yapılan çalışmaları içermektedir (Rosen ve ark., 1990; Xuea ve ark., 1999). Birçok çalışmada NAÖC ile yapılan ölçüm sonuçlarının planimetrik yöntemlerle yapılanlara göre daha doğru ve gerçek değere daha yakın olduğu rapor edilmiştir (Jorgen ve ark., 1981; Mathieu ve ark.,1981). Roberts ve ark. (1994), planimetrik yöntemler için bilgisayar destekli programlar nedeniyle tecrübeli personele ihtiyaç olduğunu ve sistemin pahalı olmasının da her merkezde pratik bir şekilde uygulanmasını kısıtladığını rapor etmiştir. Cotter ve ark. (1999), yaptıkları bir çalışmada etkinlik, hata katsayısı ve süre bakımından Cavalieri prensibinin planimetrik sistemlere göre daha üstün olduğunu, şeffaf asetatlar kullanılarak uygulanan stereolojik yöntem ile planimetrik uygulama arasındaki en önemli farkın zaman olduğunu ortaya koymuştur. Mazonakis ve ark. (2000), karaciğer hacmini hesaplamada her iki tekniği kullanmış ve nokta sayım yönteminin planimetrik yöntemle göre daha hızlı olduğunu rapor etmiştir. Çalışmamızda çiğneme kas hacim ölçümü toplam 549 kesit üzerinden yapılmıştır. NAÖC kullanılarak yapılan ölçümler kullandığımız tekniğin literatürle uyumlu olarak yeterli olduğunu göstermiştir.

Stereolojik yöntemlerin temeli, sistematik rastgele örnekleme temeline dayanır ve biyolojik çalışmalar için bilinen en güvenilir örnekleme yöntemidir. Bu yöntem, adından da anlaşılacağı üzere, bir yapıdan hem sistematik, yani önceden belirlenen sabit bir aralıkla, hem de rastgele bir tarzda örnekleme yapılmasını mümkün kılar (Howard ve Reed, 1998; Anonim, 2010). Sistematik rastgele örnekleme yöntemi örnekleme serisinin, ilk sistematik aralıkta rastgele bir noktadan başlatılması ile elde edilen örnekleme biçimidir. Eğer örnekleme yapılıyorsa bunun tarafsızlığından emin olmak gerekir, eğer yöntem doğası gereği tarafsızlık gösteriyorsa sonuçlar çoğu kez gerçek değerden farklı olur. Çalışmaların çoğunda hacmi ölçülmeye çalışılan yapının gerçek değeri bilinmediğinden dolayı eğer tarafsız bir yöntem uygulanmazsa araştırmacı yaptığı hatanın farkında olmadan yanlış sonuçlar elde eder ve çalışma

sonucunda yanlış biyolojik yorumlarda bulunabilir (Gundersen ve Jensen, 1987; Howard ve Reed,1998; West,1999; Canan ve ark.,2002).SRÖ yöntemiyle seçilen örneklem ve sonrasında yapılan bazı ölçümler gerçek değerden sapma gösterse bile istatistiksel olarak kabul edilir sınırlar içerisindedir. Dolayısıyla, elde edilen değerler güvenilir sonuçlar olarak kabul edilmektedir (Jorgen ve ark., 1981;Gundersen ve Jensen 1987; West,1999; Canan ve ark.,2002). Bu çalışmada, çalışmanın hassasiyetini arttırmak amacıyla örneklem yapılmayıp, embriyo ve fetuslardan elde edilen tüm kesitler üzerinden kas hacim ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Böylece elde ettiğimiz sonuçların gerçeğe en yakın norm değerler olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde embriyo ve fetusların çiğneme kas hacim değerlerine ve buna benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kas hacim ölçümü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, çiğneme kas hacim değerleri yetişkinlere ait olup, elde ettiğimiz embriyo ve fetuslara ait kas hacim değerleri literatürle karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızda, korelasyon analizi ile elde edilen sonuçlar, insan embriyo ve fetuslarının çiğneme kaslarında gelişimsel olarak hacim artışının büyük bir kısmının CRL artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. İlişkinin kuvveti hakkında bilgi veren 'r' katsayısı temporal kas için 0,97, lateral pterygoid kas için 0,88, medial pterygoid kas için 0,89 ve masseter kas için 0,88 bulunmuştur. Bu değerlerin +1'e yakın olması ilişkinin kuvvetli olduğunu göstermektedir. Temporal kas için geriye kalan 0,03'lük kısım, lateral pterygoid kas için geriye kalan 0,12'lik kısım, medial pterygoid kas için geriye kalan 0,11'lik kısım ve masseter kas için geriye kalan 0,12'lik kısım ise CRL'den bağımsız olarak artmıştır. Regresyon analizi ile incelendiğinde ise temporal kas %5, lateral pterygoid kas %23, medial pterygoid kas %20 ve masseter kas ise %22 oranında CRL'den bağımsız olarak hacim büyümesi göstermiştir. CRL artışıyla kas hacmi artışı arasındaki pozitif ilişki korelasyon analizinde %88-97 oranında iken regresyon analizinde bu oran %77-95'dir. CRL'den bağımsız kas artış oranı korelasyon analizinde %3-12 iken regresyon analizinde bu oran %5-23'tür. İki farklı istatistiksel yöntem uygulandığında, sonuçlar bazı farklılıklar göstermişse de, CRL'den bağımsız olan kas hacim oranının, intrauterin dönemin erken safhalarında başlayan tam olmayan pasif ağız açma ve kapama hareketine, ilerleyen dönemlerde ise TME'nin oluşumundan sonra meydana gelen aktif çene hareketlerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çiğneme kas hacim ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; 7.hafta ile 11-12.hafta (71mmCRL) arasında ortalama temporal kas 1,63 kat, lateral pterygoid kas 1,78 kat, medial pterygoid kas 1,89 kat ve masseter kas 2,17 kat artış oranıyla hacimsel olarak büyümüştür.

Regresyon analizinde embriyo uzunluğuna göre kas hacim ölçümlerinin dağılım grafiklerine baktığımızda ve 11-12. hafta ile 14.hafta (105 mm CRL)'lardaki çiğneme kaslarında hacimsel olarak bir büyüme hamlesi izlenmiştir. Şöyle ki temporal kas 2,67 kat, lateral pterygoid kas 8,06 kat, medial pterygoid kas 7,2 kat ve masseter kas 11,28 kat hacimsel olarak büyümüştür. Büyüme hamlesini gözlediğimiz dönem Humprey (1971) ve Sperber'in (1981) ağız açma ve kapama hareketinin aktifleştiğini öne sürdükleri dönem ile, Toller ve Juniper'in (1993) TME yapılarının oluşumunun aktif ağız açma hareketiyle eş zamanlı olduğunu ileri sürdükleri dönemdir. Ayrıca Toller ve Juniper (1993,1994) ile Toller ve Keskin, (2000), Toller ve Muğlalı, (2001) çalışmalarında 14.haftada TME'ye ait yapıların tam olarak oluştuğunu ve yetişkindeki şekline ulaştığını gözlemişlerdir. Kas hacim artışıdaki bu hamlenin 14. haftada tam olarak gelişen, çene hareketlerinin daha aktif yapılmasını sağlayan TME gelişimine bağlı olduğunu ve çene hareketlerinin kas hacminin artışında önemli bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda Kruskal-Wallis testi ile yapılan çiğneme kasları arasındaki kas hacim artış hızları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadığından bütün çiğneme kaslarının büyüme oranları birbirine yakın olduğu sonucu çıkarılabilir. Ortalama kas hacimlerini karşılaştırdığımızda, hacimsel olarak en büyük kas masseter kas, devamında temporal kas, onun devamında medial pterygoid kas ve hacimsel olarak en küçük kas ise lateral pterygoid kastır.

İnsanlarda çiğneme kasları, çene hareketlerinde önemli bir role sahiptir (Blanksma ve ark.,1990, 1995).Yüz kaslarının kontraksiyonu embriyolojik gelişimin 6. ve 8. haftaları arasında başlar ve 9. haftada US yardımıyla gözlenebilir. Prenatal dönemde çene yüz kaslarındaki kontraksiyon eksikliği, ileride birçok anomaliye sebep olabilir. Bunlardan bazıları; oküler hipertelorizm, zigoma ve orta yüz profilinde düzleşme, küçük ağız, mikroretrognati, küçük dil ve yarı damak dudak oluşumudur (Hall ve Judith; 2010). Kas hareketleri ve fonksiyonu mandibula ve TME diskinin gelişiminde etkilidir. Çünkü doku morfogenezisi sırasında mekanik stresler hücre aktivitelerinin düzenlenmesini sağlar (Ingber,1991; Ruoslahti,1997). Prenatal çene hareketleri de mandibula kondili ve TME diskinin gelişiminde önemli mekanik faktörlerdir (Habib ve ark.,2005,2007). Symons (1952), Scott ve Symons (1964), TME alt ve üst boşluklarının oluşumuna ait ilk bulguyu bu dönemde gözlemiştir, TME boşluklarının oluşumunu TME fonksiyonunun ilk işareti olarak kabul etmiştir ki, bu gelişim evresi 10-11 haftalık fetus ile uyumludur. Fell (1956), kas aktivitesi eksikliğinde TME boşluklarının oluşumunun meydana gelmediğini rapor etmiştir.

Drachman ve Sokoloff'a (1966) göre embriyonik dönemde eklem kavitesi ve eklem yüzeylerinin oluşması için kas kontraksiyonu mutlaka gereklidir. Baume (1962) ve Melfi, (1966) TME'nin iki farklı blastemadan oluştuğunu, bu blastemalardan birinin temporal ve masseter kaslar arasında diğerinin ise lateral pterygoid kasın lateralinde oluştuğunu ve lateral pterygoid kasın diskin oluşumunda kilit rol oynadığını söylemiştir. Murray ve Drachman (1969), tavuk embriyoları üzerinde yaptıkları bir çalışmada eklem kavitelerinin oluşumu sırasında eklem ankilozunun oluşmaması için kaslarda kontraksiyonun gerekli olduğunu söylemiştir. Sperber (1981), insanda intrauterin dönemde ağız açma hareketinin 7.5. haftada embriyonun total kontralateral hareketinin bir parçası olarak meydana geldiğini ve başlangıçta ağız kapamanın pasif olduğunu, 11. haftada aktif hale geldiğini gözlemiştir. Humphrey'e (1971) göre 7. haftada ağız açma refleksi kontralateral fleksiyon refleksinin bir parçası olarak meydana gelir, perioral kütanöz stimülasyon mandibulayı aşağı doğru çektiği için ağız açılmasına neden olur. Yazara göre 11-11,5. haftaya kadar bariz bir ağız açma ve kapama hareketi görülmemektedir. Stutzman ve Petrovic (1974), kondil kırırdağının farklılaşması için lateral pterygoid kasın mekanik olarak uyarılmasına ihtiyaç olduğunu rapor etmiştir. Toller ve Juniper'in (1993,1994) yaptıkları çalışmalara göre alt eklem boşluğunun oluşumuna ait ilk işaret 10. haftada görülmektedir, bu boşluğun oluşumu 11-12. haftalarda tamamlanmaktadır. Aynı yazarlar üst eklem boşluğunun oluşumuna ait ilk işaretin 11-12. haftalarda ortaya çıktığını bildirmiştir. Toller ve Keskin (2000), 16 insan embriyo ve fetusunda yaptıkları çalışmada, 10. haftada kondil uzantısı ve temporal kemik arasındaki mezenşimde oluşan yarığın alt eklem boşluğunun ilk işareti olduğunu, 11-12. haftalarda oluşan diğer yarığın ise üst eklem boşluğu olduğunu gözlemiştir. Toller ve Juniper'e (1993) göre başlangıç refleksi ağız açma hareketi mandibular depressör kasların geliştiğine işarettir, 11-12.hafta (70,71mm CRL)'larda alt eklem boşluğunun oluşması, diskin alt kısmının oluşması ve üst eklem boşluğunun oluşmaya başlaması aktif ağız açma hareketiyle eş zamanlıdır ve mandibuler hareket TME oluşumunda önemli bir role sahiptir. Toller ve Juniper (1994), prenatal dönemin 6-7. haftalarında lateral pterygoid kasın oluşumuna devam ederken ağız açma refleksine de yardımcı olduğunu söylemiştir. Sakurai ve ark.(2007), yaptıkları çalışmada ideal TME gelişimi için uygun çiğneme kas fonksiyonuna ihtiyaç olduğunu ve çiğneme kas kuvvetinin TME diskinin gelişiminde önemli bir faktör olduğunu rapor etmiştir.

Intrauterin çene hareketleri farelerde embriyonik dönemin 14. gününde ratlarda 16. günde insanlarda ise orta dönemde meydana gelir (Petrikovsky ve ark., 1999).

Farelerde TME'nin fetal hareketlerinin kısıtlanması (Habib ve ark.,2005,2007) mandibuler kondil ve artiküler diskte anormal değişikliklere neden olmaktadır. Goto ve ark.(2001), yetişkin farelerde çene hareketlerinin çiğneme kaslarının hem hacmine hem de boyutlarına etki ettiğini rapor etmiştir. Jahan ve ark. 'nın (2010) yaptığı bir çalışmada 17.5 ve 18.5 günlük fareler üzerinde bir exo uterus gelişim sistemi kullanılarak kısıtlanmış çene hareketlerinin temporal kas üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre prenatal dönemde çene hareketlerindeki kısıtlanma temporal kas gelişimini etkilemiştir. Kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında çene hareketlerinin kısıtlandığı ve deney grubunda, kontrol grubuna göre kas hacminde önemli derecede bir azalma meydana geldiği, ayrıca deney grubunda kas liflerinin olgunlaşmadığı ve hücresel düzeyde potansiyel anomaliler meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu çalışma sonucunda çene hareketlerinin kısıtlı olduğu grupta kas liflerinin hacminin daha az olduğunu ayrıca deney grubunda yapılan histolojik incelemelerde olgunlaşmamış kas hücrelerinde anomaliler olduğunu rapor etmişlerdir. Deneysel olarak fetal gelişim sırasında oluşturulan hareket kısıtlılığının kas hücrelerinin gelişim anomalilerine yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Kas tomurcukları oluşur oluşmaz uygun sinirler mezenşim dokusu içine penetre olmaya başlar sinirler tomurcukların içine girdikten sonra farklılaşmış mezodermal doku yoğunlaşmalarıyla çok yakın bir ilişki kurarlar. Motor sinir ve kas hücreleri arasındaki bu erken temas kasların tam anlamıyla farklılaşabilmesi için bir ön şarttır. Sadler (2005), kas hücreleri nereye göç ederse kendi kranial sinirlerini de beraberinde sürüklediğini iddia etmiştir. Kas-sinir ilişkisinin postnatal kas dokusunun olgunlaşması ve şekillenmesinde baskın bir rolü vardır. Fakat çiğneme kaslarındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Motor ve duyu innervasyonu kaldırılmış bir fare embriyosunun kaslarına bakıldığında, innervasyondan yoksun olan çene kaslarının hacimlerinin daha küçük olduğu, bunun da innervasyon yokluğunda sekonder myotube oluşumundaki yetersizliğe bağlı olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda kasların morfolojik yapılarının kas-sinir ilişkisinden bağımsız olduğu ancak kas hacminin bu ilişkiye bağlı olduğu bulunmuştur (Widmer ve ark.,2007).

Toller ve Juniper (1994) yaptıkları çalışmada en erken insan çiğneme kas kitlesinin 6-7. haftalarda trigeminal sinirin 3. dalı etrafında yerleştiğini, 14. haftada TME'nin kaslar, sinirler ve damarlarla olan morfolojik ilişkisinin yetişkindekiyle aynı olduğunu söylemiştir. Aynı yazarlar nöromusküler ilişkinin embriyolojik gelişimin erken döneminde başladığını ve bir kere oluştuktan sonra da değişmediğini söylemiştir. Beck'e (1973) göre embriyolojik ve

fetal gelişim sırasında iskelet kasları kendi motor sinirleriyle olan ilişkilerini kurar ve gelişim boyunca da bu ilişkiyi devam ettirirler, böylece trigeminal sinirin motor dalı çiğneme kasları ile tensor timpani ve tensor palati kaslarının innervasyonunu sağlar. Toller ve Keskin'nin (2000) insan embriyo ve fetusları üzerinde yaptıkları çalışmaya göre dört esas çiğneme kası temporal kas primordiyumundan oluşmaktadır, bu primordiyum 6-7. haftalarda trigeminal ganglionun kaudalinde yer alıp mandibular sinirin ana dallarıyla yakın ilişkiindedir, ve bütün safhalarda mandibular sinir dalları kaslarla olan ilişkisini aynı şekilde sürdürmüştür. Bu kas primordiyumundan 7. haftada lateral pterygoid kas, 7-8. haftalarda medial pterygoid kas, 8. haftada ise masseter kas oluşmaktadır. Melzer ve ark. 'nın (2000) deneysel çalışmaları, çiğneme kaslarının farelerde gestasyonel yaşın 11.gününde tek bir kas kitlesinin segmentasyonundan meydana geldiğini ve bu kas kitlesinin spesifik çene kaslarına ayrılmasının trigeminal sinirin dallarına ayrılmasıyla eş zamanlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, Toller ve Keskin'nin (2000) bulgularıyla uyumlu olarak temporal primordiyumdan çiğneme kaslarının segmentasyonu ile 7. haftada temporal ve lateral pterygoid kas taslakları oluşmakta, 7-8. haftalarda medial pterygoid kas taslağı ve son olarak 8. haftada masseter kas taslağı oluşmaktadır. 6-7.haftalarda ilk kas taslağı oluştuğundan sonra trigeminal gangliondan kas yumağına sinir taslakları uzanır ve kas yumağı içinde dal verir, bu dallanma kas yumağından dört çiğneme kasının farklılaşmasından önce meydana gelmiştir. Bizim çalışmamıza göre kas kitlesinin spesifik çene kaslarına ayrılması trigeminal sinirin dallarına ayrılmasıyla eş zamanlı değil, trigeminal ganglion ve ana dalları oluştuğundan sonra olduğu düşünülmektedir. Her kasa ait sinir taslağı o kasın oluşumundan önce oluşmuş olabilir, bu takdirde sinir taslağının kas taslağının oluşumuna öncülük ettiği düşünülebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmada in vitro olarak, stereolojik yöntem kullanarak, yaptığımız ölçümler bize prenatal dönemde normal gelişim seyri gösteren insan çiğneme kas hacimleri hakkında nicel veriler sunmuştur. Bu nicel veriler norm değerler olarak kabul edilebilir. Bu norm değerler embriyoloji bilimine katkıda bulunmuştur. Bu değerler sayesinde, ileride MRG, US gibi görüntü ve ölçmeye dayalı yöntemlerin daha da geliştirilmesi sayesinde intrauterin dönemde çiğneme kas hacminin ölçülebildiği takdirde elde edilen sonuçlar ile bizim elde ettiğimiz norm değerler karşılaştırılarak gelişim seyri, kassal anomaliler, ve sendromik durumları belirlemek mümkün olabilir.

Çalışmamızın, ileride yapılacak olan çalışmalarda stereolojik yöntemin çeşitli görüntüleme sistemleri ile birlikte uygulanarak intrauterin dönemde çiğneme kas hacimlerinin ölçümüne öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada stereolojik yöntemlerden biri olan Cavalieri metodu yardımıyla 4 insan embriyosu ve 7 fetusuna ait 549 kesit kullanılarak çiğneme kas hacim ölçüm değerleri elde edildi. Çalışmanın sonuçları şöyledir;

1. Bugüne kadar insanda çiğneme kaslarının embriyolojik gelişimini hacimsel olarak inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, insanda çiğneme kaslarının embriyolojik hacimsel gelişimlerine ait morfometrik norm değerlerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz bu ölçümlerin ileride başka çalışmalar için referans olacağını düşünmekteyiz.

2. Bu çalışmadan elde edilen ve istatistiksel olarak desteklenen norm değerlerin, klinik prenatal çalışmalarda gelişim anomalilerinin değerlendirilmesinde ve postnatal dönemde oluşturacağı olumsuz etkileri önlemek için erken teşhis ve tedavide önem taşıyacağı düşünülmektedir.

3. Bu çalışmada, çiğneme kas hacim ölçümü toplam 549 kesit üzerinden yapılmasına rağmen NAÖC kullanılarak ölçümlerin kısa sürede yapılması, kullandığımız tekniğin literatürle uyumlu olarak yeterli olduğunu göstermiştir. Kesit kalınlığının küçük olması nedeniyle çok sayıda kesit kullanılmıştır ve daha hassas sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir.

4. Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler, insan embriyo ve fetuslarının çiğneme kaslarında gelişimsel olarak hacim artışının büyük bir kısmının CRL artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Kas hacim artışı %77-97 oranında CRL ile ilişkili iken %3-23 oranında CRL'den bağımsızdır. CRL'den bağımsız olan bu hacim oranı intrauterin dönemin erken safhalarında başlayan tam olmayan pasif ağız açma ve kapama hareketine, ilerleyen dönemlerde ise TME oluşumundan sonra meydana gelen aktif çene hareketlerine bağlanabilir.

5. Çiğneme kas hacimlerindeki büyüme miktarları hacimsel olarak karşılaştırıldığında 7.hafta (16mmCRL) ile 11-12. hafta (71mm CRL) arasında ortalama olarak, temporal kas 1,63 kat, lateral pterygoid kas 1,78 kat, medial pterygoid 1,89 kat ve masseter kas 2,17 kat artış oranı göstermiştir. 11-12. haftadan sonra temporal kas 2,67 kat, lateral pterygoid kas 8,06 kat, medial pterygoid kas 7,2 kat ve masseter kas 11,28 kat büyümüştür. 11-12. haftalar ile 14. hafta arasındaki bu büyüme hamlesi bu dönemde tamamiyle oluşan TME yapıları sayesinde aktif şekilde yapılan çene hareketlerine bağlanabilir.

6. Bütün çiğneme kaslarının büyüme hızları birbirine çok yakın bulunmuştur.

7. Hacimsel olarak en büyük kasın masseter kas, devamında temporal kas, onun devamında medial pterygoid kas ve en küçük kasın ise lateral pterygoid kas olduğu görülmüştür.

8. Bu çalışmada elde ettiğimiz ölçümler intrauterin dönemdeki insan embriyo ve fetuslarının çiğneme kas hacimleri hakkında norm değerler sunmuştur. Bu değerler sayesinde, ileride çeşitli görüntü ve ölçmeye dayalı yöntemlerin daha da geliştirilmesi ile intrauterin dönemde çiğneme kaslarıyla elde edilen ölçüm değerleri ve bizim elde ettiğimiz norm değerler karşılaştırılarak kasların gelişim seyri takip edilebilir ve var olan patolojik durumların erken teşhisi mümkün olabilir. Bu çalışmanın embriyoloji bilimine katkı niteliğinde olup, ileride yapılacak olan embriyolojik ve stereolojik çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Adalı, F. ve Adalı, E.(2008). Gebelikte tanısal görüntüleme yöntemlerinin fetusa etkisi, Van Tıp Dergisi, 15, 64-69.
- Alpar, R. (2006) Spor Bilimlerinde Uygulamalı İstatistik, Nobel yayımları
- Anne, S., Garden,M.B. and Neil, R. (1996). Fetal and fetal organ volume estimations with magnetic resonance imaging, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 175, 2 , 442-448.
- Anonim. (2010). Stereoloji Derneği web sayfası. Stereoloji Sözlüğü. Erişim, (<http://www.stereoloji.org/sozluk.html>). Erişim Tarihi: 09. 12. 2010.
- Baker, P.N., Johnson, I.R., Gowland, P.A., Freeman, A., Adams, V. and Mansfield, P. (1994). Estimation of fetal lung volume using echo-planar magnetic resonance imaging, Obstet, Gynecol, 83,951–954.
- Baker, P.N., Johnson, I.R., Gowland, P.A., Hykin, J., Adams, V., Mansfield, P. and Worthington, B.S.(1995). Measurement of fetal liver, brain and placental volumes with echo-planar magnetic resonance imaging, Br. J. Obstet, Gynaecol, 102, 35–39.
- Beck,F.,Moffat,D.B.and Lloyd,J.B.(1973). Human Embryologyand Genetics, Blackwell, Oxford,200-201.
- Baume, L.J. (1962).Ontogenesis of the human temporomandibular joint, I.Development of the condyles, J Dent Res, 41,1327-1339.
- Baume,L.J. and Holz, J. (1970). Ontogenesis of the human temporomandibular joint II. Development of the temporal components, J. Dent Res, 49,864.
- Black, K.J. (1999). On the efficiency of stereologic volumetry as commonly implemented for three –dimensional digital images, Psychiatry Res, 90,55-64.
- Blanksma, N.G. and Van E. (1990). TMGJ, Electromyographic heterogeneity in the human temporalis muscle, J Dent Res. 69,1686–90.
- Blanksma, N.G. and Van, E.(1995). TMGJ, Electromyographic heterogeneity in the human temporalis and masseter muscles during static biting, open\close excursions, and chewing, J Dent Res, 74,1318–27.
- Boyd, J.D. (1960).Development of striated muscle.In structure and Function of muscle, 1. ed., (Ed.G.H. Bourne). New York: Academic Press.
- Burston,W.R. (1953). Observations on the prenatal development of the skull of the sheep,Ph.D. Thesis Cambridge.
- Bussiere, T., Friend, P.D., Sadeghi, N., Wicinski, B., Lin, G.I., Bouras, C., Giannakopoulos, P., Robakis N.K., Morrison J.H., Perl, D.P. and Hof, P.R. (2002). Stereologic assesment of the total cortical volume Occupied by amyloid deposits and its relationship with Cognitive status in aging and alzheimer’s Disease, Neuroscience 112,1, 75-91.
- Canan, S. , Şahin, B., Odacı, E., Ünal, B., Aslan, H., Bilgiç, S. ve Kaplan, S. (2002).Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri, 22, 7-14.

- Canan, S., Bahadır, A., Yıldırım, Ş., Odacı, E., Şahin, B., Baş, O., Çolakoğlu, S., Bilgiç, S. ve Kaplan, S. (2004) , Stereolojik uygulamalarda kullanılan pratik gereçler ve bilgisayar destekli stereolojik analiz cihazları, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 24, 672-680.
- Canan, S. , Çolakoğlu, S. , Şahin, B. , Ünal, B. , Bilgiç, S. ve Kaplan, S. (14-17 Eylül, 2005).VIII. Stereolojik Metotlar ve Uygulamaları Kursu Eğitim CD'si, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D. Ankara (1 CD, Sürüm- 7. 1).
- Carnes, K.I. and Magin, R.L.(1996). Effects of in Utero Exposure to 4.7 T MR imaging Condition on Fetal Growth and Testicular Development in the Mouse, Magn Reson Imaging, 14, 263-73.
- Chang,F.M., Hsu,K.F., Ko,H.C., Yao,B.L., Chang,C.H., Yu,C.H. and Chen,H.Y. (1997). Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: A comparison of reproducibility with two dimensional ultrasound and a search for a volume constant Ultrasound in Medicine & Biology 23, 3, 381-389
- Clifford, S.L., Dashefsky, S.M., Lyons, E.A., Holt, S.C. and Lindsay, D.J.(1994). First trimester ultrasound: a practical approach, In McGahan, J.P. and Porto, M. (Eds), Diagnostic Obstetrical Ultrasound, J.B. Lippincott Comp, Pennsylvania, 1-25.
- Coakley, F.V., Glenn, O.A., Qayyum, A., Barkovich, A. J., Goldstein, R. And Filly, R. A.(2004). Fetal MRI: A Developing Technique for the Developing Patient, AJR, 182,243-252.
- Coggeshall, R.E. (1999). Assaying structural changes after nerve damage, an essay on quantitative morphology, Pain, 6, 21-5.
- Cotter, D., Miszkiel, K., Al-Sarraj, W.I.D., Paley, M., Harrison, M.J.G., Hall-Craggs, M.A. and Everall, I.P. (1999). The assessment of postmortem brain volume; a comparison of stereological and planimetric methodologies, Diagnostic Neuroradiology, 41, 493-496.
- Cruz-Orive LM, Weibel ER. (1990).Recent stereological methods for cell biology: a brief Survey, Lung. Cell. Mol. Physiol, 2, 148–156.
- Cruz-Orive, L.M. (1997). Stereology of single objects, J.Microscopy, 1862, 93-107.
- Cruz- Orive, L.M. (1999). Precision of Cavalieri sections and slices with local errors, Journal of Microscopy, 193,182-198.
- Diab, K.M., Ollmar, S., Sevastik, J.A., Willers U. and Svensson A. (1998). Volumetric determination of normal and scoliotic vertebral bodies, Eur Spine J, 7, 282-8.
- Dickson, J.M., Weavers, H.M., Mitchell, N., Winter, E.M , Wilkinson, I.D., VanBeek, E.J. and Griffiths, P.D. (2003).Choice of cross size in stereology-a cautionary note, Neuroradiology, 45, 896-899.
- Dickson, J.M. (2004). Choice of cross size in stereology, Neuroradiology, 46, 333.
- Donald, I., MacVicar, J. and Brown, T.G.(1958). Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound, Lancet, 1,1188-95.
- Drachman,D.B., Sokoloff, L. (1966). The role of movement in embryonic joint development, Dev. Biol, 14,401-420.

- Emirzeoglu, M., Sahin, B., Selcuk, B.M. ve Kaplan, S. (2005). The effects of section thickness on the estimation of liver volume by the Cavalieri principle using computed tomography images, *European Journal of Radiology*, 56, 391–397.
- Emirzeoglu, M., Şahin, B., Bilgiç, S., Çelebi, M. ve Uzun, A. (2007). Volumetric evaluation of the paranasal sinuses in normal subjects using computer tomography images, A stereological study, *Auris Nasus Larynx* 34 , 191–195.
- Enlow, D.H. and Hans, M.G. (1996). *Essentials of Facial Growth*, Philadelphia, Saunders.
- Fabricius, K., Pakkenberg, H. and Pakkenberg, B. (2007). No changes in neocortical cell volumes or glial cell numbers in chronic alcoholic subjects compared to control subjects *Alcohol and Alcoholism*, 42, 400-406.
- Fell, H.B. (1956). Skeletal development in tissue culture, In *The Biochemistry and Physiology of Bone*. C.H. Baume et al., eds. New York: New York Academic Press.
- Fleischer, A.C. and Kepple, D.M. (1996) Transvaginal sonography of early intrauterine pregnancy, In Fleischer, A.C. , Manning, F.A. , Jeanty, P. , Romero, R. (Eds) *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, Appleton&Lange, Connecticut, pp: 53-81.
- Fukazawa, H. and Sakamoto, T.A. (1982). Morphological study on the growth and development of the rat mandible after bisection of the jaw closing muscles, *Jpn Orthodont Soc*, 41, 521–30.
- Furstman, L. (1963). The early development of the human temporomandibular joint, *Am. J. Orthodont* 19, 672-682.
- Gadelha, P.S., Da Costa, A.G., Filho, F.M. and El Beitune, P. (2006). Amniotic fluid volumetry by three-dimensional ultrasonography during the first trimester of pregnancy, 32, 8, 1135-1139
- Garcia-Finana, M., Cruz-Orive, L.M. (2000). New approximations for the variance in Cavalieri sampling, *Journal of Microscopy*, 199, 224-238.
- Garcia-Finana, M., Cruz-Orive, L.M., Mackay, C.E., Pakkenberg, B., Roberts, N., (2003). Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *NeuroImage* 18, 505– 516.
- Garden, A.S., Griffiths, R.D., Weindling, A.M. and Martin, P.A. (1991). Fast-scan magnetic resonance imaging in fetal visualization, *Obstet Gynecol*, 164, 1190-1196.
- Gasser, R.F. (1967). The Development of the facial muscles in man. *Amer. J. Anat.* 120, 357-376.
- Gaupp, E. (1912). Die reichertsche Theorie, *Arch Anat Physiol Abt Anat* 13, 1-416.
- Gee, A.H., Prager, R.W., Treece, G.M. and Berman, L. (2003). Engineering a freehand 3D ultrasound system, *Pattern Recogn, Lett*, 24, 757–777.
- Gilja, O.H., Thune, N., Matre, K., Hausken, T., Qdegaard, S. and Bersta, A., (1994). In vitro evaluation of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of abdominal organs, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 20, 2, 157-65

- Gilja, O.H., Smievoll, A.I., Thune, N. And et al. (1995) . In vivo comparison of 3D ultrasonography and magnetic resonance imaging in volume estimation of human kidneys, *Ultrasound Med, Biol*, 21,25–32.
- Glaser, J.R. and Glaser, E.M. (2000). Stereology, morphometry, and mapping: The whole is greater than the sum of its parts, *J Chem Neuronat*,20,115-26.
- Godlewski, E. (1902). Die Entwicklung des Skelet-und Herzmuskelgewebes der Säugethiere. *Arch. mikr. Anat.* 60, 111-156.
- Gong, Q.Y., Roberts, N., Garden, A.S. and Whitehouse, G.H.(1998). Fetal and fetal brain volume estimation in the third trimester of human pregnancy using gradient echo MR imaging, *Magnetic Rezonans Imaging*, 16-3,235-240.
- Goto, T.K., Langenbach, G.E. and Hannam, A.G.(2001). Length changes in the human masseter muscle after jaw movement, *Anat Rec*, 262,293–300.
- Green, J.J. and Hobbins, J.C.(1988). Abdominal ultrasound examination of the first trimester fetus, *Am J Obstet Gynecol*, 159,165-75.
- Gundersen, H.J.G. (1986). Stereology of arbitrary particles. *J Microsc*,143,3-45
- Gundersen, H.J.G. and Jensen, E.B. (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction, *J Microsc*, 147,229-63.
- Gundersen, H.J.G., Bagger, P. and Bendtsen, T.F. (1988). The new stereological tools: Disector, fractanator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis, *APMIS*, 96,857-81.
- Gundersen, H.J.G., Jensen, E.B. , Kieu, K. and Nielsen, J. (1999). The efficiency of systematic sampling in stereology reconsidered, *J Microsc*, 193,199-211
- Habib, H., Hatta, T., Udagawa, J., Zhang, L., Yoshimura, Y. and Otani, H.(2005). Fetal jaw movement affects condylar cartilage development, *J Dent Res*, 84,474–9.
- Habib, H., Hatta, T., Rahman, O.I.F., Yoshimura, Y. and Otani, H. (2007). Fetal jaw movement affects development of articular disk in the temporomandibular joint, *Congenit Anom*, 47,53–7
- Hall, Judith G. OC, (2010). Importance of Muscle Movement for Normal Craniofacial Development *Journal of Craniofacial Surgery*,21,5,1336-1338.
- Harpman, J.A. and Wollard, H.H. (1938).The tendon of lateral pterygoid muscle, *J. Anat* 86,326.
- Hausken, T., Leotta, D.F., Helton, S. et al., 1998. Estimation of the human liver volume and configuration using three-dimensional ultrasonography: effect of a high-calorific liquid meal. *Ultrasound Med.* 583–598. *Biol.* 24 (9), 1357–1367.
- Howard, C.V.and Reed, M.G.(1998).Unbiased Stereology: Three dimensional measurement in microscopy, *Bios Scientific Publishers*, 22,195-201.
- Howard, M.A., Roberts, N., Garcia-Finana, M., Cowell, P.E., (2003). Volume estimation of prefrontal cortical subfields using MRI and stereology. *Brain Res. Protoc.* 10, 125–138.

- Hsieh, Y.Y., Chang, C.C., Lee C.C. and Tsai H.D. (2000). Fetal renal volume assessment by three-dimensional ultrasonography, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182, 2, 377-379
- Humphrey, T. (1968). The development of mouth opening and related reflexes involving the oral area of human fetuses, *Ala.J.Med.Sci.* 5, 126-57.
- Humphrey, T. (1971). Development of oral and facial motor mechanisms in human fetuses and their relation to craniofacial growth, *J Dent Res*, 50, 1428-1441.
- Hussain, Z. , Roberts, N. , Whitehouse, G.H. , Garcia-Finana, M. and Percy, D. (1999). Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology, *The British Journal of Radiology*, 72, 236-245.
- Ingber, D.(1991). Integrins as mechanochemical transducers, *Curr Opin Cell Biol*, 3, 841–8.
- Jahan, E., Matsumoto, A., Udagawa, J., Rafiq, A.M., Hashimoto, R., Rahman, O.I.F., Habib, H., Sekine, J. and Otani, H.(2010). Effects of restriction of fetal jaw movement on prenatal development of the temporalis muscle, *Arch Oral Biol*, 55, 919 – 927.
- Jorgen, H., Gundersen, G., Boysen, M. and Reith, A. (1981). Comparison of semiautomatic digitizer-tablet and simple point counting performance in morphometry, *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 37, 317-25.
- Juniper , R.P.(1981). The superior pterygoid muscle, *Br J Oral Surgery*, 19, 121.
- Juniper, R.P.(1984). Temporomandibular joint dysfunction: A theory based upon electromyographic studies of the lateral pterygoid muscle, *Br J Oral Maxillofac Surg* 21, 1.
- Karabekir, H. S., Mas, G. N., Yılmaz, K. Ö., Baş, O., Ertekin, T., Yazıcı, A. Ve Canan, S. S.(2009). Evaluation of Cerebellar Asymmetry with Vertigo Cases: A Stereological Study, *Turkish Neurosurgery*, 19, 1, 15-20.
- Karstoft, K., Lqdrup, A.B., Dissing, T., Sangild, T., Nyengeard, J. and Pedersen, M. (2007). Renal cortical volume measured by MRI: a feasibility study, *Journal of Pediatric Urology*, 3, 1, 64.
- Katznelson Z.S. (1936). Entwicklungh der myotomalen Muskulatur bei Urodelen. *Z.mikr. Anat.Forsch* 40, 474-530.
- Kikuchi, M., Lu, C.H., Sebata, M., and Yamamoto, Y.(1978). The mandibular development of the rat after the denervation of the masseteric nerve, *Bull Tokyo Dent Coll* 19, 75–86.
- Kiliaridis, S., Mejersjo, C. and Thilander, B.(1989). Muscle function and craniofacial morphology: a clinical study in patients with myotonic dystrophy, *Eur J Orthodont*, 11, 131–8.
- Kiliaridis, S. and Kålebo, P.(1991). Masseter muscle thickness measured by ultrasonography and its relation to facial morphology, *J Dent Res* 70, 1262-5.
- Kiliaridis, S. (1995). Masticatory muscle influence on craniofacial growth, *Acta Odontol Scand*, 53, 196–202.

- Kiliaridis S. (2006).The importance of masticatory muscle function in dentofacial growth. *Semin Orthod*;12,110–9.
- Kjellberg, H. (1904). Beitrag zur Entwicklung des Kiefergelenks.*Morph.Jb.*32,159-184.
- Kratochwil, A.(1960). Ein neues vaginales Ultraschall-Schnittbildverfahren, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 13,183-6.
- Kurjak, A. , Azumendi,G., Andonotopo,W. and Salihagic-Kadic,A.(2007). Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196,1, 16-28
- Lee, A., Kratochwil, A. and Stumpflen, I.(1996). Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography, *Am. J. Obstet, Gynecol*, 175,588 –592.
- Levine, D., Bornes, P.P., Madsen, J.R., LI, W. and Edelman, R.R.(1997). Fetal central nervous system anomalies, MR imaging augments sonographic diagnosis, *1.Radiology*, 204,635-642
- Madazlı,R., Uludağ,S.Şen,C. ve Ocak,V.(1993).Erken Gebelikte TransvaginalUltrasonografi, *Perinatoloji Dergisi*,1,155-158.
- Mahieu-Caputo,D., Sonigo, P., Dommergues, M., Fournet, J.C., Thalabard, J.C., Abarca, C., Benachi, A., Brunelle F.and Dumez Y. (2001). Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 108, 8, 863-868
- Mathieu,O., Cruz-Orive, L.M., Hoppeler, H. and Weibel, E.R. (1981). Measuring error and sampling variation in stereology: Comparison of the efficiency of various methods of planar image analysis, *J Microsc*, 121,75-88.
- Mayhew, T.M.(1996). Invited Review: Adaptive remodelling of intestinal epithelium assessed using stereology: correlation of single cell and whole organ data with nutrient transport, *Histol Histopathol*, 11, 729–741.
- Mayhew, T.M. and Gundersen, H.J.G.(1996). If you assume, you can make an ass out of u and me, A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space, *J. Anatomy*, 188,1–15.
- Mazonakis, M., Damilakis, J., Varveris, H.(1998). Bladder and rectum volume estimations using CT and stereology, 1, 95-201.
- Mazonakis, M., Damilakis, J., Maris, T., Prassopoulos, P. and Gourtsoyiannis, N. (2000). Estimation of spleen volume using MR imaging and random marking technique. *European Radiology* 10, 1899-1903.
- McCarthy, S.M., Filly, R.A., Stark, D.D., Hricak, H., Brant-Zawadzki, M.N., Callen, P.W. and Higgings, C.B. (1985). Obstetrical magnetic resonance imaging: Fetal anatomy, *Radiology*, 154,427– 432.
- Mc Namara, J.A. (1973). The independent functions of the two heads of the lateral pterygoid muscle. *Am J. Anat* 128,197.

- Melfi, R.C. (1966). The Prenatal Development of the Human Mandible and Temporomandibular Joint, M.S. Thesis, Ohio State University.
- Melzer, J., Morris-Wiman, J. and Widmer, C.G. (2000). Temporospatial patterning of mouse jaw muscles during development, *J Dent Res*, 79, 499.
- Moffett, B.C. (1957). The prenatal development of the human temporomandibular joint, *Contr. Embryol. Carneg. Instn.* 36, 19-28.
- Monje, F., Delgado E., Navarro M.J., Miralles, C., Alonso del Hoyo J.R. (1994). Changes in the temporomandibular joint caused by the vertical facial pattern, Study on an experimental model, *J Craniomaxillofac Surg*, 22, 361-70.
- Moss, M. and Rankow, R.M. (1968). The role of the functional matrix in mandibular growth, *Angle Orthod*, 38, 95-103.
- Murray, P.D.F. and Drachman, D. B. (1969). The role of movement in the development of joints and related structures: the head and neck in the chick embryo, *J. Embryol. exp. Morph.* 22, 3, 349-71.
- Navarro, M., Delgado, E. and Monje, F. (1995). Changes in mandibular rotation after muscular resection, Experimental study in rats, *Am J Orthodont Dentofac Orthop*, 108, 367-79.
- Nelson T.R. and Pretorius, D.H. (1998). Three-dimensional ultrasound imaging, *Ultrasound Med. Biol.* 24, 1243-1270.
- Nyengaard, J.R. (1999). Stereologic methods and their application in kidney, *Research J Am Soc Nephrol*, 10, 1100-1123.
- Nzeh, D.A., Rimmer, S., Moore, W.M.O. and Hunt, L. (1992). Prediction of birthweight by fetal ultrasound biometry, *Br. J. Radiol.* 66, 987-989.
- Odaci, E., Sahin, B., Sonmez, O.F., and et al. (2003). Rapid estimation of the vertebral body volume: a combination of the Cavalieri principle and computed tomography images, *EJR*, 48, 316-26.
- Odacı, E., Bahadır, A., Yıldırım, Ş., Şahin, B., Canan, S., Baş, O., Bilgiç, S. ve Kaplan, S. (2005). Cavalieri prensibi kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri üzerinden Hacim Hesaplanması ve Klinik Kullanımı, *Türkiye klinikleri ,J Med Sci*, 25, 421-428.
- O'Rahilly, R. and Müller, F. (1987). Developmental stages in human embryos, Washington DC, *Carneg Instn Publ.* 637, 306
- Özden, H., Kabay, Ş., Binbay, M., Tefekli, A.H., Gülbandılar, E. M. ve Yaser, A. (2005) Böbrek hücreli karsinom hastalarında tümör hacim ve hacim oranlarının bilgisayarlı tomografi üzerinde Cavalieri metodu kullanılarak hesaplanması, 43,5
- Paten, B.M. (1953). *Human Embryology*, 2nd Edn. Blakiston, New York.
- Perry, H.T. , Xu, Y. And Forbes , D.P. (1985). The embryology of the temporomandibular joint , *J. Craniomandibular Pract*, 3, 125.

- Petrikovsky, B., Kaplan, G. and Holsten, N.(1999). Fetal yawning activity in normal and high-risk fetuses: a preliminary observation, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13,127–30.
- Pinto, O.F. (1962). A new structure related to the temporomandibular joint and middle ear, *J. Prosthet Dent*, 12,95.
- Polat P. ,Eyüpoğlu H., Suma, S., Eren S., Anaç Ş. ve Kırkpınar, İ.(2000).Obsesif-kompulsif bozuklukta kaudat nükleus ve putamen hacimleri: kantitatif MRG ile Değerlendirme Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 6,295-298.
- Powell, M.C., Worthington, B.S. , Buckley, J.M. and Symonds, E.M.(1988). Magnetic resonance imaging (MRI), II Fetal anatomy, *Br. J. Obste, Gynaecol*, 95,38–46.
- PrechtI, H.F.R.(1992).Some remarks on the neonate. In *Fetal Behaviour, Development and Perinatal Aspects*,Oxford Universty Press,65-66
- Qin,Y., Van Cauteren,M., Osteaux,M. and Willems,G. (1990). Determination of liver volume in vivo in rats using MRI, *European Journal of Radiology*, 11,3, 191-195
- Rayne, J. and Crawford, G.N.C. (1971). The Development of the Muscles of Mastication in the Rat, *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 44, 5
- Rees, L.A. (1954). The structure and function of the mandibular joint, *Br. Dent. J.*, 116,125-133.
- Roberts, N., Garden, A.S., Cruz-orive, L.M., Whitehouse, G.H. and Edwards, R.H.(1994). Estimation of fetal volume by magnetic resonance imaging and stereology, *Br J Radiol*, 67, 1067-77.
- Roberts, N., Puddephat, M.J. and McNulty, V. (2000). The benefit of stereology for quantitative radiology , *Br J Radiol*, 73,679-97.
- Robinson, H.P. (1973). Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy, *Br Med J*, 4,28-31.
- Rosen, G.D. and Harry, J.D.(1990). Brain volume estimation from serial section measurements: A comparison of methodologies , *J Neurosci methods*, 35,115-24.
- Royet, J.P. (1991). A method for analysing images, *Progres Neurobiol*, 37,433-74.
- Ruoslahti, E.(1997). Stretching is good for a cell, *Science* 276,1345–6.
- Sadler, T.W. (2005). *Langman’s Medical Embryology*, Ankara Palme yayıncılık, 85-113.
- Sahin, B., Emirzeoğlu, M., Uzun, A. and et al .(2003). Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images, *Eur J Radiol*, 32, 37-48.
- Sakurai,M., Yonemitsu,I., Muramoto, T.and Soma,K. (2007). Effects of masticatory muscle force on temporomandibular joint disc growth in rats, *Arch Oral Biol*, 52, 1186 –1193.
- Sandrasegaran, K., Lall, C.G. and Aisen, A.A. (2006). Fetal magnetic resonance imaging, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18, 605–612.

- Schinina, V., Rizzi, E.B., Rovigni, L., Carli, G., David, V. and Bibbolino, C.(2001). Infectious spondylodiscitis: Magnetic resonance imaging in HIV- infected and HIV-uninfected patients, *Clin Imaging*, 25 ,362-7.
- Schwartz, G. (1998). Opinion – three-dimensional volume measurement, using explanted human hearts, *J. Am. Coll, Cardiol*, 30, 802–810, *Ultrasound Obstet, Gynecol*, 11, 4–5.
- Scott, J.H. (1951).The development of joints concerned with early jaw movement in the sheep, *J.Anat.* 85,36-43 .
- Scott,J.H.,Symons,N.B.B.(1964).Introduction to Dental Anatomy,4th Ed.,Livingstone, Edinburg and London.
- Siegel, H., Seltzer, S. and Miller, S.(1984). Prenatal computed tomography: are there indications, *J Comput Assist Tomogr*, 8, 871-875.
- Smith, F.W., Adam, A.H. and Phillips, W.D.D. (1983). NMR imaging in pregnancy, *Lancet*, 1,61-62.
- Sonmez, O.F., Odaci, E., Bas, O., Çolakoglu, S., Şahin, B., Bilgic, S. and Kaplan, S. A.(2010). Stereological study of MRI and the Cavalieri principle combined for diagnosis and monitoring of brain tumor volume, *Journal of Clinical Neuroscience*, 17, 1499–1502.
- Sperber, G.H.(1981). *Craniofacial Embryology* (ed 3), Bristol, Wright, 32.
- Sperber, G.H. (1993). *Craniofacial Embryology* fourth edition, Cambridge, Great Britain at the Universty Press.
- Sterio, D.C. (1984) The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J. Microsc.* 134, 127–136.
- Stutzman, J. and Petrovic, A.(1974). Effets de la resection du muscle ptergoidien externe sur la croissance du cartilage condylien de jeune rat, *Bul Ass Anat*, 58,1107-1114.
- Symons, N.B.B. (1952).The development of the human mandibular joint, *J. Anat.* personal communication 86, 326-332 .
- Symons, N.B.B. (1965). A histochemical study of the secondary cartilage of the mandibular condyle in the rat, *Arch Oral Biol* 10,579-84.
- Tello, J.F. (1922). Die Entstehung der motorischen und sensiblen Nervenendigungen. *Z.Anat.-Entwickl.-Gesch.* 64, 348-440.
- Timor-Tritsch, I.E. , Farine, D. and Rosen, M.G.(1988). A close look at the embryonic development with the high frequency transvaginal transducer, *Am J Obstet Gynecol*, 159,678-81.
- Toller-Öğütçen, M. and Juniper, R. P. (1993).The Embryologic Development of the Human Lateral Pterygoid Muscle and Its Relationships With the Temporomandibular Joint Disc and Meckel’s Cartilage, *J.Oral Maxillofac Surg*, 51,772-778.
- Toller-Öğütçen, M. and Juniper, R. P. (1994). The Development of the human lateral pterygoid muscle and the temporomandibular joint and related structures: a three-dimensional approach, *Early Human Developmant* 39, 57-68.

- Toller-Öğütçen, M.(1995). The morphogenesis of the human discomalleolar and sphenomandibular ligaments, *J Oral Maxillofac Surg*, 23,42-46.
- Toller-Öğütçen, M. and Keskin, M. (2000). Computerized 3-Dimensional Study of the Embryologic Development of the Human Masticatory Muscle and Temporomandibular Joint, *J Oral Maxillofac Surg*,58, 1381-1386.
- Toller-Öğütçen, M. ve Muğlalı, M. (2001).İnsandaki Çiğneme Kaslarının Embriyolojik Gelişimi: Bilgisayarda Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon Çalışması, *On Dokuz Mayıs Ün.Dış Hek.Fak.Dergisi* 5,4
- Treese, G., Prager, R., Gee, A. and Berman, L.(2001). 3D Ultrasound Measurement of Large Organ Volume, *Medical Image Analysis*, 41-54.
- Van der Linden, E.J. , Burdi, A.R. and Jongh, H.J. (1987). Critical periods in the prenatal morphogenesis of the human lateral pterygoid muscle, the mandibular condyle, the articular disc and medial articular capsule, *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 91-22.
- Van Limborgh, J. (1972). The role of genetic and local environmental factors in the control of postnatal craniofacial morphogenesis, *Acta Morphol Neerl Scand*, 10,37-47.
- Weibel, E.R. (1969). Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology, *Int Rev Cytol*, 26, 235-302.
- West, M.J. (1988). The new stereological tools: Disector, Fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis, *APMIS*, 96,857-881.
- West, M.J. (1999). Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: Issues of precision and bias, *Trends Neurosci*, 22,51-61.
- Widmer, C.G., English, A.W. and Morris-Wiman, J. (2007). Developmental and functional considerations of masseter muscle partitioning, *Arch Oral Biol* 52, 305 – 308.
- Wong, G.B., Weinberg, S. and Symington, J.M. (1985). Morphology of the developing articular disc of the human temporomandibular joint, *J. Oral Maxillofac Surg*, 43,565
- www.stereoloji.org. Stereoloji Derneği. (14-17 Eylül, 2005). VIII. Stereolojik Metotlar Kursu Notları, Ankara, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.
- Xuea, D. and Albright R.E.Jr. (1999). Microcomputer–based technique for 3-D reconstruction and volum measurement of computed tomographic images, Comparison of geometric and plainmetry post-operative tumor effects on patient survival, *Comput Biol Med*, 29,377-92.
- Youdelis, R.A. (1966). The morphogenesis of the human temporomandibular joint and its associated structure , *J.Dent.Res.* 45,182-191.
- Yuan, G. and Boning, L.(2006). The state of the art of fetal magnetic resonance imaging, *Chin Med J*, 119, 1294-129.
- Yüzer,A.F.,Ağaoğlu,E.(2009). İstatistik Anadolu Üniversitesi Açıköğretim, Anadolu Üniversitesi

Zanoteli, E., Yamashita, H.K., Suzuki, H., Oliveira, A.S. and Gabbai, A.A.(2002)
Temporomandibular joint and masticatory muscle involvement in myotonic dystrophy:
a study by magnetic resonance imaging, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol
Endodont, 94,262–71.

EK- 1

ÇİĞNEME KAS HACİMLERİNİN HESAPLAMALARINA AİT DETAYLAR

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Sümevra Yağcı
Doğum Yeri ve Tarihi	Konya, 19/03/1983
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140–Sivas.
E–posta Adresi	dt_sumeyra_23@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Kulu Anadolu Lisesi, 1998–2001
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2001–2006
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2007–2011

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma görevlisi, 2010–
-------------------------	----------------------------