

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ & EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇAN FETÜS, YENİDOĞAN VE ERİŞKİNLER CEREBRUM
GELİŞİMİNİN VOLUMETRİK AÇIDAN İNCELENMESİ
(BİR STEREOLOJİK VE EMBRİYOLOJİK ÇALIŞMA)**

Osman Nuri KELEŞ

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Bünyami ÜNAL**

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM – 2007**

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sinir Sisteminin Embriyolojisi.....	4
2.1.1. Gametogenez.....	5
2.1.1.1. Mayoz Bölünme.....	6
2.1.1.2. Oogenez.....	10
2.1.1.2.1. Doğum Öncesi Olgunlaşma.....	10
2.1.1.2.2. Puberte Öncesi Oogenez.....	11
2.1.1.2.3. Puberte Sonrası Oogenez.....	11
2.1.1.3. Spermatogenez.....	17
2.1.1.3.1. Doğum Öncesi Olgunlaşma.....	18
2.1.1.3.2. Puberte Öncesi Olgunlaşma.....	18
2.1.1.3.3. Puberte Sonrası Olgunlaşma.....	18
2.1.2. Gelişimin 1. Haftası.....	20
2.1.3. Bilaminar Germ Diski (Gelişimin 2. Haftası)	28
2.1.4. Trilaminar Germ Diski (Gelişimin 3. Haftası)	36
2.1.5. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi.....	41
2.1.5.1. Omurilik Gelişimi.....	41
2.1.5.2. Beyin Gelişimi.....	44
2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi.....	49
2.2.1 Sinir Sistemi Hücreleri.....	50
2.2.1.1.Nöron ve Özellikleri.....	50
2.2.1.2. Nörogliya ve Özellikleri.....	58
2.2.2. Merkezi Sinir Sistemi ve Özellikleri.....	63
2.3. Sinir Sistemi Anatomisi.....	67
2.3.1. Beyin Anatomisi.....	67
2.3.1.1. Telencephalon.....	68
2.3.1.2. Diencephalon.....	69
2.3.1.3. Mesencephalon.....	70
2.3.1.4. Pons.....	70
2.3.1.5. Medulla Oblongata.....	71
2.3.1.6. Cerebellum.....	71
2.3.2. Omurilik Anatomisi.....	72
2.4. Stereoloji.....	74
3. MATERYAL ve METOD.....	79
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	79
3.2. Deneklerin Seçimi.....	79
3.3. Deneysel Prosedür.....	79
3.4. Beynin Diseksiyonu.....	81
3.5. Histolojik İşlemler.....	81
3.5.1. Işık Mikroskopik Takip İşlemi.....	81

3.5.2. Kesitlerin Alınması ve Kesitlerin Cresyl Fast Violet ile Boyanması.....	82
3.5.3. Kesitlerin Histolojik Değerlendirilmesi.....	83
3.6. Stereolojik İşlemler.....	83
3.6.1. Kesit Örnekleme İşlemi.....	83
3.6.2. Kesitler Üzerinde Alan Ölçümü ve Toplam Hacmin Hesaplaması.....	84
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	90
4. BULGULAR.....	91
4.1. Histolojik Bulgular.....	91
4.2. Stereolojik Bulgular.....	102
5. TARTIŞMA.....	107
6. KAYNAKLAR.....	122

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, gerek ders ve gerekse tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi aşamalarında beni teşvik eden tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Bünyami ÜNAL'a ve bölüm başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Elvan ÖZBEK'e, sabır ve hoşgörülerinden dolayı teşekkür ederim.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürümüz Sayın Doç. Dr. Adnan TEZEL'e ve tüm personeline teşekkür ederim. Ayrıca çalışmamda bana destek ve katkılarından dolayı, Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç Dr. İsmail MALKOÇ, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç Dr. Zekai HALICI, Mukadder SUNAR, Elif ÇADIRCI, Yıldıray KALKAN, Ahmet TOPAL ve Mevlüt ALBAYRAK'a, Histoloji & Embriyoloji ABD çalışanları Dr. M. Eyüp ALTUNKAYNAK, B. Zühal ALTUNKAYNAK, Deniz ÜNAL, Tuba DEMİRCİ'ye teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışmada beynin gelişiminin histolojik ve stereolojik olarak değerlendirilmesi amacıyla, Sprague Dawley cinsi sıçanlar intrauterin gruplarda cinsiyet faktörün dikkate alınmadan, postnatal evrede sözü edilen faktör dikkate alınarak yaşlarına göre 16 Günlük ve 20 günlük fetüs, yenidoğan ve 1 haftalık yavru ve 5 haftalık erişkin olmak üzere 7 gruba ayrıldı.

Tüm deneklerden elde edilen dokularda stereolojik olarak beyin hacimleri hesaplandıktan sonra aynı kesitler histolojik açıdan değerlendirildi.

Bu çalışmanın stereolojik kısmından elde edilen sonuçlar şöyledi; intruterin 16. günlükler $32,4 \text{ mm}^3$ -SEM:1,98, intrauterin 20 günlüklerde $32,4 \text{ mm}^3$ -SEM:1,98 yenidoğanlarda $83,5 \text{ mm}^3$ -SEM:3,42, postnatal 1 haftalıklarda $90,4 \text{ mm}^3$ -SEM:3,41 ve son olarak postnatal 5 haftalıklarda 390 mm^3 -SEM:37,23 değerleri bulundu.

Değerler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise, hacimsel açıdan ne intrauterin gruplar arasında (E 16-E 20) ne de postnatal ilk iki grup (yeni doğan ve 1 haftalıklar) karşılaştırmalarında farklılık tespit edildi ($p>0.05$). Farklılık tespit edilemeyen diğer parametremiz ise 1 haftalık dişi-erkek gruplarıyla 5 haftalık dişi erkek gruplarıydı ($p>0.05$). Yukarda sıralanan gruplar dışında yapılan karşılaştırmalar oldukça anlamlıydı.

Gruplardan elde edilen histolojik değerlendirmeler ise tüm yaş gruplarında korteks medulla sınırları ve cerebral tabakalaşma net biçimde ayırt edilmekteydi. Gelişimin özellikle intrauterin 20. gün ile postnatal 1 haftalıklarında bir birleriyle kıyaslandığında korteks tabalarında ilk belirgin kalınlaşma piki gözlenirken ikinci kalınlaşma piki 1 haftalıklarla 5 haftalık örneklerde belirlendi.

Bu çalışmadan elde edilen stereolojik ve histolojik sonuçlara göre gebeliğin erken aşamalarında şekillenmeye başlayan beyin doğumdan sonra tekrar organize edilmekte olup, özellikle sinir doku stroması gebeliğin geç dönemlerinde gelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin; Embriyoloji; Stereoloji; Sıçan; Mikroskopi

SUMMARY

Investigating of Brain Development in Rat Fetuses, Newborns and Adults. (An Embryological Study in, Stereological and Microscopical Level)

In this study, to evaluate the brain development from histological and stereological perspective, Sprague Dawley rats were separated in seven groups. While our samples were classified, in intrauterine samples, it was pay no attention its gender, in only one and five weeks of postnatal groups, it was separated each other according to both age and gender. These groups consisted as following. 16 days old fetus, 20 days old fetus, newborn, one week old juvenile male rats, one week old juvenile female rats and five week old juvenile male rats, five week old juvenile female rats. After the volume of brains in all groups had been estimated by stereological methods, same sections were used for histological examination.

In this study, sterological volumetric findings were summarized briefly below, in group:1, 32,4 mm³-SEM:1,98, in group:2: 32,4 mm³-SEM:1,98, in group 3: 83,5 mm³-SEM:3,42, in group 4-5: 90,4 mm³-SEM:3,41 (male and female mean together) and, in group 6-7: 390 mm³-SEM:37,23 (male and female mean together)

We determined differences statistically neither between intrauterine groups nor between postnatal fist two groups ($p>0.05$). Other groups which is not determined any significant were both between 1 week male and female and 5 weeks male and female groups ($p>0.05$). In all of other comparisons, we determined a significant correlation statistically.

In our histological assessment, in all groups, cortical layers were clearly shown and cortex- medulla boundaries could be distinguished each other. In particularly 20. Days of development and post natal one week period, it was determined first becoming thick of cerebral cortex. Secondary pick was determined between one week and five weeks periods.

According to the stereological and histological results of this study, neurogenesis of neurons in the rat brains begin to take shape from the early pregnancy, and following reorganized after the birth. Non neuronal other structures were seen in the brain of the rat fetuses during the last pregnancy.

Key Words: Brain, Embryology, Stereology, Rat, Microscopy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Merkezi sinir sisteminin bir parçası olan beyin çok eski çağlardan beri insanoğlunun ilgisini çekmektedir. Beynin fonksiyonları hakkında binlerce çeşitli düzeylerde çalışmalar yapılmaktadır. Beyin üzerine binlerce çalışma yapılmasına rağmen beynin sırları tam olarak çözülemedi. Beynin tam çözülemeyen sırları araştırmacılar için daima cazibe kaynağı olmuştur.

Günümüze kadar beyin üzerinde farklı disiplinler tarafından çalışmalar yapılmaya başlandı. Bu disiplinlerden bazıları beyni görüntüler üzerinden incelemektedir. Beyin magnetik rezonans görüntüleri veya histopatolojik görüntüleri gibi kesitlere bakarak hekimler veya araştırmacılar değerlendirmeler yapmaktadırlar. Hekimler veya araştırmacılar beyinde meydana gelen bir tümörün veya yapının tamamının tedaviye bağlı değişimlerini değerlendirirken yapıdan alınan iki boyutlu kesitler üzerinde sübjektif değerlendirmeler yapmaktadırlar. Bu şekilde yapılan değerlendirmeler de hekimden hekime veya araştırmacıdan araştırmacıya geçeceği ve organın tümü üzerinde değerlendirme yapılmadığından dolayı çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumu önlemek amacıyla yapının tamamını temsil edebilecek hacim gibi kantitatif ölçümlerin yapılması araştırmacılar veya hekimler için objektifliği sağlayacaktır.

Yakın geçmişte bu kantitatif ölçüm yöntemlerinden birisi olan stereolojik metotlar sıklıkla kullanılmaya başlandı. Stereoloji, organların çeşitli görüntüleme sistemlerine ait kesitleri üzerinden yapının hacmi gibi yapının üç boyutlu özelliklerini hesaplayan metotlar içermektedir. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, embriyolojik olarak sıçan beyninin morfolojik gelişimini inceleyen stereolojik çalışmalara rastlayamadık. Biz bu çalışmamızda histolojik ve embriyolojik verileri

modern stereolojik yöntemler yardımıyla elde edilen objektif veriler ile birlikte değerlendirmek amacıyla yaptık. Çalışmamızın planında, Spraque Dawley cinsi sıçanlardan, her grupta 5 denek olmak üzere, intrauterin ile yenidoğan gruplarında cinsiyet faktörü dikkate alınmaksızın ve postnatal gruplarda cinsiyet faktörü dikkate alarak 7 farklı grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplar ve bu grupları incelemek üzere kullanılan metotlar ve stereolojik sonuçlar aşağıda belirtildiği gibi belirlendi;

1. İntrauterin 16 günlük sıçan fetüslerinden (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi. İntrauterin 16. sıçanların ortalama beyin hacmi $32,4 \text{ mm}^3$ bulundu.

2. İntrauterin 20 günlük sıçan fetüslerinden (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi. İntrauterin 20. günlük sıçanların ortalama beyin hacmi $32,4 \text{ mm}^3$ bulundu.

3. Yenidoğan sıçan fetüslerinden (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi. Yeni doğan sıçan fetüslerinin ortalama beyin hacmi $83,5 \text{ mm}^3$ bulundu.

4. 5 adet 1 haftalık cinsiyeti erkek olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi. 1 haftalık cinsiyeti erkek olan sıçan fetüslerinin ortalama beyin hacmi 92 mm^3 bulundu.

5. 5 adet 1 haftalık cinsiyeti dişi olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi. 1 haftalık cinsiyeti dişi olan sıçan fetüslerinin ortalama beyin hacmi $86,8 \text{ mm}^3$ bulundu.

6. 5 adet 5 haftalık cinsiyeti erkek olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi. 5 haftalık cinsiyeti erkek olan sıçan fetüslerinin ortalama beyin hacmi 422 mm^3 bulundu.

7. 5 adet 5 haftalık cinsiyeti dişi olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi. 5 haftalık cinsiyeti dişi olan sıçan fetüslerinin ortalama beyin hacmi 358 mm^3 bulundu.

Ayrıca postnatal bir haftalık ve beş haftalık gruplara ait erkek ve dişi sıçanların cinsiyetine bakılmadan ortalama beyin hacimleri hesaplandı. Postnatal 1 haftalıklarda ortalama beyin hacimleri $90,4 \text{ mm}^3$ ve son olarak postnatal 5 haftalıklarda ortalama beyin hacimleri 390 mm^3 olarak hesaplandı. Değerler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, özellikle intrauterin 20 günlük sıçanların ortalama beyin hacmi ile yenidoğan sıçanların ortalama beyin hacmi arasında ve 1 haftalık sıçanların ortalama beyin hacmi ile 5 haftalık sıçanların ortalama beyin hacmi arasında istatistiksel bir artış olması çok anlamlıydı. Çünkü bu durum yukarıdaki grupların histolojik değerlendirmesinde beyin gelişimin bu gruplar arasında özellikle korteks tabakalarında belirgin kalınlaşma artışı göstermesi ile uyuşmaktaydı. Bu durum beyin gelişimin doğuma yakın beyinde dönemde ve doğumdan sonraki dönemlerde de beyin şekillenmesinin devam ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmadan elde edilen stereolojik ve histolojik sonuçların bundan sonraki çalışmalarda hem hacimsel hem de histolojik parametreler olarak embriyolojik, histolojik ve anatomiksel çalışmalar için bir veri bir kaynağı oluşturabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sisteminin Embriyolojisi

Memelilerde *embriyonik* dönem boyunca (3. haftanın başı—8. haftanın sonu) tüm major organ sistemleri gelişmeye başlamakta olup sözü edilen bu dönemin sonunda karşımıza büyük bir oranla işlevsel (intrauterin yaşam şartlarıyla uyumlu) temel organ sistemlerinin tümü ortaya çıkmış olur ¹.

Bu aşamada, okuyucu açısından, **konunun daha iyi anlaşılması amacıyla** genel embriyoloji terim ve kavramlarının kısaca gözden geçirilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Bilindiği üzere, *embriyoloji*, zigotu oluşturmak üzere döllen bir yumurta hücresinin doğuma kadar geçen sürede geçirdiği değişiklikleri inceleyen bir bilim dalı olup, ilgili süreç kendi içinde aşağıda tarif edilen aşamalara ayrılarak incelenmektedir.

Aşağıda sıralanan bu aşamalardan yalnızca doğum öncesi (prenatal) evre değil, gelişim söz konusu olduğunda doğum sonrası (postnatal) evrenin bir kısmının da gelişim süreci dahilinde değerlendirilmesinin daha uygun bir sınıflanma biçimi olduğu genel kabuller arasındadır ^{2,3}.

Yukarda tarif edilen bu evrelere **yapılan bu tariftten sonra** gelişim evreleri yerine yaşam evreleri adının verilmesi daha uygun olacaktır.

Çeşitli kaynaklarda yaşam evreleri aşağıda özetlendiği biçimiyle sıralanmakta olup, bunlar sırasıyla;

1. Doğum öncesi (prenatal evre):

a-Zigot Evresi:	Döllenmeden hemen sonra
b-Morula Evresi:	3. günün başı—4. günün sonu
c- Blastosist Evresi:	5. günün ortası—2. haftanın sonu
d-Embriyo Evresi:	3. haftanın başı—8. haftanın sonu ve
e-Fetal Evre:	3. ayın başı—10 ayın ortası

2. Doğum ve Yenidoğan:

a. Doğum:	
b. Yenidoğan:	Doğum—2. haftanın sonu

3. Doğum sonrası

a. Bebek:	3. haftanın başı—1. yılın sonu
b. Çocuk:	2. yılın başı—11. yılın sonu
c. Ergen:	12. yılın başı—14. yılın sonu
d. Genç.	15. yılın başı—20. yılın sonu
e. Ergin:	21. yılın başı—60. yılın sonu
f. Yaşlı:	60 yaş ve üzeri olarak adlandırılmaktadır ³ .

2.1.1. Gametogenez

Erkek ve dişi germ hücrelerinin erkek ve dişi gametlere dönüşümü olayına embriyoloji literatüründe *gametogenez* adı verilmektedir. Adı geçen bu süreç her iki cinsten (dişi ve erkek) farklı isimlerle adlandırılmaktadır. Erkeklerdeki gametogenez *spermatogenez* olarak adlandırılırken aynı süreçte dişilerde *oogenez* denilmektedir ^{3,4}.

Sözü edilen **bu iki olay** temelde birbirlerine oldukça benzerlik göstermesine rağmen ayrıntıda bir takım farklılıklar içermektedir. Temeldeki benzerliğin fonksiyonel önemine bakıldığında **iki temel amaç** göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki somatik hücrelerdeki (2n) *diploid* kromozom sayısının gametlerdeki (n) *haploid* sayıya indirgenmesi olayı, diğeri ise döllenmeye hazırlık için gerekli olan üreme hücrelerinin biçiminin değişmesidir³⁻⁵.

2.1.1.1. Mayoz Bölünme

Üreme hücreleri gametogenezis aşamasında gerçekleştirdikleri hücre bölünme türüne *mayoz bölünme* adı verilmektedir. Genel bilgiler bölümünün bu aşamasında kısaca **iki bölümde incelenen mayoz bölünmeden** (birinci ve ikinci mayoz bölünme) bahsedilmesinde yarar vardır.

Birinci Mayoz Bölünme: Mitoz bölünmede olduğu gibi birinci mayoz bölünmede de, bölünmeye hazırlanan dişi ve erkek üreme hücreleri (*primer oosit* ve *primer spermatosit*) DNA'larının kopyalarını oluşturarak, kromozom materyalini iki katına çıkarırlar. Böylece olgunlaşma (mayoz) bölünmesinin başlangıcında, üreme hücreleri normal DNA miktarının iki katını içerir ve 46 kromozomun her biri çift yapıdadır. Daha sonra;

Profaz I aşamasına giren hücre **burada da 5 evre geçirir**. Bu evreler sırasıyla;

1.Leptoten: Kromozomlardaki kıvrımlar çözülür ve kromozomlar güçlükle görülen ince iplikler şeklini alır.

2. Zigoten: Homolog kromozomlar birbirlerine yaklaşır ve birbiri üzerine otururlar (*sinapsis*).

3. Pakiten: Kromozomların boyları kısalır ve kalınlaşırlar. “*Crossing-over*” olaylanır; gen değişimi ile genetik materyalin karışımı sağlanır.

4. Diploten: Homolog kromozomlar birbirlerinden ayrılır. Fakat her kromozomda birkaç yerde birbirlerine bağlı kalırlar (*kiazma noktaları*).

5. Diakinesis: Kromozomlar maksimum kalınlığa ulaşır, nükleolus kaybolur, nükleus zarı erir ³⁻⁶.

Daha sonra hücre 1. mayoz bölünmenin diğer aşamalarını geçirir. **Bunlar sırasıyla;**

Metafaz I,

Anafaz I ve

Telofaz I aşamalarıdır.

Metafaz I: Bu evrenin başında çekirdek zarı tamamen kaybolur. Tüm kromozomlar iğ fibrillerinin ortasında bir düzlem (ekvator plağı) üzerinde toplanırlar ve mitoz mekiğinin mikrotubuluslarına temas ederler. Her iğ fibrili ait olduğu kutba yönelik olan bir kromatidin kinetokoruna bağlanır.

Anafaz I: Eş kromatitler birbirlerinden ayrılır ve hücrenin karşıt kutuplarına doğru dakikada 1–1,5 nm’lik bir hızla çekilmeye başlarlar.

Telofaz I: Yavru hücrelerde nükleusların yeniden görülmesi ile karakterizedir. Nükleoluslar, kromatin ve nükleus membranı yeniden oluşur. Bu arada ana hücrenin ekvator düzleminde bir kasılma oluşur. Aktin ve miyozin içeren mikrofilamentlerin kemer şeklinde sıkışması ile bölünme halkası meydana gelir ve bu olay sitoplazma ve organellerin yarı yarıya bölünmesine kadar devam eder ²⁻⁶.

İkinci Mayoz Bölünme: Birinci mayoz bölünmenin hemen ardından, oluşan yavru hücreler ikinci mayoz bölünmeye girerler. Bu aşamada da 4 evre söz konusudur. Bunlar sırayla;

Profaz II: Bir hücre profaz II ye girmeden önce telofaz I aşamasını geçirir. Bu aşama interfaz I'e benzesede **S fazı** "1" yoktur.

"1" Hücre Siklusu

Hücresinin hayatında bir hücre bölünmesinden diğerine kadar geçen süre *hücre (döngüsü)siklusu* olarak bilinir.

Hücre siklusu başlıca; *interkinezis (interfaz)* ve *mitoz (M fazı)* olmak üzere iki evreye ayrılır. İnterfaz evresiyse; *G1*, *S* ve *G2* fazları olmak üzere 3 evreye ayrılabilir.

G1 evresi (preduplikasyon, sentez öncesi evre)

Mitoz bölünme sonrası yeni hücrenin hacminin arttığı evredir.

Hızlı bir protein sentezi ve büyüme olur, böylece yavru hücre ana hücrenin büyüklüğüne ulaşır. Bu fazın geç dönemlerinde *sentriol* iki katına çıkar.

S evresi (sentetik evre)

DNA sentezinin yapıldığı safhadır, böylece DNA ikiye katlanır.

Yaklaşık 7 saat sürer.

DNA bağlayan protein olan histonlar sadece S fazında sentezlenir (diğer çekirdek proteinlerinin sentezinde ise böyle bir sınırlama yoktur).

G2 evresi

Onarım ve hazırlık fazıdır.

DNA sentezi bitmiştir, ancak RNA ve protein sentezi devam eder.

Bu safhada mikrotubuluslarda kullanılacak tubulin proteininin sentezi yanı sıra, mitozda kullanılacak enerjide üretilir.

Hızlı bölünen hücrelerde 1 saat kadar kısa sürebilir ³⁻⁶.

Metafaz II: Kromozonlar hücrenin ekvatorial eksenine dizilirler. Dikkate edilmesi gereken burada $2n$ sayıdaki kromatinlerin n sayısına indirildiğidir.

Anafaz II- Telofaz II: Bu aşamada kromazom sayısı yarıya inmiş iki hücre oluşur.

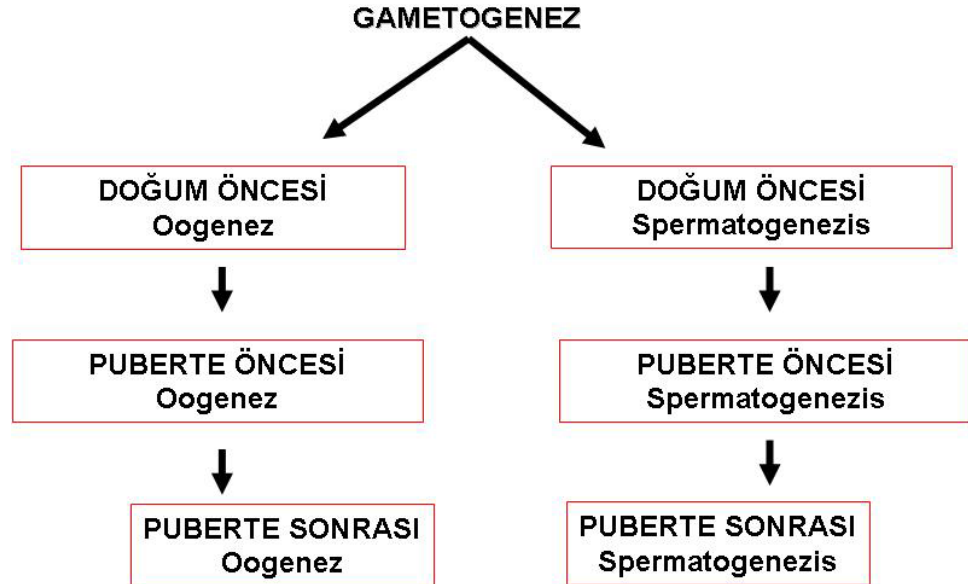
Birinci mayoz bölünmenin aksine, bu bölünme öncesinde *DNA sentezi* oluşmaz. Hücrelerdeki 23 çift yapılı kromozom sentromer bölgelerinden bölünür ve yavru hücreler oluşan 23'er kromatidi alırlar. Böylece bölünme sonucunda oluşan yavru hücrelerdeki DNA miktarı, normal somatik hücre DNA miktarının yarısı olur ²⁻⁶.

Birbirini izleyen birinci ve ikinci mayoz bölünmelerin iki önemli sonucu vardır:

- Bunlardan ilki birinci mayoz bölünmenin profaz bölümünün pakiten evresinde gerçekleşen çaprazlaşma veya crossing-over olarak adlandırılan ve genetik çeşitliliğin sağlanması sağlayan (homolog kromozomların yavru hücrelere rastgele dağılımının düzenlenmesi) olay,

- Diğeri ise oluşan üreme hücrelerinin haploid sayıda kromozoma ve normal somatik hücre DNA'sının yarısına sahip olmasının sağlanmasının (ikinci mayoz bölünme) gerçekleştirilmesidir ³⁻⁶.

Genel olarak gametogenezin nasıl gerçekleştiğinden kısaca bahsettikten sonra, konunun bu aşamasında sözü edilen bu olayın dişi ve erkek bireylerde nasıl ortaya çıktığından ve farklılıklarından söz edilecektir (**Şekil 2.1.**).



Şekil 2.1. Gametogenezin sürecinin dişi ve erkek bireylerde evrelendirilmesi ⁶.

2.1.1.2. Oogenez

Oogenez: Dişi cinsiyet hücresinin gelişmesidir.

2.1.1.2.1. Doğum Öncesi Olgunlaşma

Doğum Öncesi Olgunlaşma (Şekil 2.1.): Primordial üreme hücreleri, dişi gonada (ovaryum) ulaşınca oogoniumlara farklılırlar. Peş peşe mitoz ile çoğalan oogoniumlar 3. ayın sonunda yassı epitel hücreleriyle kuşatılırlar. Oogoniumları kuşatan yassı epitele *folikül epiteli* denir. Folikül epiteli ovaryumun yüzey epitelinden köken alır. Oogoniumların mitoz ile çoğalmaları devam ederken bir kısımda büyüyerek *primer oositlere* farklılırlar^{2,4-7}.

Oluşan primer oositler **hemen kromozomlarını bir kat artırmak suretiyle birinci mayoz bölünmenin profaz evresine girerler.**

Mayoz bölünme bu aşamaya kadar gözden geçirilecek olursa, birinci mayoz bölünmenin sırasıyla;

Profaz I

Leptoten,

Zigoten,

Pakiten,

Yukarda ayrıntılı biçimde anlatılan *Diploten* aşamasına kadar gelen hücreler sözü edilen evrede diğer aşamalara geçilmeksizin beklemeye alınırlar⁴⁻⁸.

İntaüterin 5 ayda *primer oosit* sayısı (*birinci mayoz bölünmenin diploten evresinde bekletilen hücre*) tahminen 7 milyona ulaşır. Bu sırada hücre ölümü başlar ve çok sayıda *oogonium* ve *primer oosit* atreziye olur. 7 ayda oogoniumların çoğunluğu dejenere olur. Hayatta kalan primer oositlerin tümü (*birinci mayoz bölünmeye girmiş*) ayrı ayrı tek katlı epitel tabakasıyla çevrelenmiştir⁴⁻⁸.

Primer oosit çevresindeki yassı epitel hücreleriyle birlikte *primordial folikül* “2” adını alır ³⁻⁶.

“2”

Primordial Follikül:

- ☐ Gelişimi *FSH*’ bağlı değildir.
- ☐ *Zona pellucida* henüz yoktur.
- ☐ Primer oositi *tek tabakalı yassı granuloz hücreleri* kuşatmıştır.
- ☐ Primer oosit *profaz I*’de bekletilmektedir.
- ☐ Profaz I’de bu hücrenin bekletilmesini: **meiosis preventing substance** adı verilen parakrin bir faktör sebep olur.
- ☐ Meiosis preventing substance *granüloza* hücrelerince üretilir.
- ☐ Primer oositin çapı 25-30 mikrondur.
- ☐ Granüloza hücreleri bir bazal laminayla over stromasından ayrılmıştır.
- ☐ Teka int. ve ext. henüz oluşmamıştır ⁶.

2.1.1.2.2. Puberte Öncesi Oogenez

Puberte öncesi oogenez (Şekil 2.1.) : Doğuma yakın *tüm primer oositler birinci mayoz bölünmenin profaz evresindedir*. Ancak bölünmeye devam etmezler ve istirahat dönemine girerler böylece puberteye kadar bu safhada kalırlar. Doğumda overlerdeki primer oosit sayısının yaklaşık 800 bin ile 2,5 milyon arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Puberteye kadar bu oositlerin büyük bir çoğunluğu atreziye uğrar. Puberte başlangıcında bu sayı 500 bin kadardır ve ancak 600 den daha azı kadının doğurgan peryodunda ovulasyonla gonad dışına atılır, diğerleri dejenere olur ³⁻⁸.

2.1.1.2.3. Puberte Sonrası Oogenez

Puberte sonrası oogenez (Şekil 2.1.): Pubertenin başlamasıyla her ovariyal siklusta 6–16 *primordial folikül* olgunlaşmaya başlar. Hala profaz evresinde olan primer oosit büyümeye başlar. Oosit çevreleyen tek katlı yassı epitel hücreleri önce tek katlı kübik epitele dönüşür ³⁻⁸.

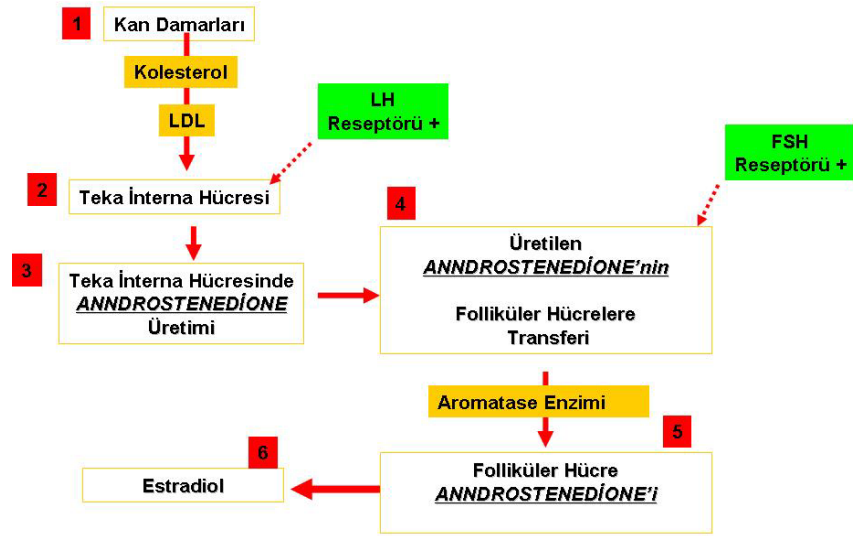
Sonra çoğalarak çok sıralı bir epitel tabakası oluşturur bu oluşuma *Multilaminar Primer Follikül*³ adı verilmektedir (**Şekil 2.2.**).

“3”

Multilaminar Primer Folikül:

- ☐ Gelişimi *FSH*’ bağlı değildir.
- ☐ Primer oosit *profaz I*’de bekletilmektedir.
- ☐ Profaz I’de bu hücrenin bekletilmesini: *meiosis preventing substance* adı verilen parakrin bir faktör sebep olur.
- ☐ Meiosis preventing substance *granüloza* hücrelerince üretilir.
- ☐ Granüloza hücrelerinin gelişimi primer oosit tarafından üretilen bir sinyal molekülü tarafından yürütülür.
- ☐ Bu sinyal molekülüne *AKTİVİN* adı verilmektedir.
- ☐ *Zona pellucida* oluşmuştur.
- ☐ *Zona pellucida* üç farklı glikoproteinden ibaret olup bunlar *ZP1*, *ZP2* ve *ZP3* olarak adlandırılır.
- ☐ *ZP1*, *ZP2* ve *ZP3* oosit tarafından üretilir.
- ☐ Aynı zamanda oositin çevresindeki granüloza hücrelerinin küçük sitoplazmik uzantıları zona pellusidayı geçip, oositin hücre zarının mikrovillusları ile iç içe geçerler.
- ☐ Bu yapısal düzenlenmenin oositin beslenmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir
- ☐ Primer oositin çapı 200-250 mikrondur.
- ☐ Primer oositte dikkati çeken diğer özellik ise çekirdeği olup, oldukça büyük ve *veziküler* özellikler taşımaktadır.
- ☐ Bu aşamada ki çekirdek görüntüsüne *germinal vezikül (GV)* adı verilir.
- ☐ Granüloza hücreleri bir bazal laminayla over stromasından ayrılmıştır.
- ☐ Teka int. ve ext. oluşmuştur.
- ☐ *Teka interna* oldukça vaskülarize ve hücresel elementlerden zengin bir oluşumdur.
- ☐ *Teka internada* dikkat çekici bir diğer özellikse hücre zarlarında *LH reseptörlerine* sahip olmalarıdır (**Şekil 2.2.**).
- ☐ *Teka eksternaysa* fibroz bağ dokusu özelliği gösterir.
- ☐ Bu hücrelerin ultrastruktürel yapıları onların steroid hormon üreten yapılar olduğunu ima etmektedir.

Teka internada gözlemlenen bir diğer önemli özellik onların bir erkek seks hormonu olan *ANDROSTENEDİONE*’yi ürettiyor olmalarıdır (**Şekil 2.2.**)⁶.



Şekil 2.2. Erken follikülogenezis evresinde folliküler ve teka interna hücreleri arasındaki sinerjik ilişki ⁶.

Gelişme ilerledikçe, granüloza tabakasında içi sıvı ile dolu boşluklar belirir. Bu boşlukların birbiriyle birleşmesiyle antrum oluşur ve folikül, *sekonder folikül* “4” adını alır. Başlangıçta antrum hilal şeklindedir. Fakat zamanla genişler oositi çevreleyen granülozom hücreleri bozulmamış olarak *kumulus ooforusu* oluştururlar (Şekil 2.3.) ³⁻⁸.

“4”

Sekonder Folikül:

- ☐ Gelişimi *FSH*’ bağlıdır.
- ☐ *Zona pellucida* oluşmuştur.
- ☐ *Zona pellucida* üç farklı glikoproteinden ibaret olup bunlar *ZP1*, *ZP2* ve *ZP3* olarak adlandırılır.
- ☐ *ZP1*, *ZP2* ve *ZP3* oosit tarafından üretilir.
- ☐ Primer oositi *çok tabakalı kübik granuloza hücreleri* kuşatmıştır.
- ☐ Primer oosit *profaz I*’de bekletilmektedir.
- ☐ Profaz I’de bu hücrenin bekletilmesini: *meiosis preventing substance* adı verilen parakrin bir faktör sebep olur.
- ☐ Meiosis preventing substance *granüloza* hücrelerince üretilir.
- ☐ Sekonder oositin çapı 200-250 mikrondur.

- ❑ Sekonder oositte dikkati çeken diğer özellik ise çekirdeği olup, oldukça büyük ve *veziküler* özellikler taşımaktadır.
- ❑ Bu aşamada ki çekirdek görüntüsüne *germinal vezikül (GV)* adı verilir.
- ❑ Granüloza hücreleri bir bazal laminayla over stromasından ayrılmıştır.
- ❑ *Teka int. ve ext.* oluşmuştur.
- ❑ *Teka interna* oldukça vaskülarize ve hücresele elementlerden zengin bir oluşumdur.
- ❑ *Teka eksternaysa* fibroz bağ dokusu özelliği gösterir.
- ❑ Bu aşamada dikkatimiz çeken bir özellik granüloza hücre kitlesi etrafında *intercellüler boşlukların* belirmesidir.
- ❑ Diğer bir özellikse bu boşlukların *granüloza hücrelerince üretilen sıvıyla* dolmasıdır.
- ❑ Sözü edilen bu sıvı:
 - GAG,
 - Proteoglikan ve
 - Steroid –binding protein içerir.
- ❑ Yukarıda sıralanan içeriğine ilaveten sıvıda;
 - Progesteron,
 - Estradiol,
 - Inhibin,
 - Folliostatin ve
 - Aktivin bulunur.
- ❑ Sözü edilen bu sıvı gölcükleri birbirleriyle birleşme eğiliminde olup,
- ❑ *Antrum* adı verilen daha büyük bir boşluğu *sekonder follikülde* oluştururlar.
- ❑ Antrumun oluşmasıyla primer oosit sekonderfollikülün periferine itilerek *eksantrik* bir yerleşim gösterir.
- ❑ Bu aşamada etrafını kuşatan granüloza hücrelerinede *kumulus ooforus* adı verilir ⁶ (Şekil 2.3.)

Not:1

Burada dikkat çekici bir özellik göze çarpmaktadır.

- ❑ GnRH ve LHRH hormonlarının salınımlarının sürekli değil pulsatif olduğudur.
- ❑ Her 90 dk. da bir salınan bu hormonların kandaki yarılanma ömürlerinin 2-4 dk olmasıdır.

Not: 2

Burada dikkat çekici bir özellik göze çarpmaktadır.

- ❑ Gelişimin bu aşamasına ulaşan folliküllerin büyük çoğunluğu bir sonraki evreye geçemez.
- ❑ Bir başka değişle atreziye uğrar.
- ❑ Fakat:
 - Atreziye uğrayan granüloza hücrelerinin bir kısmı dejenere olmayarak farklı bir gelişim çizgisine yönelir.
 - Bu oluşuma INTERSTITIAL GLAND adı verilir.
 - Bu bezlerin menapoza kadar az miktarlarda da olsa ANDROGEN ürettikleri öne sürülmektedir.

Hipotalamus-Arkuat nükleus

GnRH & LHRH

Adenohipofiz
Anterior Hipofiz
Pars Distalisindeki
Bazofilik Hücreler
FSH&LH

FSH
Reseptörü +

Sekonder Follikülün
Gelişimi
FSH' bağılıdır

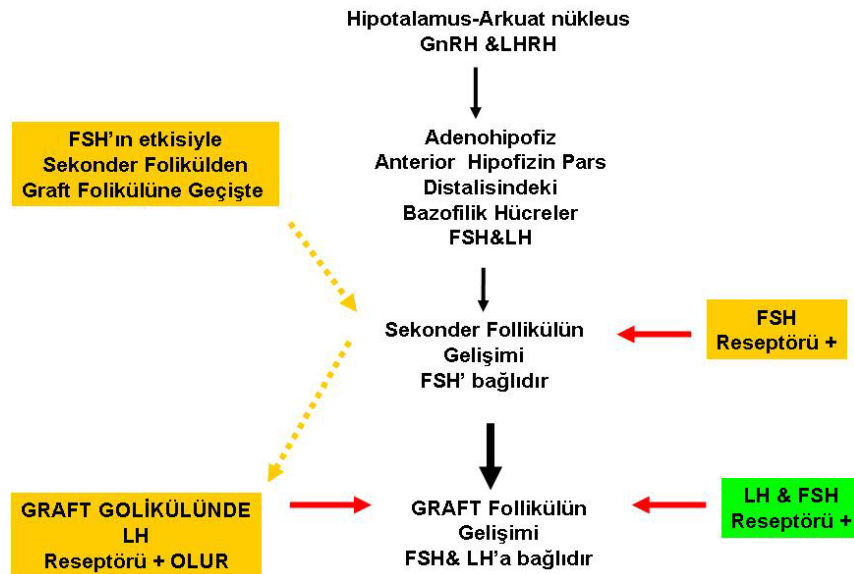
Şekil 2.3. Sekonder follikül gelişimi ⁶.

Olgunlaşmış folikülün çapı 10–15 mm kadardır. Buna *tersiyer folikül* veya bir başka adlandırmayla *Graff folikülü* “5” denir. Graff folikülünün çevresinde steroid hormon salgılayan teka interna ve over stromasıyla kaynaşan teka externa yer alır (Şekil 2.4.- Şekil 2.5.)³⁻⁸.

“5”

Graff Folikül:

- ☐ Gelişimi dominant follikül olana kadar *FSH*’ bağılıdır.
- ☐ *Zona pellucida* 15-20 mikron kalınlıktadır.
- ☐ Primer oosit *profaz I*’de bekletilmektedir.
- ☐ Profaz I’de bu hücrenin bekletilmesini: *meiosis preventing substance* adı verilen parakrin bir faktör sebep olur.
- ☐ Meiosis preventing substance *granuloza* hücrelerince üretilir.
- ☐ Primer oositin çapı 2-2.5 cm.
- ☐ *Teka internada* vaskülarizasyon maksimum seviyesine ulaşmıştır.
- ☐ *Teka eksternaysa* fibroz bağ dokusu kalınlaşmıştır.
- ☐ Graft folikülünde gözlenen bir başka oluşum; fertilizasyon esnasında salgılanan ve proteases ihtiva eden *kortikal granüllerin* varlığıdır.



Şekil 2.4. Graft follikülünün gelişimi⁶.

Sonuçta primer oosit birinci mayoz bölünmeyi tamamlayarak büyüklükleri farklı ancak her biri 23 çift yapıllı kromozom içeren iki yavru hücre oluşturur ³⁻⁸.

Bu aşamadan sonra I. mayoz bölünme sonlanmış ve sekonder oosit, II. mayoz bölünmeye evresine geçmiştir. Bu bölünmenin sonunda sitoplâzmanın hemen tümünü alan *sekonder oosit* tir. Diğeri ise oldukça az sitoplâzma içeren 1. kutup hücresidir. Ovulasyonla atılan hücre sekonder oosit dölleme tüpüne yerleşir ³⁻⁸.

İkinci mayoz bölünme gerçekleşebilmesi için oositin bir spermium tarafından döllemesi gereklidir ³⁻⁸.

II. Mayoz bölünmenin **4 evresi söz konusu olmasına rağmen** ilgili hücre ancak;

Profaz II, Metafaz II aşamalarını geçer ve bu aşamada bekler.

Eğer yumurta hücresi bir spermium tarafından döllelirse 2. mayoz bölünme kaldığı yerden devam eder.

İkinci mayoz bölünme döllemiş yumurtada kaldığı yer olan; *Anafaz II* ve *Telofaz II* aşamalarını tamamlayarak sonlanır.

Döllemeyen oosit ise 24 saat içinde dejenere olur. Dölleme sonucu sekonder oosit hızla ikinci mayoz bölünmeyi geçirir ve 23 tek kromozon taşıyan bir ovum birde 2. kutup hücresi oluşur. Ovum çekirdeği spermium çekirdeği ile birleşerek 46 kromozomlu zigotu oluşturur ³⁻⁵.

2.1.1.3. Spermatogenez

Spermatogenez: Spermatogoniumların, spermatozoon haline dönüşmesini sağlayan olayların tümünü kapsayan bir süreç olup aşağıda sıralanan aşamaları kapsamaktadır.

Bunlar evreler sırasıyla;

1- *Spermatogonia*,

2- *Primer spermatosit*,

3- *Sekonder spermatosit*,

4- *Spermatid* ve

5- *Spermium* evrelerinden ibarettir.

Dişilerde olduğu gibi spermatogenezis süreci doğum öncesi, puberte öncesi ve püberte sonrası olgunlaşma biçiminde incelenirse konunun anlaşılması daha kolay olacaktır (Şekil 2.1.)³⁻⁵.

2.1.1.3.1. Doğum Öncesi Olgunlaşma

Doğum Öncesi Olgunlaşma (Şekil 2.1.): Bu aşama erkek üreme hücrelerinden ziyade yalnızca erkek genital sisteminin gelişimi söz konusu olduğundan yukarda sıralanan spermatogenez aşamalarının hiç birisine rastlanmaz.

2.1.1.3.2. Puberte Öncesi Olgunlaşma

Puberte Öncesi Olgunlaşma (Şekil 2.1.): Doğum ve püberte dönemleri arasındaysa, erkek bireylerde spermiyumların yegâne üretim yeri olan tübül yapıları henüz spermium üretecek özellikte değildir. İlgili tübüller içerisinde spermatogonia veya bir başka ifadeyle *primordial germ hücresi* olarak adlandırılan destek hücreleri tarafından kuşatılmış büyük ve soluk boyanan hücrelere rastlanmaktadır³⁻⁸.

2.1.1.3.3. Püberte Sonrası Olgunlaşma

Püberte Sonrası Olgunlaşma (Şekil 2.1.): Erkek bireylerin püberteye girmesiyle eş zamanlı olarak salgılanan hormonların uyarıcı etkisiyle gözlenen ilk ve oldukça önemli değişiklik spermiyumların yegâne üretim yeri olan tübüllerde meydana gelir. Tübüller kanalize olmak suretiyle üretim yeteneği için elverişli bir ortam

hazırlanır. Sözü edilen bu hazırlık aşamasıyla birlikte *primordial germ hücrelerinin* eş zamanlı olarak spermatogenez sürecinin ilk elemanı olarak kabul edilen *spermatogoniumlara* farklılaşır. Spermatogoniumlar yoğun mitiotik kapasiteye sahip hücreler olup, hızla bölünmeye başlarlar. Sözü edilen bu bölünme neticesinde ortaya iki farklı hücre tipinin çıktığı gözlenir. Embriyoloji literatüründe farklı fonksiyon ve morfolojilere sahip bu hücreler sırasıyla *spermatogonium A tipi* ve *spermatogonium B tipi hücreler* olarak adlandırılmaktadır ³⁻⁸.

Spermatogonium A tipi olanlar sürekli mitoz ile çoğalan ve spermatogoniumlar için kök hücreler işlevi görürken diğerleri (Spermatogonium B tipi hücreler) spermatogenezis sürecindeki diğer hücelere dönüşürler ^{2,4-6}.

Spermatogonium B tipi hücrelerin ilk dönüştükleri hücre tipi *primer spermatositler* olup bu hücrelerin *birinci mayoz bölünmenin profaz evresinde* olduğu (46 kromozom, 4n) bilinmektedir. Yapılan histolojik incelemelerde tarifi yapılan bu hücre türüne yoğun bir biçimde rastlanmasının nedeni ilgili hücre türünde birinci mayoz bölünmenin profaz aşamasının yaklaşık 21–23 gün sürmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir ^{2,4-6}.

Uzun profaz I aşamasını tamamlayan *primer spermatositler I. Mayoz bölünmenin* diğer aşamalarını tamamlamak suretiyle, kromozom sayısı yarıya inmiş (23 kromozom, 2n) olan *sekonder spermatosit* adı verilen hücelere dönüşür ^{2,4-6}.

Ortaya çıkan *sekonder spermatositler* beklemeksizin *II. Mayoz bölünme* sürecine girer ve ilgili süreci hızlı bir biçimde tamamlayarak 23 kromozomlu *spermatid* adı verilen hücelere dönüşür ^{2,4-6}.

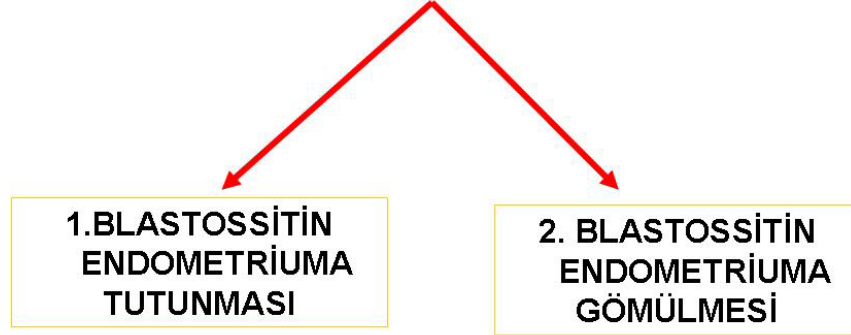
Spermatid aşamasına gelen hücreler artık bölünme özelliklerin kaybedip kendi içerisinde bir takım morfolojik değişimler geçirmek suretiyle (spermiogenezis süreci) olgun dölleme kapasitesi yüksek spermiumlara dönüşürler ^{2,4-6}.

2.1.2. Gelişimin 1. Haftası

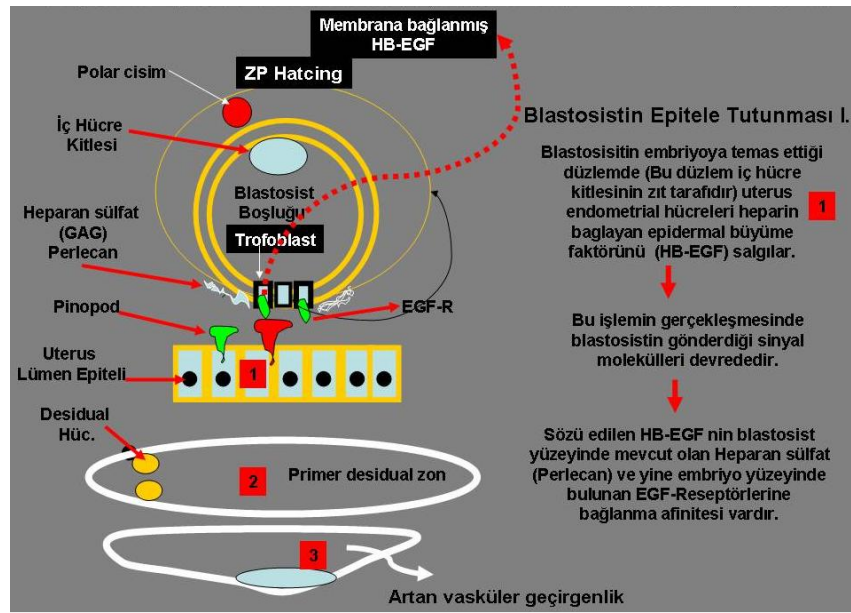
Döllenme (Fertilizasyon): Dişi ve erkek cinsiyet hücrelerinin gelişiminden kısaca bahsettikten sonra, sözü edilen bu iki hücrenin (haploid) birleşmesiyle *zigot* adı verilen (diploid) tek hücreli bir oluşum meydana gelir. Ortaya çıkan tek hücreli zigot oluşur oluşmaz yoğun bir mitotik aktiviteyle çoğalmaya başlar. Çoğalma neticesinde hücre sayısının hızla artmasıyla birlikte meydana gelen kitleye *blastomer* adı verilmektedir. İlgili hücre kitlesi bölünme faaliyeti göstermesi yanında uterus boşluğuna doğru hareket eder. Yaklaşık olarak döllenmeden üç gün sonra embriyo onaltı hücreli *morula* olarak adlandırılan gelişim evresinde, gelişimin 5.-6. günlerindeyse ilgili yapıdaki mitotik aktiviteden dolayı kitlenin ortasında *blastosöl boşluğu* adı verilen bir boşluk, ilerde dokular ve organların gelişeceği *embriyoblast* olarak nitelenen bir hücre kitlesi ve zamanla embriyoyu kuşatan ve besleyen zarlar ve plasentanın gelişeceği *trofoblast* olarak tarif edilen bir dış hücre kütlesi dikkati çeker ^{4-6,9}.

Yukarda sıralanan özelliklere sahip bu kitleye geline aşamada *blastosist* adı verilmektedir (**Şekil 2.6.–Şekil 2.10.**).

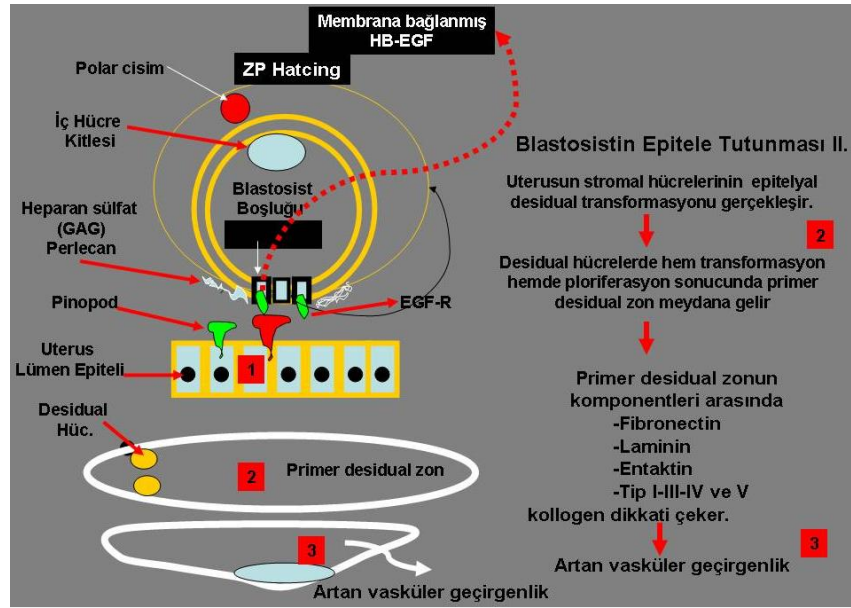
BLASTOSİTİN İMPLANTASYONU İKİ AŞAMADA GERÇEKLEŞİR



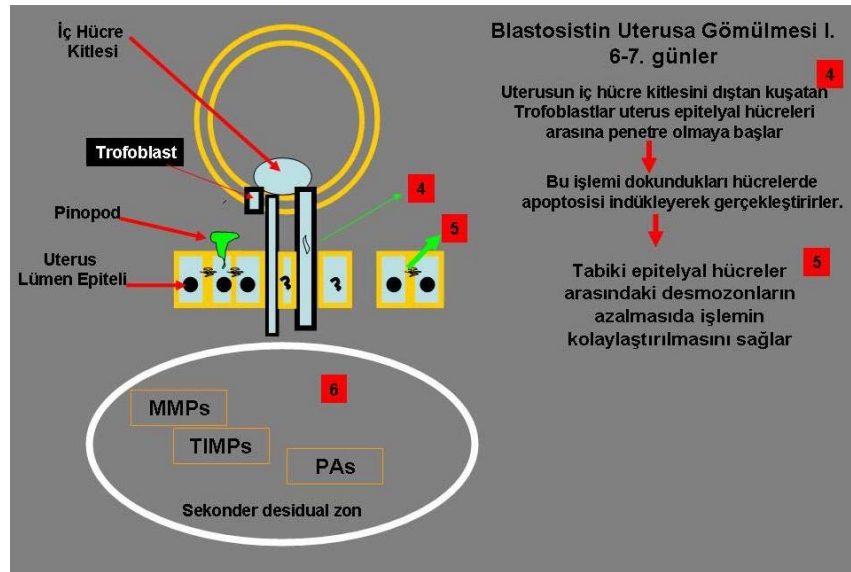
Şekil 2.6. Plasentasyon ve blastosistin implantasyonu ⁶.



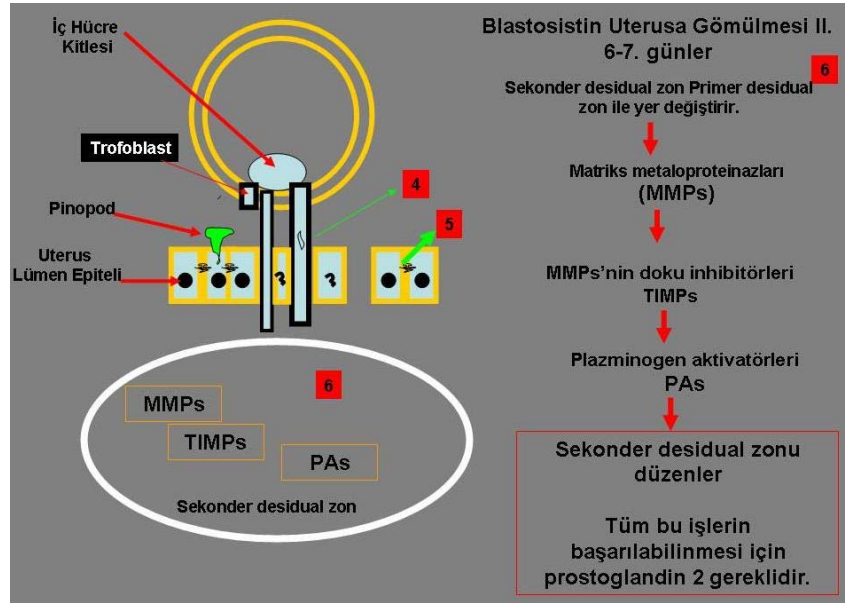
Şekil 2.7. Plasentasyon ve blastosistin implantasyonu ⁶.



Şekil 2.8. Plasentasyon ve blastosistin implantasyonu ⁶.



Şekil 2.9. Plasentasyon ve blastosistin implantasyonu ⁶.



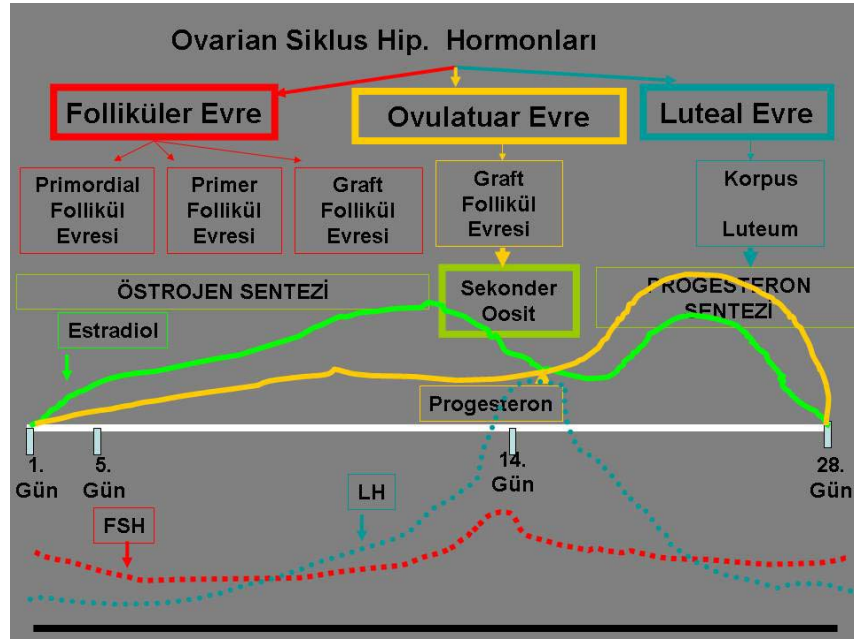
Şekil 2.10. Plasentasyon ve blastosistin implantasyonu ⁶.

İmplantasyon (Şekil 2.9.-Şekil 2.10.) bölgesinde trofoblast hücrelerinden salgılanan proteolitik enzimler uterus duvarını eriterek blastosistin uterus duvarına gömülmesini sağlar. Böylece gelişimi birinci haftası sonunda blastosist uterus mukozasına gömülmeye başlamıştır ³⁻⁵.

İmplantasyon sırasında uterus duvarı üç tabakadan oluşur. Bunlar sırasıyla;

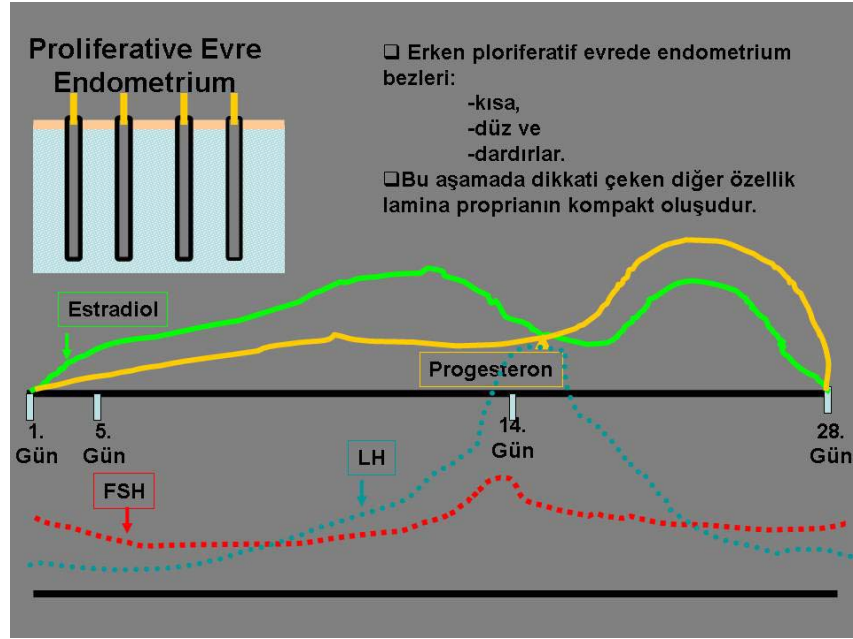
- Duvarın iç yüzünü döşeyen mukoza veya *endometrium*
- Kalın bir düz kas tabakasından meydana gelmiş *myometrium*
- Duvarı dıştan kuşatan periton zarı, *perimetrium* ^{4,5}.

Puberteden menopaza kadar endometrium her 28 günde bir overlerin hormonal kontrolü altında cereyan eden periyodik değişiklikler gösterir (Şekil 2.11.).



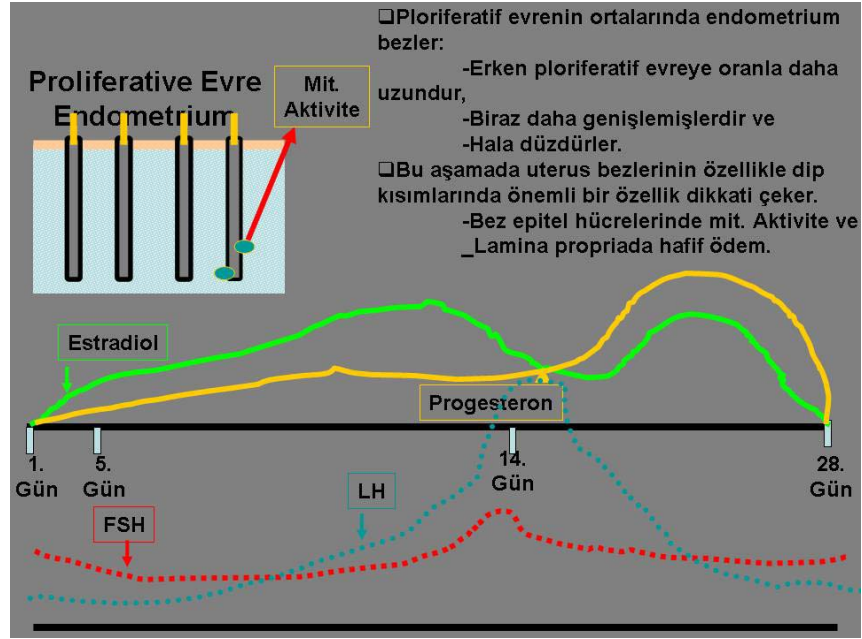
Şekil 2.11. Ovarion siklus ⁶.

Bu genital siklus sırasında uterus endometriyumu; *foliküler evre* (Şekil 2.11.- Şekil 2.12.), *sekresyon evresi* (Şekil 2.11.) ve *menstrüel evreden* oluşan üç evre geçirir (Şekil 2.11.) ⁶.

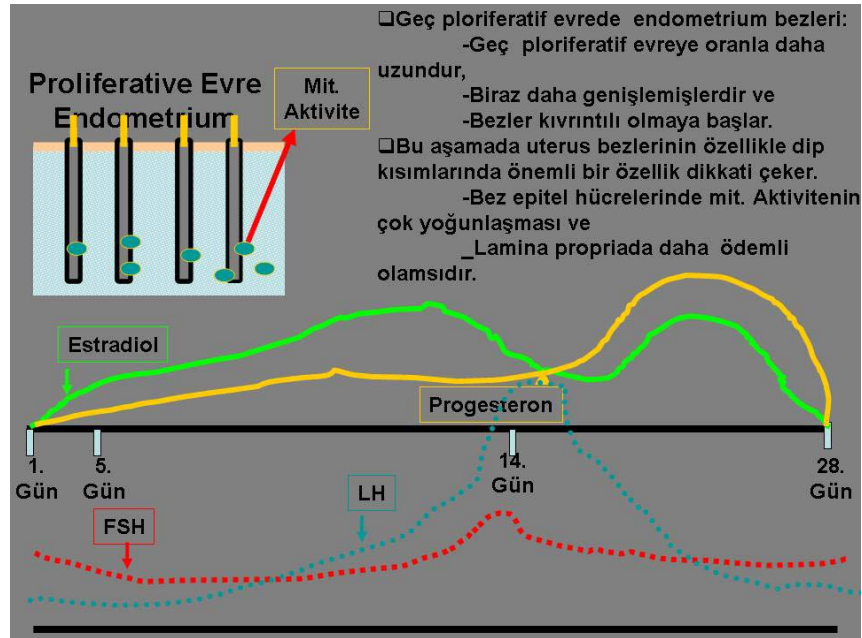


Şekil 2.12. Genital siklus sırasında uterus endometriyumu erken foliküler evre ⁶.

Östrojen hormonunun etkisi altında olan proliferasyon evresi (Şekil 2.11.–Şekil 2.14.), menstürel evrenin sonunda başlar (Şekil 2.11.) ve ovarian foliküllerin büyümesine paralel seyreder.

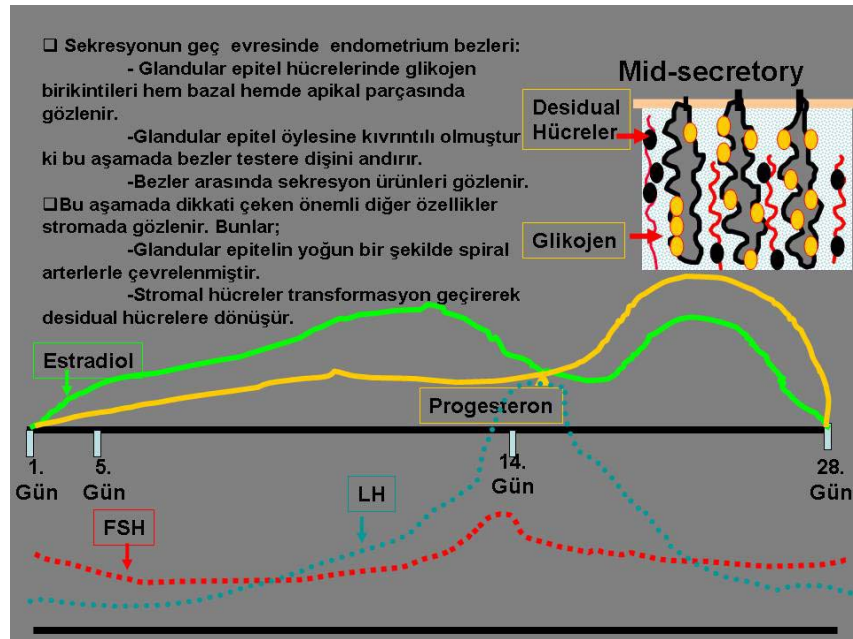


Şekil 2.13. Genital siklus sırasında uterus endometriyumu foliküler evresinin ortaları ⁶.



Şekil 2.14. Genital siklus sırasında uterus endometriyumu geç foliküler evre ⁶.

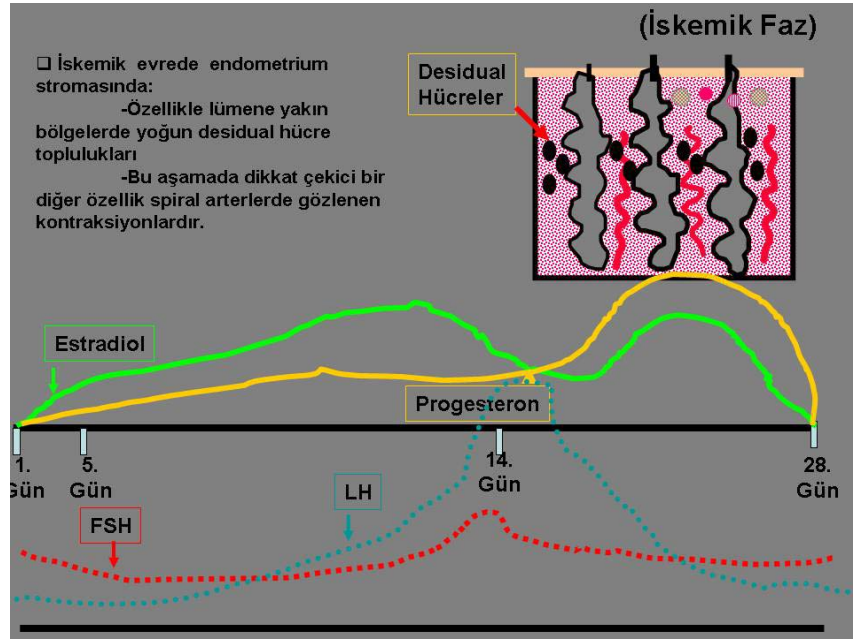
Sekresyon Evresi (**Şekil 2.11.**, **Şekil 2.15.**), korpus luteum tarafından üretilen progesteron etkisi altında ovulasyondan 2–4 gün sonra başlar. Döllenme olmadığı takdirde endometriyum dökülmeye başlayarak menstrüel devrenin başladığını işaret eder. Döllenme gerçekleştiği takdirde endometriyum sekresyon evresindedir, implantasyona yardım eder ve plasantanın oluşumuna katkıda bulunur ³⁻⁵.



Şekil 2.15. Genital siklus sırasında uterus endometriyumu sekresyon evresi ⁶.

İmplantasyon uterusun ön veya arka duvarı boyunca, bezlerin lümene açılma ağzlarında gerçekleşmektedir. Döllenme gerçekleşmediği takdirde, kan damarlarının yırtılması ile açığa çıkan kan ve bezlerin salgısı endometriyumun dökülmesine sebep olur (**Şekil 2.16.**). Sözü edilen dökülmenin ardından geriye kalan tabaka (bazal tabaka)

proliferatif evrede uterus bezlerinin ve arterlerin yapımını sağlar ve uterus mukozası yenilenir (Şekil 2.11.-Şekil 2.14.)³⁻⁵.

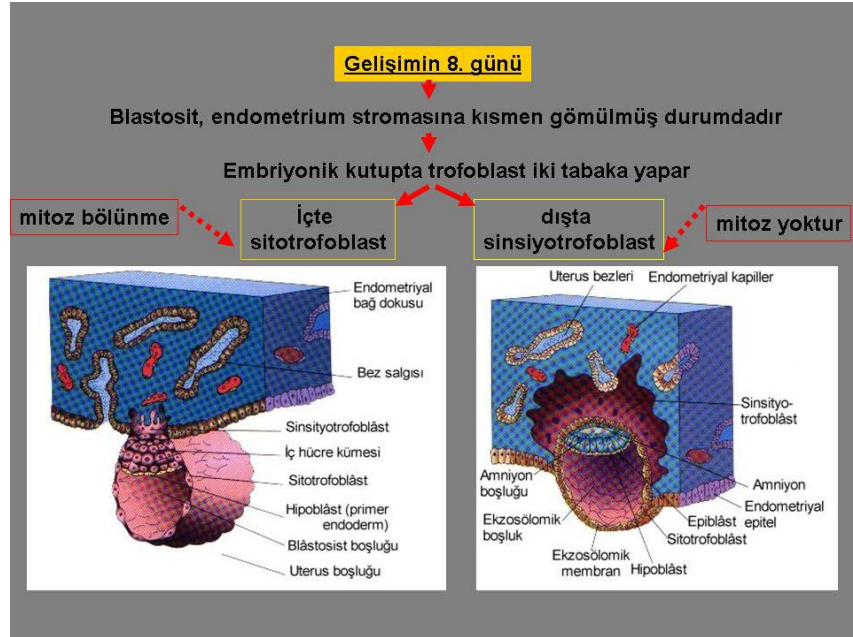


Şekil 2.16. Genital siklus sırasında uterus endometriyumu menstural evresi⁶.

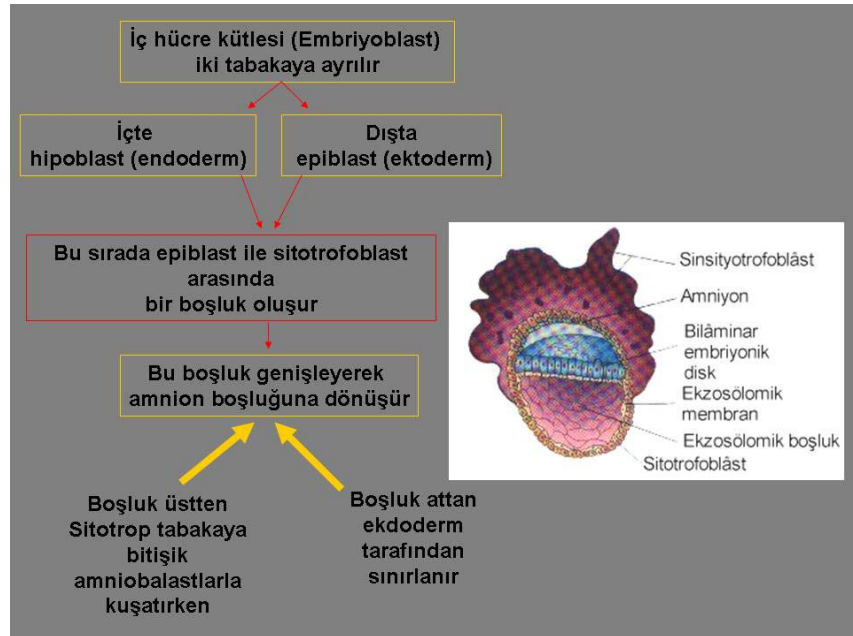
2.1.3. Bilaminar Germ Diski (Gelişimin 2. Haftası)

Gelişimin 8. günü: Geline aşamada blastosist (Şekil 2.17.), endometrium stromasına gömülme işleminde epey mesafe almıştır. Bu aşamada dikkati çeken önemli özellik blastosit embriyonik kutbunda (gömülme eksen) yerleşik olan trofoblast tabakasının hem hücrelerinin morfolojik hem de fonksiyonel özellikleri itibariyle iki tabakaya ayrıldığı bilinmektedir. İlgili hücre tabakalarından içte olan (iç hücre kitlesine yakın olan) bölüme *sitotrofoblast*, maternal tarafa yakın olan bölüme ise *sinsityotrofoblast* adı verilmektedir. İçte yerleşik hücre kitlesinde (sitotrofoblast) dikkati çeken diğer bir önemli özellik bu hücrelerin yoğun mitotik aktiviteye sahip olmalarıdır.

Dıştaki sinsityotrofoblast tabakada mitoz gözlenmez. Aslında dıştaki sinsityotrofoblast olarak adlandırılan hücre tabakasının, içte yerleşik sitotrofoblast hücrelerinin dışa doğru yapmış oldukları göç neticesinde oluştuklarını söylemek yerinde olacaktır. Dışa doğru göç eden bu hücreler birbirleriyle kaynaşmak suretiyle bir sinsityum oluşturdıklarından isimlendirmeleri de göstermiş oldukları morfolojik transformasyona uygundur (**Şekil 2.17.**). Yukarda sözü edilen değişime paralel olarak embriyonun iç hücre kitlesi adı verilen *embriyoblast* kısmında da bir takım değişiklikler gözlenir. Gözlenen bu değişikliklerin *ana eksenini önceden bütün olan kitlenin tabakalaşma eğilimi belirler*. Daha açık ifadeyle gelişimin bu aşamasında, iç hücre kitlesi (embriyoblast) içte *hipoblast* dışta *epiblast* olarak adlandırılan iki tabakaya ayrılır (**Şekil 2.18.**). Sözü edilen bu iki tabaka birbirine bitişiktir ve böylece yassı bir disk veya teknik ifadesiyle *bilaminar germ diskini* meydana getirir (**Şekil 2.17.**). Yukarda tarif edilen gelişmelerle eş zamanlı olarak *epiblast* olarak adlandırılan tabakayla hemen üst tarafında yerleşik olan sitotrofoblast tabakası arasında embriyo ve ilişkili yapıların gelişimine paralel olarak *amnion boşluğu* adı verilen bir yapı dikkati çeker (**Şekil 2.17.–2.18.**). Bu boşluğu üstten sitotrop tabakaya bitişik amnioblastlar kuşatırken, altta ektoderm sınırlar³⁻⁵.

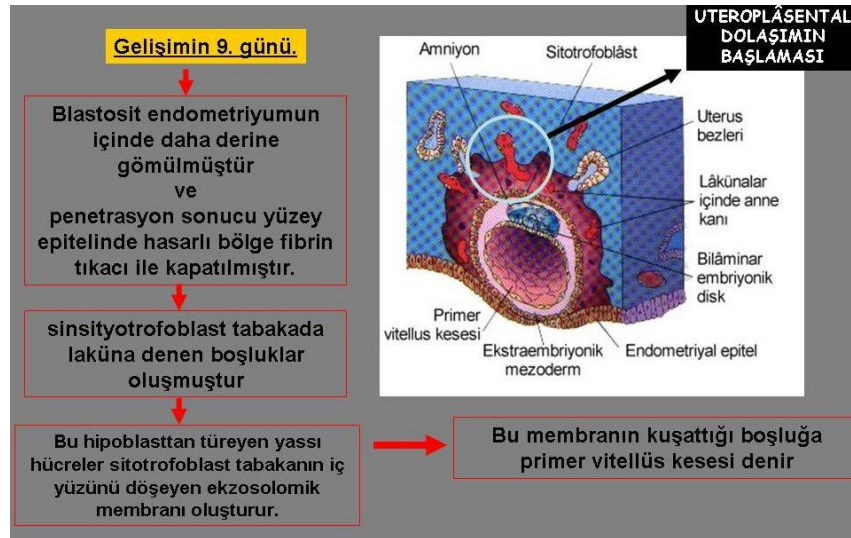


Şekil 2.17. Gelişimin sekizinci günü ¹⁰.



Şekil 2.18. Gelişimin dokuzuncu günü ¹⁰.

Gelişimin 9. günü: Gelişimin bu evresinde dikkati çeken üç önemli olay mevcuttur. Bunlardan ilki, *blastosist 9. günde endometriyumun içinde daha derinlere ilerlemesi*, ikincisi sözü edilen gömülme olayında etkili olan *sinsityotrofoblastların maternal dokuda lakuna adı verilen boşlukların oluşumunu sağlaması* (Şekil 2.18.-Şekil 2.19.) ve üçüncüsü anembriyonik kutupta büyük bir olasılıkla *hipoblastik hücrelerden meydana gelen sitotrofoblast tabakanın iç yüzünü döşeyen ekzosolomik membran* olarak bilinen bir membran oluşturur. Bu membranın kuşattığı boşluğa ise *primer vitellüs kesesi* adı verilmektedir (Şekil 2.18.-Şekil 2.19.)³⁻⁵.



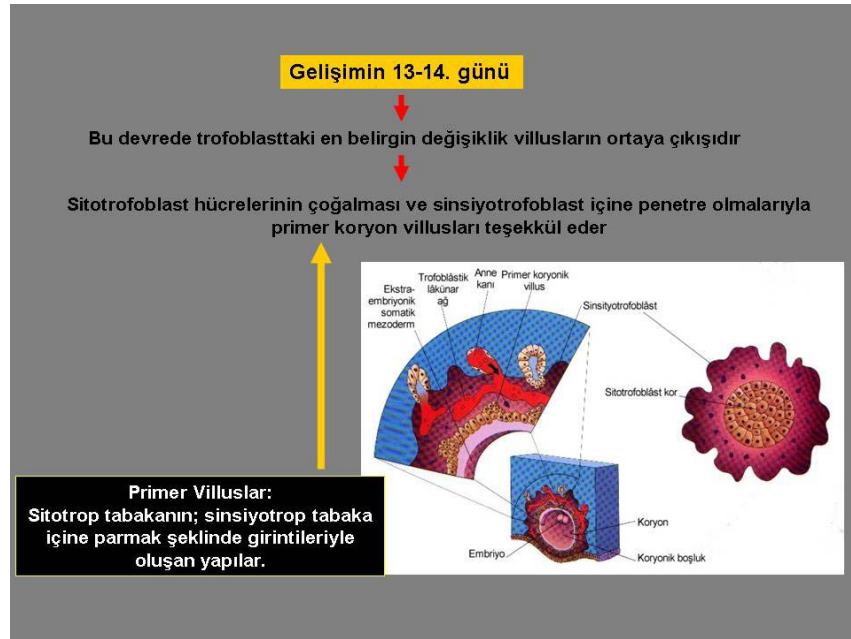
Şekil 2.19. Gelişimin dokuzuncu günü¹⁰.

Gelişimin 11-12. günleri: Geline bu aşamada ilk dikkati çeken blastosist endometriuma tamamen gömülmüş olmasıdır. Diğer bir dikkati çeken özellik ise *sinsiyotrofoblastların* özellikle *embriyonik kutupta* olmak üzere kısmen *anembriyonik* tarafta *lakunasyon* işlemine devam etmeleridir. Gelişimin ilgili aşamasında lakunal

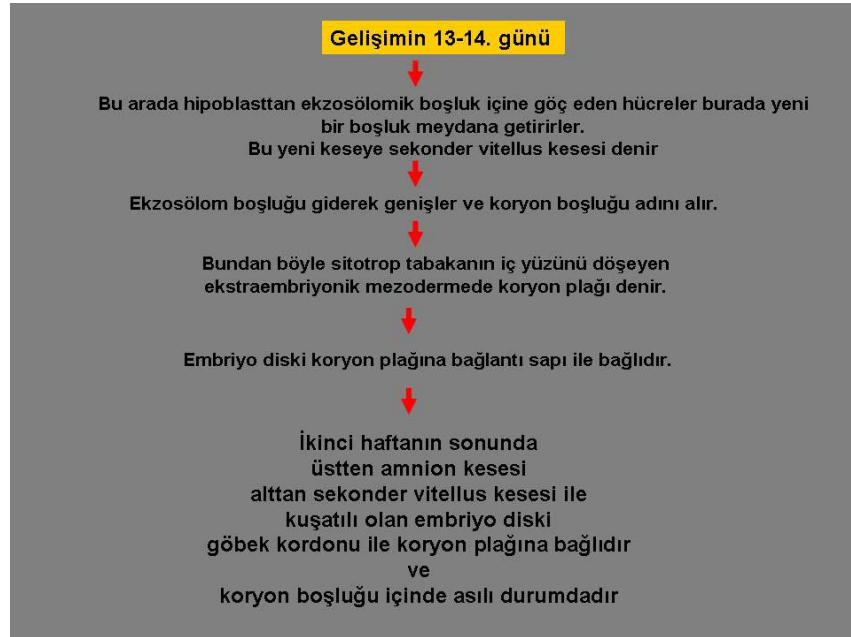
boşluklar içerisine *maternal kanın dolması* ile beraber *uteroplesental dolaşım* adı verilen süreç başlamış olur (**Şekil 2.19.**). Gelişimin 11–12. günlerinde, *sitotrofoblastlar* ile *primer vitellüs kesesi* arasında (**Şekil 2.19.**) gevşek bir bağ dokusu karakterinde *ekstraembriyonik mezoderm* adı verilen bir oluşum göze çarpar (**Şekil 2.19.**). *Ekstraembriyonik mezoderm* oluşur oluşmaz önce ilgili yapı içerisinde bir takım boşluklar ardından bu boşlukların birbirleriyle birleşmesi sonucunda *koryon kesesi* adı verilen yapı meydana çıkar. Sözü edilen bu yapının sonuç itibarıyla embriyonun üstünde yerleşik olan *amnion kesesini* ve yine embriyonun alt tarafında yerleşik olan *primer vitellüs kesesini* kuşattıkları bilinmektedir. Geline bu aşamada, ekstraembriyonik mezodermin sitotrofoblastlar hücrelerince oluşturulmuş kısmını döşeyen tarafına *somatopleura*, primer vitellüs kesesini çevreleyen kısma ise *splanchnopleura* adı verilmektedir³⁻⁵.

Gelişimin 13. günü: Gelişimin bu evresinde artık değişikliklerin ana eksenini *villusların* yapı ve ilerlemeleri belirlemektedir (**Şekil 2.20.**). Bir başka ifadeyle sitotrofoblast hücrelerinin mitozu ve sözü edilen bu hücrelerin sinsiyotrofoblast tabakaya durmaksızın ilerlemesiyle ortaya çıkan litik fonksiyodaki artış primer *koryon villuslarının* meydana gelmesini sağlar (**Şekil 2.20.**). Gelişimin 13–14. günlerinde dikkatimizi çeken diğer bir önemli özellik ise *embriyonun hipoblast tabakasındaki* hücrelerin hem mitozu hemde *ekzosöloomik boşluk içine* göç etmeleriyle birlikte, ekzosöloomik boşluk içerisinde, *sekonder vitellüs kesesi* adı verilen kalıcı bir oluşunun meydana gelmesini sağlamalarıdır. Tarif edilmesi gereken bir diğer yapı ise *ekzosöloom boşluğun* genişlemesiyle birlikte oluşan yapıya koryon boşluğu adının verilmesi ve böylece sitotrofoblast hücre tabakasının yüzeyini kaplayan ekstraembriyonik mezoderme bu aşamada *koryon plağı* adının verilmesidir. Tarif edilen bu yapının önemi

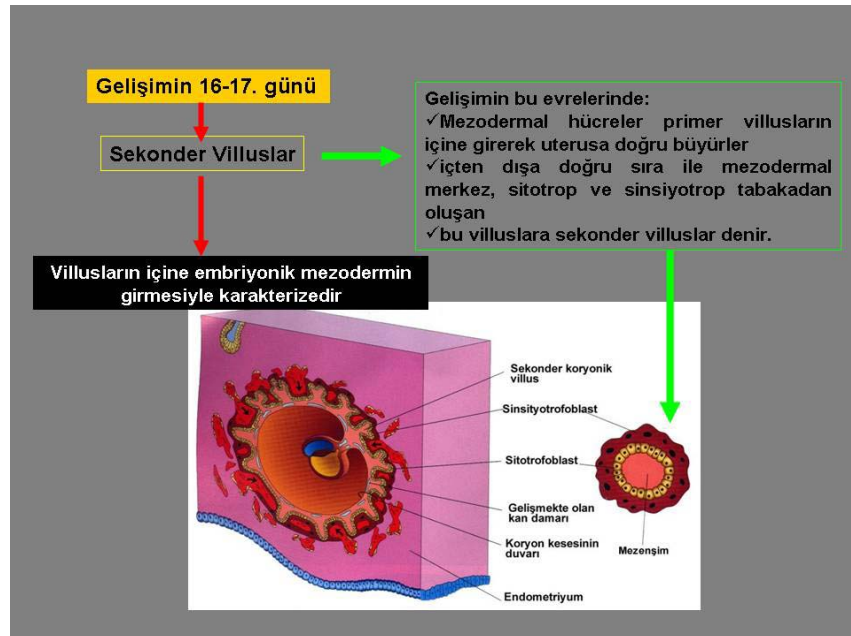
emrionun yukarıda tarif edilen *koryon plağına bağlantı sapı* adı verilen bir oluşumla bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Bu bağlantının önemi, gelişimin ilerleyen aşamalarında, *göbek bağına* dönüşmesinden kaynaklanmaktadır (**Şekil 2.20.**). Bu konuyla ilişkili son olarak, *üstte amnion kesesi, altta sekonder vitellus kesesi* arasında yerleşik olan *emrionun göbek kordonu* adı verilen bir bağlantı sayesinde *koryon boşluğu içinde* asılı durumda olduğudur (**Şekil 2.20.–Şekil 2.22.**)³⁻⁵. Gelişimin 2. haftasının kalan bölümlerinde temel olarak plesantasyon süreci ile ilişkili gelişimler söz konusu (**Şekil 2.20.–Şekil 2.24.**) olup yazımızda bu konunun ayrıntılarına girilmeyecektir.



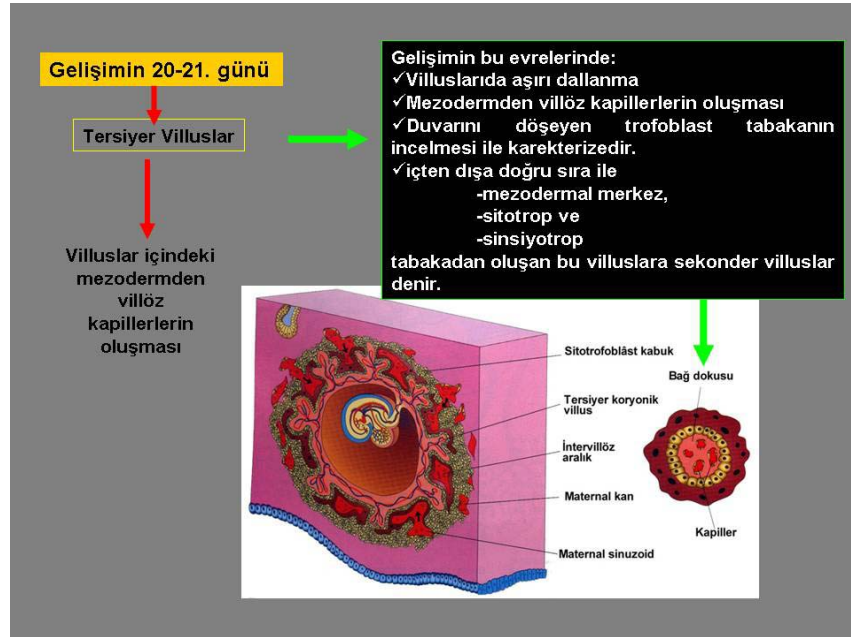
Şekil 2.20. Gelişimin 13–14. günü¹⁰.



Şekil 2.21. Gelişimin 13-14. günü ¹⁰.



Şekil 2.22. Gelişimin 16-17. günü ¹⁰.



Şekil 2.23. Gelişimin 20-21. günü ¹⁰.



Şekil 2.24. Villusların ileri gelişim ¹⁰.

2.1.4. Trilaminar Germ Diski (Gelişimin 3. Haftası)

Gastrulasyonun tamamlanması ve embriyogenezisin başlamasıyla embriyo 3 *germ tabakası*ndan oluşur. Bu tabakalar sırasıyla;

Ektoderm

Mesoderm

Endoderm, olarak adlandırılmaktadır ¹¹.

Bu üç ana tabakadan biri olan *ektodermden* sentral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, gözün duyuşal epiteli, kulak, burun, epidermis, saçlar, meme bezleri, hipofiz bezi, subkutan bezler, diş minesi köken alır. Ayrıca nöroektodermden göç eden nöral krest hücrelerinden; spinal ve kranial (5., 7., 9., 10.) hücreler, otonomik ganglia, dermisen pigment hücreleri, farengial arkların kemiğı, bağ dokusu ve kasları, adrenal medulla, beyin ve omuriliğı kaplayan meningler köken alır ^{1,12}.

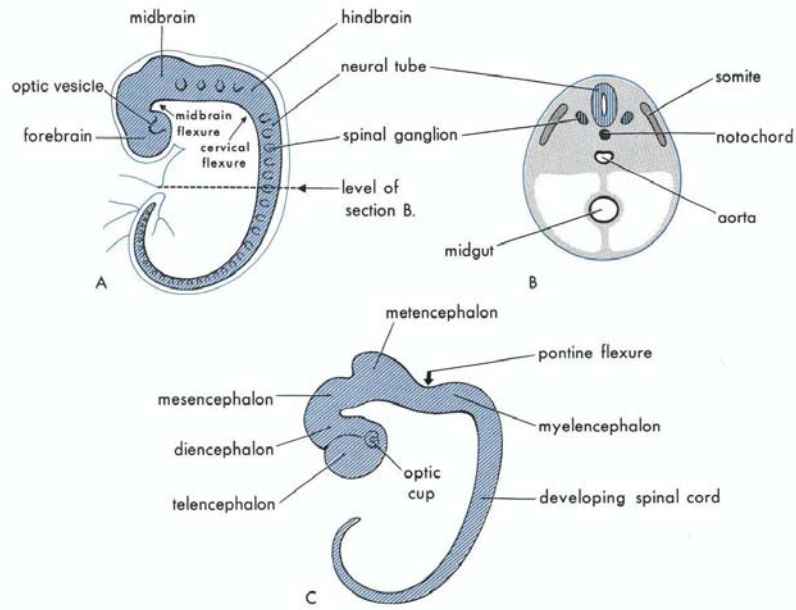
Diğer bir ana tabaka olan *mezodermden*; böbreküstü bezinin korteksi, dalak, vücut kavitelelerini döşeyen seröz membranlar, genital kanallar, overler, böbrekler, kan ve lenfatik damarlar, çizgili ve düz kaslar, kemik, kıkırdak ve bağ dokusu gelişir ¹².

Endoderm tabakasından; respiratuar ve gastrointestinal yolları döşeyen epitel, tonsilla parenkiması, tiroid, paratiroid, timus, karaciğer, pankreas, üriner bezi döşeyen epitel, üretranın çoğunluğu, timpanik kaviteyi döşeyen epitel, faringo timpanik (işitme) tüp oluşur ¹².

Çalışmamızda merkezi sinir sistemi embriyolojisi ile ilgilendiğimizden dolayı bu tabakalardan *ektodermin* farklılaşması üzerinde duracağız.

Ektodermin farklılaşmasını *nörulasyon* ve *nöral krest* başlıkları altında inceleyeceğiz.

Nöral tüpün *rostal* kısmından *beyin* gelişirken *kaudal* kısmından *spinal kord* gelişir. Buna *primer nörolasyon* denir. Memelilerde, nöral tübün kaudal kısmını çoğunluğu kümelenmiş hücreler tarafından oluşturulur. Bu işlem *sekonder nörolasyon* olarak isimlendirilir (Şekil 2.25.-Şekil 2.26.)¹⁴.



Şekil 2.26. A, Embriyonun 28. günde 3 primer beyin veziküllü (forebrain, midbrain ve hindbrain) evresi. İki fleksur beyni primer bölümlere ayırır. B, embriyonun transvers kesitinde nöral tüp ve bu kısımdan ileride omurilik gelişecek. Nöral krestten köken alan spinal ganglia bu kesitte görünmektedir. C, altı haftalık embriyonun lateral görünüşü. Bu evrede sekonder beyin vezikülleri ve pontine fleksur gözükür. Beynin hızlı büyümesiyle fleksurlar ortaya çıkar. Bu fleksurlar beynin son şekillenmesinde önemlidir¹³.

Bu kısımda *primer nörolasyon* ve *sekonder nörolasyonu* detaylarına bakacağız.

Primer nörolasyon ilk basamağında, embriyogenezis süresince *nöral plak oluşumu* ve *ektoderm kalınlaşması* gerçekleşir (Şekil 2.25.)¹⁴.

Embriyoda notokord ve prekordal mezodermin belirmesiyle ektoderm hücreleri çoğalarak *nörol plağı* oluştururlar (Şekil 2.25.)¹. Bu evre süresince, nöral plağı

oluşturan *nöroektodermal* hücrelerin yüksekliğinde artma olur. *Merkez sinir sistemi* bu oluşan *nöral plaktan* gelişecektir¹⁵.

İkinci basamakta ise, *nöral plak* biçimlenmeye başlar. Bu biçimlenmede, rostokaudal uzama, mediolateral daralma ve orta çizgi hariç apikobazal kalınlaşma gerçekleşir (**Şekil 2.25.–Şekil 2.26.**). Bu biçimlemeler ile nöral tüpün oluşumu için bükülmelere uygun düz bir *nöral plak* gelişir¹⁴.

Üçüncü aşamada, nöral plak bükülmesi biçimlenme süresince ve morfogenetik olaylar (bağlantı noktalarının oluşumu, nöral oluğun oluşumu) ile başlar (**Şekil 2.25.-Şekil 2.26.**)^{1, 13, 14}.

Nöral plağı kenarları *üst kısma doğru kıvrılmaya başlar* ve bir süre sonra belirli bir noktadan *kaynaşmaya başlar* (**Şekil 2.25.–Şekil 2.26.**). Kaynaşma kranial bölgede başlar ve bir süre kaudal ve kranial kısımları açık kalacak şekilde nöral tüp oluşur (**Şekil 2.25.-Şekil 2.26.**). Kranial ve kaudal kısımlardaki açıklıklara *nöropor* ismi verilir^{1, 13, 14}.

Dördüncü aşamada, bu nöroporlar vasıtasıyla amnion boşluğuyla geçici ilişki sürdürülür ve ilk önce kranial nöroporun kapanması ve daha sonra da kaudal nöroporun kapanması ile *nöral tüp* oluşur (**Şekil 2.25.–Şekil 2.26.**)^{1, 13}.

İnsan embriyosunda bu süreç şöyle gerçekleşmektedir. İnsanlarda nöral oluk ve katlantı ilk olarak gelişimin *18. gününde* gözlemlenir. Bundan iki gün sonra nöral oluk açık olmasına rağmen *beyin üç bölgesi* olarak ayırt edilebilir. Yaklaşık *22. günde* nöral oluk beyin kökü ve omuriliğin arasındaki sınırdaki birleşmeye başlar. İnsan nöral tüpünün kapanması gelecekte boyun bölgesi olacak olan *üçüncü ve altıncı somitler arasında* başlar ve hem kranial hemde kaudal yöne doğru devam eder. Kapanma tamamlandığında kranial ve kaudal nöroporlar kapanır. Kranial nöropor yaklaşık 24.

günde birkaç saat içinde kapanır. Bu kapanma iki yönlüdür. D2 nöromer bölgesindeki dorsal kenar ve telensefalon bölgesindeki terminal ya da ventral kenarlardan kapanma olur. Bu iki kenar farklı davranır. Dorsal kenarda önce yüzey ektoderminin birleşmesi görülür. Terminal kenarda ise hem yüzey ektoderminin birleşmesi hem de nöroektodermin füzyonu eş zamanlı olarak görülür ^{14, 17}. Gestasyonun dördüncü haftasında kranial nöroporun kapanmasından sonra yüzey ektodermi ile nöral ektodermin ayrılması ortaya çıkar (**Şekil 2.25.**). Kaudal nöropor yaklaşık 26. günde bir gün sürecek bir zamanda kapanır. Kaudal nöroporun kapanması ile nöral tüpün kapanma işlemi bitmiş olur (**Şekil 2.25.–Şekil 2.26.**) ^{14, 17}.

Sekonder nörolasyon insan embriyosunda *yaklaşık 26. gününde başlar* ve kaudal tepecikten nöral tüpün kaudal kısmının farklılaşmasıdır. Fakat bu aşama nöral plağın şekillenmesinin bir ara fazı değildir. Kaudal tepecik ektoderm ile kaplı pluripotent hücre topluluğudur. Bu kaudal tepecik, primitive yarık seviyesinde embriyonun bir tepeciği gibi ilk olarak 18. günde görülür. Bu kaudal tepecik rostralde üç germ yaprağından daha fazla yapı sağlar. Ondan spinal kordun, notokordun, kan damarların, kölomun, alimenter kanalın kaudal kısımları türer. Kaudal tepecik sinir sisteminin kaudal kısmının oluşmasını destekler ^{14, 17}.

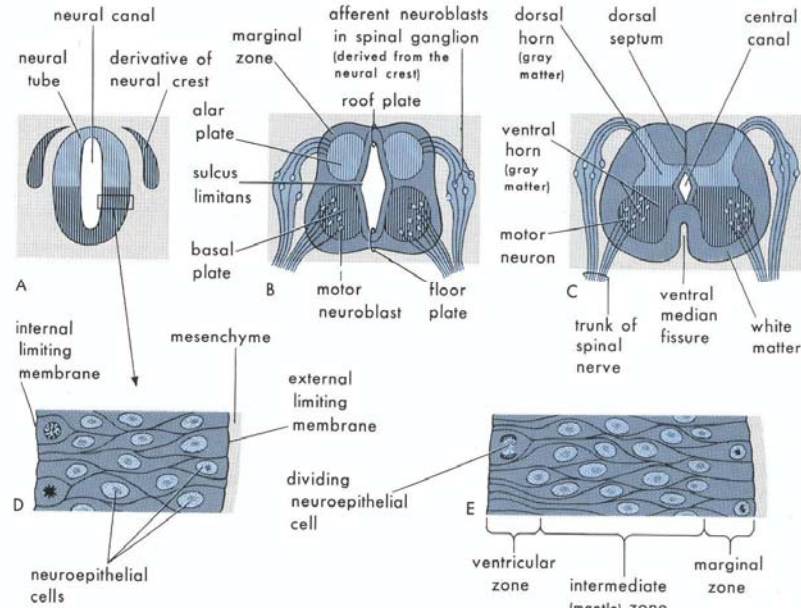
Ektodermden farklılaşmasını diğer bir konusu olan *nöral kristaya* değinelim. Nöral plak çökerken nöral oluğun sağ ve sol kabartılarında ektoderm kaynaklı nöral krista denen birer hücre grubu vardır (**Şekil 2.25.**). Bu hücreler, nöral tüpün oluşumu ile birlikte nöral tüpün sağ ve sol kısımlarına göç ederler ¹⁶. Nöral krest hücreleri nöroepitelyumdan ayrıldıktan sonra mezodermin içine göç ederler ve epitel özelliklerini kaybederek mezenşimal hücrelere dönüşürler ¹⁷. Nöral krest; otonomik, spinal ve kranial

ganglionları içeren otonomik sinir sitemi ve periferik sinir sistemini şekillendiren çoğu hücreleri oluşturur ¹⁸.

2.1.5. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi

2.1.5.1. Omurilik Gelişimi

Nöral tüpün 4. çift somit hizasından başlayan kaudal kısmından spinal kord gelişir ve ilerleyen haftalarda nöral tüpün lateral duvarları kalınlaşır. 9–10. haftalara kadar spinal kord için dar bir merkezi kanal kalıncaya kadar nöral tüpte çap azalması devam eder (**Şekil 2.27.–Şekil 2.28.**) ¹⁸. Yeni kapanan nöral tüp tek silindirik nöroepitel ile döşelidir ve ilerleyen zamanlarda hücreler mitoz bölünme göstererek pseudostratifye bir nöroepitel oluşturur (**Şekil 2.27.**). Kanalis sentralise yakın hücrelerin mitoz göstererek çoğalması ve göç etmeleri ile birlikte nöral tüpte *ventriküler* (ependimal), *mantle* (intermediata) ve *marginal* tabaka olmak üzere üç tabakalı bir görünüm ortaya çıkar (**Şekil 2.27.**) ¹⁵. Nöral tüpün iç kısmında kalan nöroepitelyal hücreler *ventriküler tabakayı* (ependimal tabaka) oluşturur ve bu tabakadan spinal kordun büyük glial hücreleri olan makroglial hücreler (astrositler ve oligodentrositler) ve tüm nöronlar gelişir. Bir süre sonra nöroepitel hücrelerin dış kısımlarından *marginal tabaka* oluşur. Beyin, spinal ganglia, spinal kord içindeki hücre gövdelerinden bu tabakanın içine doğru akson büyümesi olduğundan bu zon zamanla spinal kordun beyaz maddesi olur (**Şekil 2.27.**) ¹⁸.



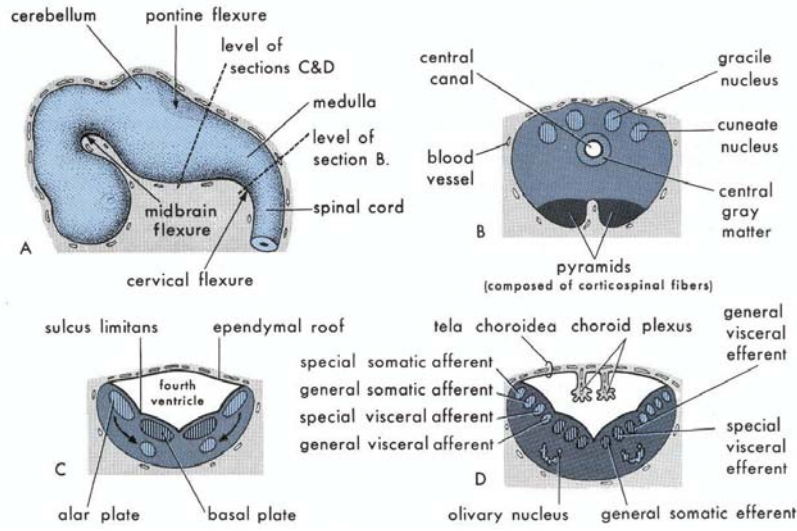
Şekil 2.27. Spinal kordun gelişim diyagramı. A, embriyonun 23. gününde bir embriyo nöral tüpünün transvers kesiti. B, C, sırasıyla 6. ve 9. haftalarda embriyonun kesitleri. D, A'da gösterilen erken nöral tüpün duvarından alınan kesit. E, gelişen spinal kordun duvarından alınan kesit ve üç farklı zon içeriyor¹³.

Ventriküler tabakadaki nöroepitel hücrelerden bazıları bölünüp primordial nöronlara (nöroblastlara) farklılanır ve farklılanan hücreler ventriküler ve marjinal tabakaların arasında *intermediata tabakasını* oluşturur¹⁸. Nöroblastlar primitif sinir hücreleri olup, gelişerek önce bipolar nöroblastlara daha sonra multipolar nöroblastlara ve en son olarak erişkin sinir hücresi olan nöronlara dönüşür¹⁷. Nöroepitel hücreleri, nöroblastların şekillenmesi sona erdikten sonra merkezi sinir sistemini primordial destek hücreleri olan glioblastlara (spongioblastlara) farklılanırlar. Glioblastlar ventriküler zondan intermediata ve marginal zona göç ederler. Bazı glioblastlar astroblastlara daha sonrada astrosite dönüşürken, diğerleri de oligodentroblastlara onlarda oligodentrositlere dönüşür. Nöroepitelyal hücrelerden glioblastların ve nöroblastların üretimi sona erdiğinde, nöroepitelyal hücreler spinal kordun merkezi

kanalı döşeyen ependimal hücrelere dönüşürler. Mikroglial hücreler beyaz ve gri maddeye yerleşmiş olup, mezenşimal hücrelerden köken alan küçük hücrelerdir. Fetal dönemin sonlarına doğru kan damarlarının yayılması ile merkezi sinir sistemine yerleşirler. Mikroglia kemik iliğinden orijinlenir ve mononükleer fagositik hücre topluluğunun bir üyesidir ¹⁸.

Gelişen spinal kordda, nöroepitelyal hücrelerin farklılaşması ve çoğalması birlikte kalın duvarlar ile ince tavan ve taban plaklarını oluşturur. Spinal kordun lateral duvarlarının kalınlığının farklılaşması sonrasında spinal kordun her iki yanında longitudinal dar bir oluk oluşur. Bu oluk dorsal kısmı (*alar plak*) ventral kısımdan (*bazal plak*) ayırır (**Şekil 2.27.**). Alar ve bazal plaklar gelişen spinal kord boyunca uzanan longitudinal şişkinler oluşturur. Bu bölgesel ayrılma, alar ve bazal plakların daha sonraki efferent ve afferent fonksiyonları ile ilişkisi açısından önemlidir ¹⁷⁻¹⁹.

Alar plakların hücre gövdeleri, spinal kord boyunca uzanan dorsal gri kolonlarını üretir. Spinal kordun transvers kesitlerinde, bu kolonlar dorsal (gri) boynuzlardır. Bu kolonlardaki nöronlar afferent nükle'i'yi oluşturur ve bu nüklei grubu dorsal gri kolonu şekillendirir. Alar plak genişlediğinde dorsal median septum gelişir. Bazal plaktaki hücre gövdelerinden ventral ve lateral gri kolonlar gelişir. Transvers kesitlerde bu kolonlar lateral ve ventral boynuz olarak isimlendirilirler. Ventral boynuzlardaki hücrelerin aksonları spinal kordun dışına doğru büyürler ve spinal sinirlerin ventral kökünü oluştururlar. Bazal plaklar büyüdüğünde, bazal plaklar median planın her bir kenarı üzerine ventral olarak genişlerler. Bu durum ortaya çıktığında, ventral median septum şekillenir ve bir longitudinal oluk (ventral median fissure) spinal kordun ventral yüzeyinde ortaya çıkar (**Şekil 2.27.-2.28.**) ¹⁷⁻¹⁹.

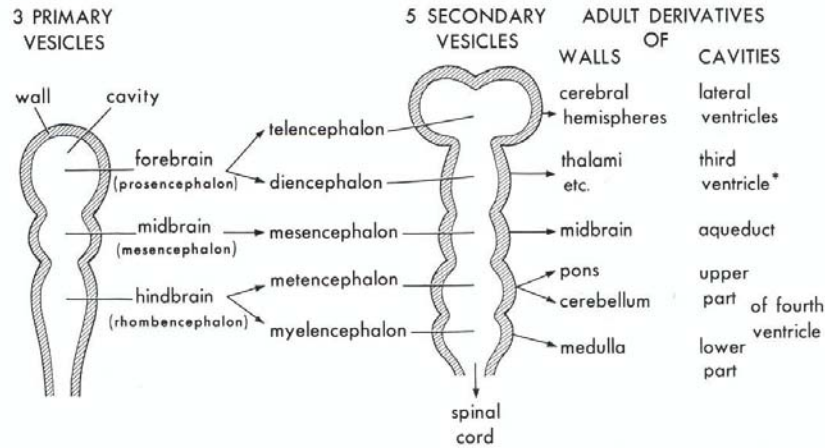


Şekil 2.28. A, 5. haftanın sonunda üç primer bölümlü ve fleksurlu gelişen beyinin gösterimi. B, myelencephalon'un kaudal kısmının transvers kesiti. C,D, myelencephalon'un rostral kısmının benzer kesitleri ve bu kesitlerde alar ve bazal plakların farklılaşmasının görünümü. Olivary nüclei oluşturmak için alar plaklardan nöroblastların aldığı yollar okla gösterildi ¹³.

2.1.5.2. Beyin Gelişimi

Beyin Gelişimi: Nöral tüpün 4. çift somit hizasından başlayan kranial kısmından beyin gelişir. Nöral oluğun kranial bölgede birleşmesi ve rostral nöroporun kapanması ile üç primer vezikül oluşur. En öndeki prosencephalon (forebrain), ortadaki mesencephalon (midbrain), arkadaki rhombencephalon (hindbrain)'dir. Beşinci hafta süresince; forebrain, telencephalon ve diencephalons olmak üzere iki sekonder beyin vezikülüne bölünür. Aynı dönemde, hindbrain metencephalon ve myelencephalon olmak üzere iki veziküle bölünür. Sonuçta nöral tüp, 5 veziküllü bir evreye girer (**Şekil 2.29.**) ¹⁸. Nöral tüp 3 fleksur tarafından kıvrılır. Bu üç fleksurdan birincisi, nöral oluğun birleşmesi gerçekleşmeden gözüken ve midbrain seviyesinde olan mesencephalic fleksur. Bunlardan ikincisi, rhombencephalon ve spinal kord

arasında yerleşmiş servikal fleksurken, üçüncüsü de hindbrain seviyesinde pontine fleksurdur ²⁰.



Şekil 2.29. Beyin veziküllerinin ayrıntılı diyagramı ve yetişkinde bu kısımlardan çeşitli yapılar oluşacak. Serebrum forebrain'den oluşacak. Üçüncü ventrikülün anterior kısmı telencephalon'un kavitesinden gelişecek ¹³.

Beş veziküllü evrede sinir sisteminin ileri gelişmesinde, primer veziküllerin alt kısımlarına ayrılması, bunlardan oluşan kısımlar ve boşluklar şöylece sıralanabilir:

1. Telencephalon: 6. hafta sırasında prosencephalon; diencephalon ve telencephalon olmak üzere iki alt bölüme ayrılır ¹⁵. Telencephalon; iki lateral divertikül (serebral veziküller) ve bir orta kısım içerir ¹⁸. Serebral hemisferler 5. haftanın sonunda procephalonun yan duvarlarında birer divertikül olarak belirir ¹⁷. Bu divertiküller serebral hemisferlerin ilk halidir. Telencephalonun orta kısmının kavitesinden üçüncü ventrikülün uç anterior kısmı gelişir. İlk önce serebral hemisferler interventriküler foramen vasıtasıyla diencephalonun üçüncü ventrikülü ile geniş bir bağlantısı vardır. Gelişen serebral hemisferlerin medial kısmındaki duvarı oldukça inceler. Başlangıçta bu ince endymal kısım hemisferlerin tavanını örter ve üçüncü ventrikülün endymal

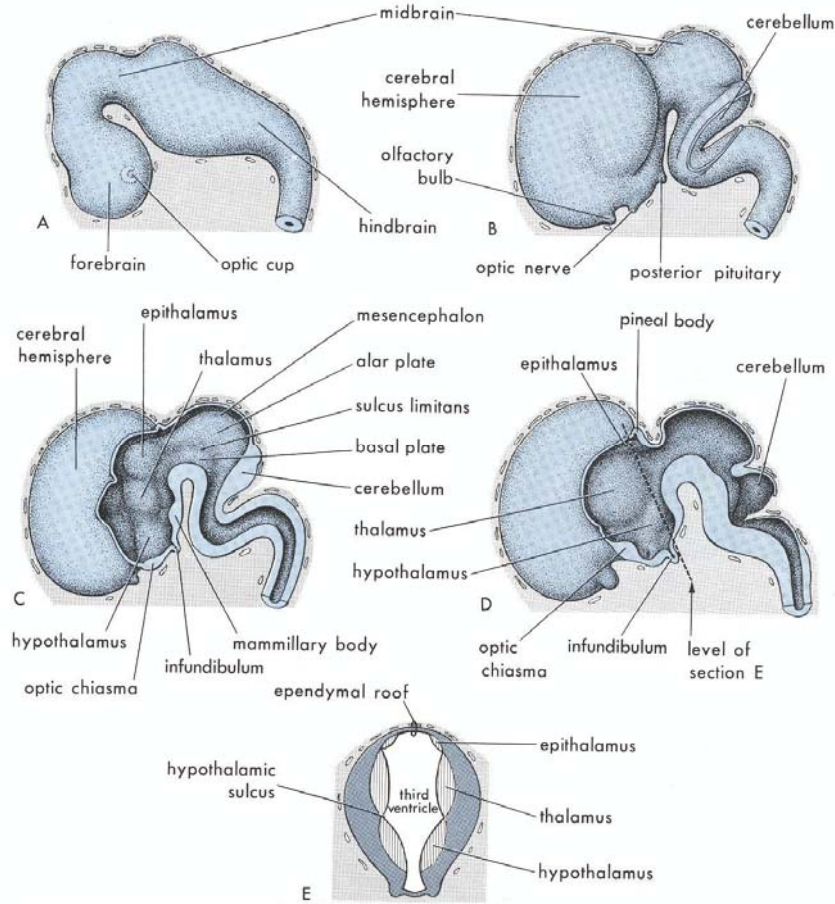
tabakası ile devam eder. Lateral ventriküllerdeki koroid pleksuslar daha sonra bu kenardan şekillenecektir.

Serebral hemisferler zamanla genişler ve hindbrain, mindbrain ile diensephalonu kaplar. Bu fazla gelişen kısımlar beyin hemisferlerini oluştururlar. Hemisferler en son olarak orta çizgide düz medial yüzeyleriyle birbirleri ile birleşirler ¹⁸. Telencephalon'dan ilerde corpus striatum, rhinencephalon ve cerebral cortex meydana gelecektir ¹⁵.

Gelişen beyinde, sağ ve sol hemisferleri prosencephalon'un ön duvarları birleştirir. Lamina terminalis denilen bu kısımdan daha sonra commissura anterior, fornix ve corpus callosum denilen, iki hemisferi bağlayan yollar gelişirler ¹⁵.

2. Diencephalon: Beyin hemisferlerin büyümesiyle birlikte diensephalon hemisferler tarafından tamamen kapanmıştır ^{15, 21}. 6. haftada üçüncü ventrikülün duvarında üç şişlik gelişir ve bunlardan daha sonra thalamus, epithalamus ve hypothalamus oluşur (**Şekil 2.29.–Şekil 2.30.**) ^{15, 18}. Talamus, epitalamik sulkusla epitalamusdan ve hipotalamik sulkuslarda hipotalamusdan ayrılır ¹⁸. Embriyo 3. haftalıkken ağız boşluğunun bir çıkıntısı olarak beliren ratke poşu infundibulumuna doğru büyür ve ağız boşluğuyla bağlantısını kaybeder. Daha sonraları, ratke poşunun ön duvarındaki hücreler hızla çoğalarak adenohipofizi meydana getirir. Bu lobun uzantısı olan pars tuberalis giderek büyür ve infundibulumu tamamen sarar. Ratke poşunu arka duvarından ise pars intermedia oluşur. Nörogial hücrelerden oluşan nörohipofiz ise infundibulumdan gelişir ² Diencephalon'un içinde oluşan boşluk (3. ventrikül) üstteki lateral ventriküller ile foramen interventriculare yoluyla bağlantıda kalır. Bu ventrikülün tavanı tela chorioidea ikinci ayın yarısında, 3. ventrikül içine invajine olan plexus chorioideus'u meydana getirir. Diencephalon'un tavanını yapan oluşum

(membrana tectoria) sinirsel değildir. Diencephalon'un ventralinden dışarıya doğru, bilateral olarak, göz vezikülleri (optic cup) gelişir ¹⁵.



Şekil 2.30. A, 10 haftalık bir embriyo forebrain'ın medial yüzeyinin çizimi. Bu çizimde; gelişen serebral veziküller, ana commissure'ler ve diencephalon' un kaynağı gözükmemektedir. B, interventriküler foramen seviyesinde forebrain'ın transvers kesiti. Bu kesitte, lateral ventrikülün koroid pleksusunun ve corpus striatum görünmektedir. C, yaklaşık 11. haftada corpus striatum, internal kapsül tarafından caudate ve lentiform nüclei'ye bölünür. Serebral hemisferlerin diencephalona doğru gelişiminde bu şekilde görünmektedir ²².

3. Mesencephalon: Beyin gelişiminin evrelerinde alt bölümlere ayrılmaz. Basal laminanın kalınlaşmasından pedunculus cerebri'ler oluşurken, alar laminadan ise arkada corpora quadrigemina gelişir ¹⁵. Ayrıca bazal plaktan göz kaslarını innerve eden

okulomotor ve troklear sinirler içeren bir medial somatik efferent grup ve pupillanın sifinkter kaslarını innerve eden küçük bir genel viserral efferent grup oluşur ¹⁷.

Mesencephalonda nöral kanal daralarak, 3. ventrikül ile 4. ventrikülü birleştiren aqueductus cerebri (Silvius Kanalı)'yi meydana getirir ¹⁵.

4. Metencephalon: Metencephalon duvarlarından pons, serebellum ve ayrıca kavitesinden de 4. ventrikülün üst kısmı şekillenir. Pontine fleksur, 4. ventrikülün tabanına yerleşmiş olan gri maddede yayılmış olan ponsun lateral duvarları uzaklaşmasına sebep olur. Her bir bazal plaktaki nöroblastlar her bir taraftaki motor nüklei içine gelişir ve üç tane kolon içine organize olurlar ¹⁸.

Alar plakların dorsal kısmının kalınlaşmasından serebellum gelişir. Alar plağın intermediate zonu bazı nöroblastlar marginal zona göç ederler ve serebellar korteks içindeki nöronlara farklılanırlar. Bu plaktaki diğer nöroblastlar dendate nükleusun en büyük parçası olan sentral nükleiy oluşturur. Alar plaklardaki bazı hücrelerden trigeminal sinirin duyasal nükleisi, vestibular nuclei, kohlear nuklei ve pontin nuklei oluşur ^{18,23}.

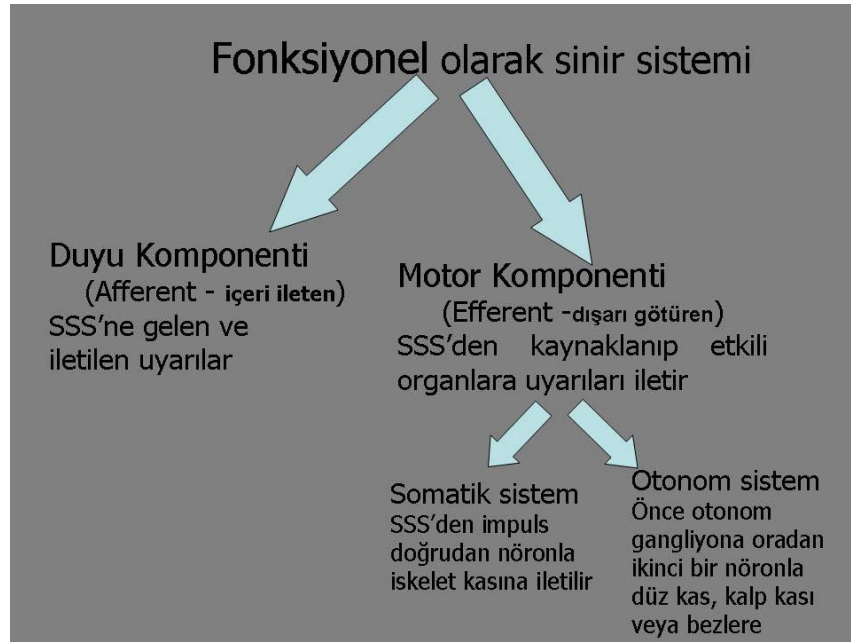
5. Myelencephalon: Myelencephalon yan taraflara genişleyerek medulla oblongata'yı yapar. Myelencephalonun pars bazalisinden motor çekirdekler, sempatik ve parasempatik çekirdekler oluşurken, pars alarisin'den ise kafa çiftlerinin duyu çekirdekleri gelişir. Myelencephalonda gelişen bir diğer oluşum ise; tavan plağındaki endim hücrelerinin mezenşim ile örtülmesi ile oluşan tela choroidea'dır ¹⁶. Ayrıca 4. ventrikülün kaudal kısmı da burada bulunur ¹⁵.

2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi

Sinir sistemi, vücudun organ sistemlerinin işlevlerini düzenleyen ve iç ve dış ortamdaki değişikliklere vücudun yanıt vermesini sağlayan bir sistemdir. *Yapısal* ve *fonksiyonel* olarak sinir sistemi *ikiye ayrılır*. Yapısal olarak, beyin ve omuriliği kapsayan *merkezi sinir sistemi* ve iletileri merkezi sinir sistemine getirip ve götüren sinirlerden oluşan *periferik sinir sistemi* şeklinde *ikiye ayrılır*. Fonksiyonel olarak da sinir sistemi *somatik* ve *otonom sinir sistemi* olarak *ikiye ayrılmaktadır* (**Şekil 2.31.– Şekil 2.32.**)²⁴⁻²⁶,



Şekil 2.31. Sinir sisteminin sınıflandırılması²⁷.



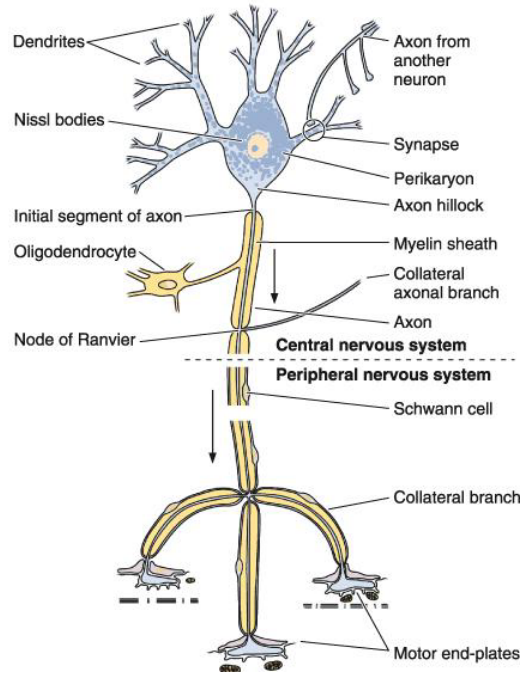
Şekil 2.32. Sinir sisteminin sınıflandırılması ²⁷.

2.2.1 Sinir Sistemi Hücreleri

Sinir sistemi hücreleri, sinir sisteminin motor ve duysal fonksiyonlarından sorumlu olan nöronlar ve nöronları koruma ve desteklemeden sorumlu olan nöroglialar diye iki kategoriye ayrılmaktadır ²⁸.

2.2.1.1. Nöron ve Özellikleri

Sinir sisteminin fonksiyonel ve yapısal ünitesi olan nöronlar; bir *hücre gövdesi*, *dendritler* ve *akson* olmak üzere üç bölümden oluşur (Şekil 2.33.) ²⁹.

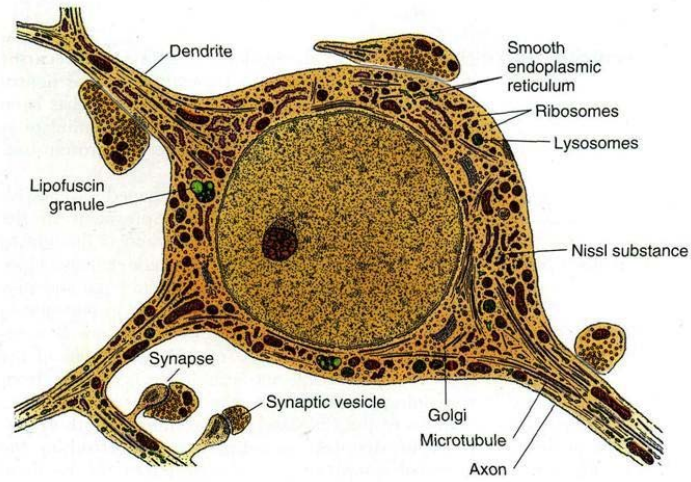


Şekil 2.33. Sinir hücresinin genel görünüşü ²⁶.

Hücre gövdesi, perinükleer sitoplâzma ve belirgin bir nükleolous sahip ökromatik bir nükleus içeren kısımdır (**Şekil 2.33.**). Perinükleer sitoplâzma protein senteziyle yakından ilgili bol miktarda serbest ribozoma ve ribozomal ER'a sahiptir (**Şekil 2.34.**) ²⁷. Bu ribozomal bölgeler bazık boyalarla yoğun olarak boyanır ve ışık mikroskobunda koyu bölgeler olarak görülen bu ribozomal bölgeler *Nissl cisimcikleri* olarak isimlendirilir (**Şekil 2.34.**) ²⁶. Perinükleer sitoplâzma ayrıca çok sayıda mitokondri, büyük bir Golgi aygıtı, lizozomlar, mikrotübüller, nöroflamentler, transport vezikülleri ve inklüzyonlarda içerir (**Şekil 2.33.**) ^{24, 25}.

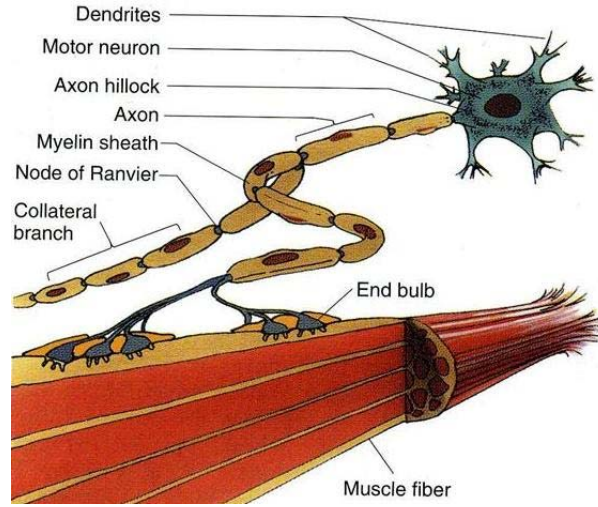
Diğer sinir hücrelerinden uyarıyı alan *dendritler*, hücre gövdesinden çıkan çok sayıdaki uzantılardır ^{24, 25}. Dendritin uzantılarının yüzeyi aksonlarla sinaptik bağlantı sağlayan *dendrit dikenleri* adı verilen küçük çıkıntılar ile örtülüdür ²⁹. Dendritlerin hücresel içeriği hücre gövdesi ile benzer olup, ribozom ve rER gibi hücre gövdesi

organelleri dendrit içinde özellikle dendrit tabanında bulunurlar ^{24, 25}. Dendritin hücre gövdesinden çıkan kısmından başlayarak son kısımlarına doğru organeller azalır veya yok olur (Şekil 2.34.) ²⁸.



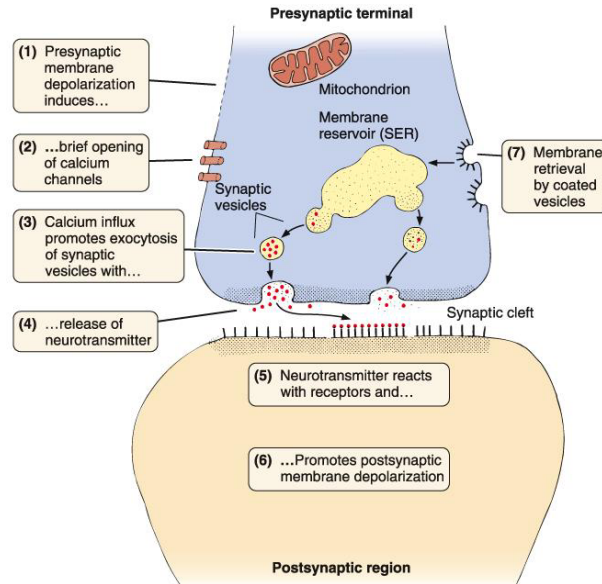
Şekil 2.34. Sinir hücresi ve ilgili yapıların genel görünüşü ²⁵.

Aksonlar bezler ve kas hücreleri gibi hedef yapılara veya diğer nöronlara uyarıların iletilmesinde rol oynar ²⁷. Akson hücre gövdesinden çıkan ve dendritten daha uzun olan tek bir uzun uzantıdır ²⁸. Bir akson, hücre gövdesinden çıkan *akson tepeciğine* (*hillock*) ve *telodendron* adı verilen dallanan uç kısımlara sahiptir ²⁹. Akson tepeciği piramit şekilli olup ve ribozom içermez ²⁹. Telodendron adı verilen her bir ucu *sinaptik terminal* veya *sinaptik buton* denilen şişkin uçlara sahiptir (Şekil 2.33.-Şekil 2.35.) ^{25,29}.



Şekil 2.35. Sinir hücresi ve ilgili yapıların genel görünüşü ²⁵.

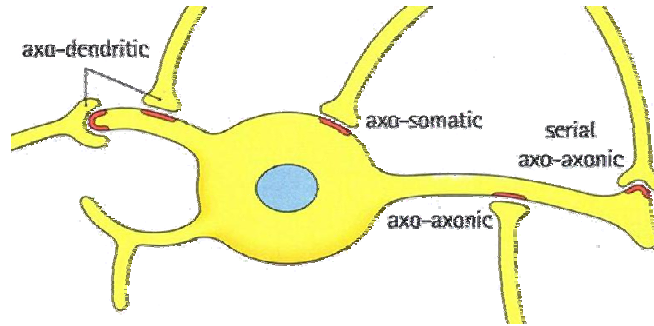
Bir nörondan diğer nörona veya kas ve bez hücreleri gibi hedef hücrelere iletişimi sağlayan özel iletişim yerlerine *sinaps* adı verilir (Şekil 2.35.–2.36.) ²⁷.



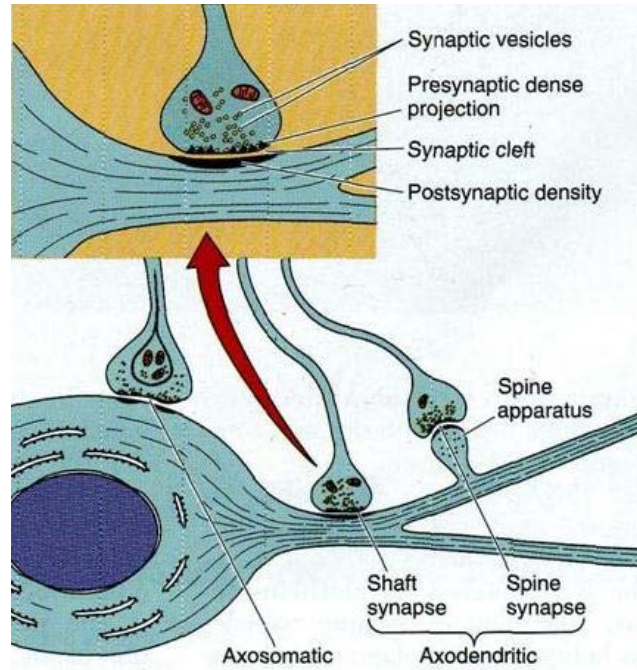
Şekil 2.36. Sinaps ve ilgili yapıların fonksiyonel özellikleri ²⁶.

Sinapslar nöronların birbirlerine bağlanma şekillerine göre akson ve dendritler arasında olan aksodendritik sinapslar, hücre gövdesiyle akson arasında olan aksosomatik sinapslar, iki akson arasında olan aksoaksonik sinapslar, dendritler arasında olan dendrodendritik sinapslar olarak adlandırılırlar (Şekil 2.37.-Şekil 2.38.)^{24,}

25.



Şekil 2.37. Sinir hücresi ve ilgili yapıların genel görünüşü³⁰.



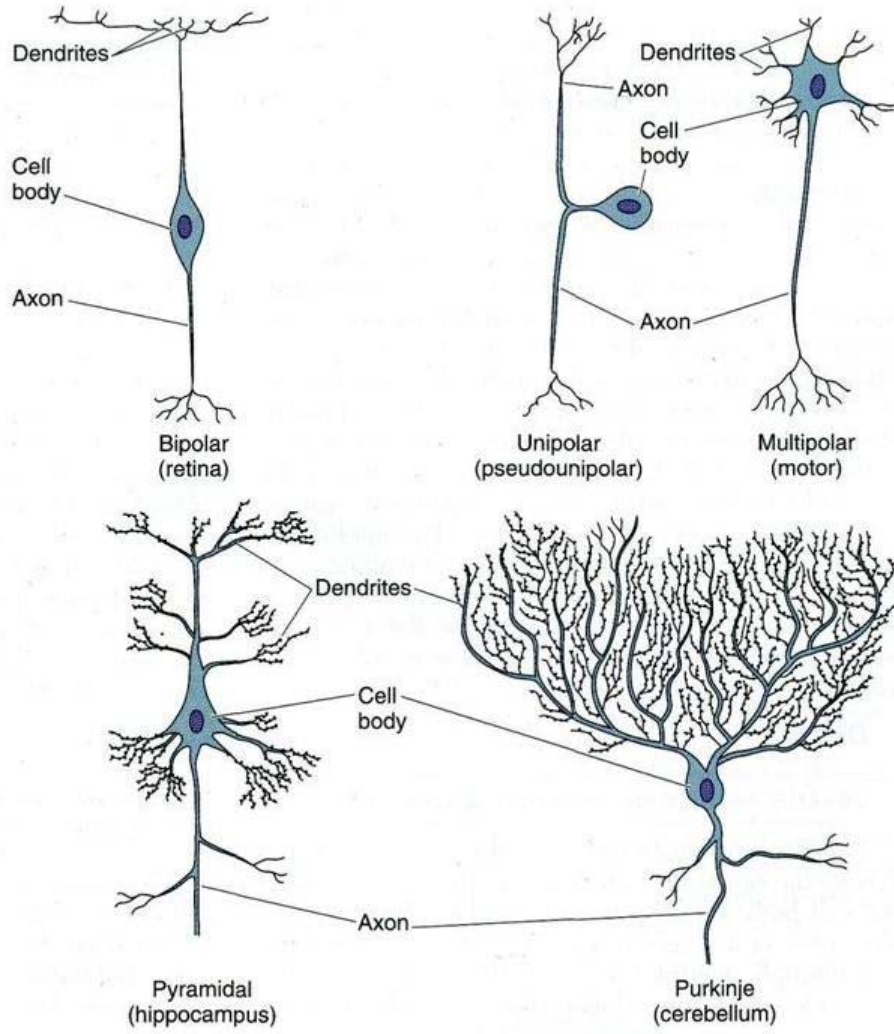
Şekil 2.38. Sinir hücresi ve ilgili yapıların genel görünüşü²⁶.

Sinapslar, impulsların iletiminde kimyasal maddelerin (nörotransmitter) salınımı söz konusu ise *kimyasal sinaps* ve nörotransmitterlere ihtiyaç duymadan uyarının elektriksel akım olarak direk yayılmasını sağlayan *gap junction'lerden* oluşan *elektriksel sinaps* olarak ikiye ayrılır ^{25, 26}. Kimyasal sinapslar, nöronlar ile nöronlar arasında ve nöronlar ile bez ve kas hücreleri gibi diğer efektör hücreler arasında yaygın olarak bulunur ²⁶.

Genel bir kimyasal sinaps değişik kısımlardan meydana gelmektedir (**Şekil 2.36.**). Bir nörona ait aksonun uç kısmı genel olarak *sinaptik (terminal)*, *buton* ya da *presinaptik yumru* diye isimlendirilen bir şişkinlik içerir. Bu son kısım ile efektör hücre aralarında 20 nm çapında bir boşluk kalacak şekilde yakın yerleşimlidir (**Şekil 2.36.**). Bu aradaki boşluğa *sinaps yarığı* adı verilir. Sinaps yarığının her iki tarafında yer alan hücre membranların da özel membran proteinleri ve nörotransmisyon sağlayan reseptörler vardır ve ayrıca bu membranlar kalınlaşmıştır. Aksonun sinaptik buton dediğimiz kısmı membranla sınırlı veziküller, mikrotubuller ve mitokondriler içerir (**Şekil 2.36.**). Buradaki veziküller genellikle kübik veya yuvarlak şekilli nörosekresyon vezikülleri ya da granüllerdir (**Şekil 2.36.**) ^{26, 30}. Sinaptik veziküllerin membranında bulunan ATP bağlayıcı özel bir protein olan *N-ethyl-maleimide-sensitive-factor (NSF)*, sinaptik veziküllerin oluşumu, presinaptik membranla füzyonları ve hedef bölgeye ulaşmaları için gereklidir ^{24, 25, 31}. Bir aksiyon potansiyeli presinaptik membrana ulaştığı zaman, voltaj-kapatan kalsiyum iyon kanalının açılmasını başlatır. O da Ca^{+2} içeri girmesine izin verir. Presinaptik membran ile birleşecek SNARE proteinlerinin (sinaptobrevin, sintaksin ve soluble N-ethylmaleimide-sensitive-fusion protein attachment protein-25) etkisi altındaki bu Ca^{+2} 'nin içeriye girişine ekzositoz yolu ile sinaptik yarığın içine nörotransmitter boşalması nedeniyle sinaptik veziküller sebep olur. Artık

membran clathrin-mediated endositoz yoluyla yeniden kazandırılır. Sinaptik veziküllerin geri döngüsü vezikül kaplayıcı protein ve sinaptotagmin arasındaki etkileşimler ile ilgilidir. Endositotik veziküller yeni membran döngüsünün sürekli olduğu düz endoplazmik retikulum ile birleşirler. Postsinaptik hücrenin plazma membranının kalın bir kısmı olan postsinaptik membran nörotransmitter reseptörler ve biraz yoğun materyaller içeren sitoplazmik alanlar içerir. Plazmalemmadaki reseptörler ile nörotransmitterlerin kenetlenmesi *depolarizasyonu* (uyarıcı cevap) ya da postsinaptik membranda *hiperpolarizasyonu* (baskılayıcı cevap) başlatır ³². Sinir impluslarının alınması ve taşınmasından sorumlu olan nöronların çapları 5 µm'den 150 µm'ye kadar değişir ³².

Nöronlar uzantılarının şekil ve büyüklüklerine göre *multipolar*, *bipolar* ve *psödounipolar* nöronlar olmak üzere üç sınıfta incelenebilir (**Şekil 2.39.**). Vücutta çok yaygın olan multipolar nöron bir akson ve birden fazla dendrite sahiptir. Koklea ve vestibüler gaglionlarda, retina ve koku mukozasında bulunan bipolar nöron bir akson ve bir dendrite sahiptir. Spinal sinirlerin arka köklerinde yerleşik spinal gangliyonlarda ve kranial gangliyonlarda bulunan psödounipolar nöron tek bir uzantıya sahiptir ve bu uzantı gövdesinden çıktıktan kısa bir süre sonra ikiye dala ayrılır. Bu iki daldan biri periferik uca giderken diğeri merkezi sinir sistemine gider (**Şekil 2.39.**) ^{24, 25, 30-32}.



Şekil 2.39. Sinir hücresi tipleri ²⁵.

Nöronlar vücutta çeşitli fonksiyonlara sahiptirler. Fonksiyonlarına göre nöronları *motor*, *duyusal* ve *ara nöronlar* olarak üç tipe ayrılır.

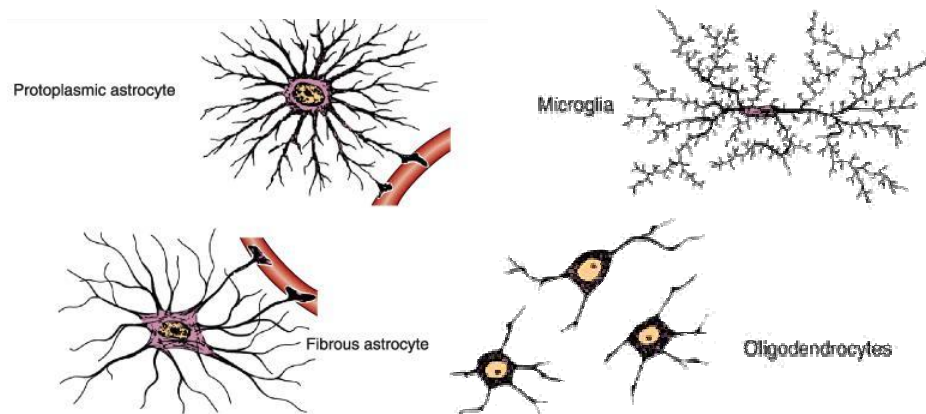
Uzantıları somatik afferent ve visseral afferent sinir lifleri içeren ve reseptörlerden merkezi sinir sistemine uyarıları götüren nöronlara *duyusal nöronlar* denir. Vücut yüzeyinden basınç, dokunma, sıcaklık ve acı hissi somatik afferent fibriller ile taşınırken, kan damarları, bezler ve müköz membranlardan diğer duyuları visseral afferent fibriller ile taşırlar.

Motor nöronlar uyarıları ganglionlardan ve merkezi sinir sisteminden uyarılacak hücrelere ileten nöronlardır ve uzantıları somatik efferent ve visseral efferent sinir lifleri içerir. İstemli çalışan iskelet kaslarına uyarıları somatik efferent nöronlar iletirken, istemsiz çalışan, bezlere, purkinje lifleri ve düz kaslara uyarıları visseral efferent nöronlar taşırlar.

Fonksiyonlarına göre üçüncü bir nöron tipi olan *internöronlar* veya *interkalar nöronlar* duysal ve motor nöronlar arasında iletişimi sağlayan bir ağ gibi vazife görürler ^{24, 25}.

2.2.1.2. Nöroglia ve Özellikleri

Sinir sisteminde nöron sayısından fazla olan nöroglia nöronlar için uygun çevreyi sağlar ³³. Nöroglia hücreleri, merkezi sinir sistemine yerleşmiş olan *astrositler*, *oligodendrositler*, *mikroglial hücreler*, *ependimal hücreler* ve periferik sinir sistemine yerleşmiş olan *Schwann hücrelerinden* oluşur (Şekil 2.40.) ²⁵.



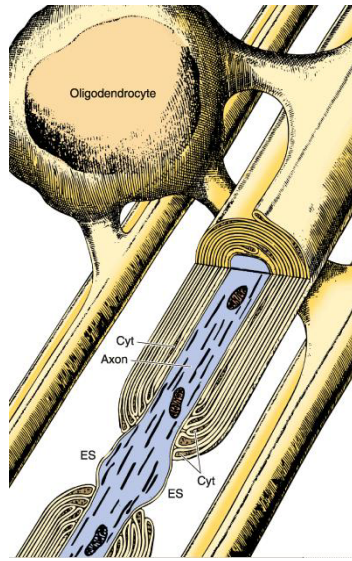
Şekil 2.40. Nöroglia tipleri ²⁶.

1- Oligodendrositler: Merkezi sinir sistemindeki nöronların elektriksel yalıtımında rol oynayan *miyelinin* üretiminde ve sürekliliğinde rol oynayan hücrelerdir (Şekil 2.40.)³³. Merkezi sinir sistemindeki miyelin kılıf oligodendrosit plazma membranının tabakalarından oluşur ve periferik sinir sisteminde miyelin kılıf oluşumundan daha karmaşıktır. Oligodendrositlerin ışık mikroskopundaki görünümü astrositlerle karşılaştırıldıklarında, uzantıları daha az olan küçük hücreler oldukları görülür²⁴. Elektron mikroskopik görüntülere bakıldığında çok sayıda ribozom, granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi içerir (Şekil 2.41.)³⁴.



Şekil 2.41. Oligodendrositler elektron mikroskopik görüntüsü²⁵.

Oligodendrositler genellikle, aksonların aralarında sıra sıra dizilirler. Her bir oligodendrosittin birden çok aksona uzantı gönderir ^{24, 25}. Her bir oligodendrosit uzantısını göndererek akson üzerinde miyelin kılıf segmentleri oluşturur. Bu segmentlere *internod* adı verilir ve bunlar *Ranvier boğumları* adı verilen belli aralıklarla kesilirler (**Şekil 2.42.**) ²⁹. Tek bir oligodendrosit yan yana duran birkaç aksonun etrafında miyelin oluşturduğundan, Schwann hücresi gibi her bir akson etrafında bağımsız bir şekilde spiral oluşturamaz. Bunun yerine, dil şeklindeki her bir uzantı, miyelin kılıf oluşana kadar, aksona yakın bir şekilde durarak, aksonun etrafında spiral oluşturmuş gibi görünür. Periferik sinir sisteminde, Schwann hücresinin yeni oluşan miyelinin en dış yüzü etrafında merkezden uzaklaşarak hareket etmesi sonucu, miyelinin oluştuğu düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemindeki miyelinin ise yeni oluşan miyelinin iç yüzeyi ile akson arasına doğru ilerleyen uzantıların merkezden uzaklaşan hareketleri ile oluştuğu tanımlanmaktadır ^{24, 25}.



Şekil 2.42. Oligodendrosit görüntüsü: Şekildeki oligodendrosit sinir uzantısı (akson) üzerine miyelin kılıf oluşturmak için çok sayıda uzantı gönderiyor. Sinir uzantısının miyelin kılıf olmayan alanlarında sinir lifi ekstraselular boşluk (ES) ile direkt temastadır ve bu miyelin kılıfsız alanlara Ranvier nodu adı verilir ²⁶.

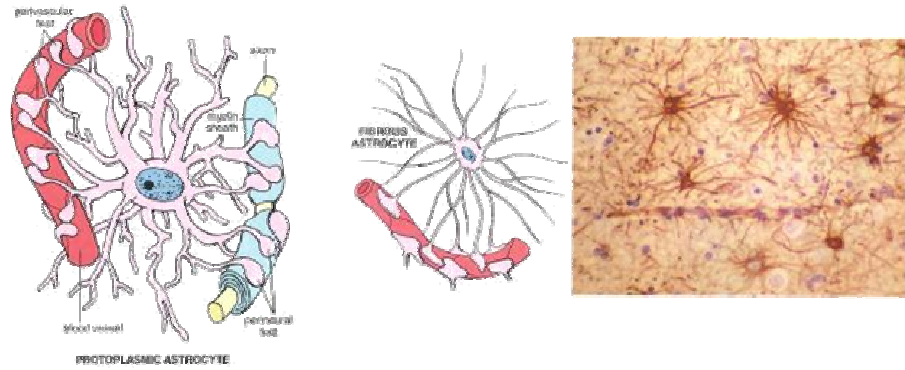
2- Astrositler: Nöroglial hücrelerin en büyükleridir ve genellikle merkezi sinir sisteminin beyaz maddesine yerleşmiş olan *fibröz astrositler* ile merkezi sinir sisteminin gri maddesine yerleşmiş olan *protoplazmik astrositler* olmak üzere *iki* tipi bulunur. Bu iki tipi ışık mikrolarlarında ayırt etmek zordur. Elektron mikroskobik görüntülerde astrositlerin glial fibriller asidik proteinden teşkil olan ara filamentlerin farklı büyüklükte sitoplazmik yığımlarına sahiptirler.

Protoplazmik astrositler geniş bir sitoplazma, geniş bir nükleus ve çok sayıda kısa, dallanan sitoplazmik uzantılara sahiptir. Protoplazmik astrositlerin bazı uzantıları kan damarları ile kontakt kuran pedisel (vasküler ayakla) sonlanır. Spinal kordun yüzeyindeki ve beyindeki diğer protoplazmik astrositler pia-glial membranı oluşturan pedisel tipi uzantılara sahiptir. Nöronların hücre gövdesine bitişik yerleşmiş olan bazı küçük protoplazmik astrositler satellit hücrelerin bir formudur.

Fibröz astrositlerin sitoplazması sadece birkaç organel, serbest ribozomlar ve glikojen içerir. Bu hücrelerin uzantıları uzun ve çoğunlukla dallanmamışlardır. Bu uzantılar pia mater'e ve kan damarlarına bitişiktir fakat bazal laminaları ayrıdır ^{24, 25, 28}.

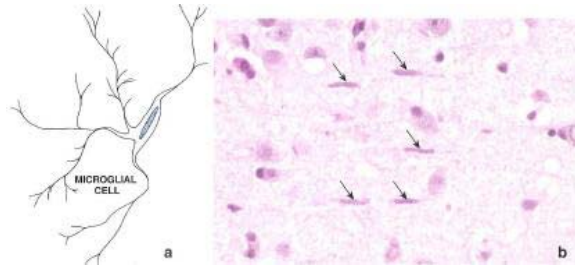
Her iki tip astrositte de, *glial fibriller asidik proteinden* oluşan ara filament kümeleri bol miktarda bulunmaktadır. Filamentler, fibröz astrositlerde daha çoktur. Astrositlerin, nöronlar arasında metabolitlerin ve artıkların taşınmasında, intersellüler kısımlarda ise iyonik konsantrasyonun düzenlenmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir ²⁴⁻²⁶. Astrositler ayrıca *nörepinepinefrin* ve *vazoaktif intestinal peptid* indüklemesi ile depo halindeki glikojen depolarından glikoz salımı vasıtasıyla serebral korteks içindeki enerji metabolizması katılırlar. Merkezi sinir sisteminin çevresine yerleşmiş olan astrositler kan damarlarının üzerinde devamlı bir tabaka şekillendirerek

kan beyin bariyerinin sürdürülmesine yardımcı olurlar. Astrositler aynı zamanda merkezi sinir sisteminin tamirinde de rol oynarlar (Şekil 2.43.)^{22, 25, 26}.



Şekil 2.43. Fibröz protoplazmik astrosit görüntüsü²⁴.

3- Mikroglialar: Yoğun ve uzun şekilli çekirdekleri ve kısa uzantıları olan küçük hücrelerdir (Şekil 2.44.)³³. Mikroglialar, küçük rER, az miktarda mikrotübül veya aktin filamentleri de içerirler^{24, 25}. Bu hücreler fagositik hücreler olup, mononükleer fagositik sisteme dahildirler ve kemik iliğinden oluşurlar³³. Aktive edildiklerinde antijen sunan hücreler gibi rol oynarlar ve sitokin salgılarlar²⁵.



Şekil 2.44. Mikroglialar görüntüsü²⁴.

4- Ependimal Hücreler: Beynin ventriküllerini ve omuriliğin merkezi kanalını döşeyen ve serebrospinal sıvı ile ilişkili olan hücrelerdir. Her bir ependim hücresi küçük oval ve bazal bir çekirdek ve çoğu sillidir. Hücreler baskın desmozal bitişmeler tarafından her biri diğeri ile sıkı bağlantılı ve silialara ek olarak apikal mikrovillüslerle sahiptir ^{26, 30}. Bu hücreler, sıvı transport eden hücrelerin morfolojik ve fizyolojik özelliklerine sahiptir. Tipik epitel hücrelerinden farklı olarak, ependimal hücrelerin eksternal laminası yoktur. Elektron mikroskopik görüntülerde bazal hücrelerin, astrosit uzantılarıyla birbirine bağlanmış, çok sayıda katlantıya sahip olduğu görülür. Beyin ventrikül sisteminde serebrospinal sıvıyı absorbe eden apikal yüzey, kapillerden gelen materyallerin sekresyonunu ve transportunu yapan serebrospinal sıvıyı üretebilmek için daha fazla gelişmiştir. Bu apikal yüzeyi oluşturan ependimal hücreler ve kapillerle birlikte koroid pleksusu oluşturur ^{24, 25}.

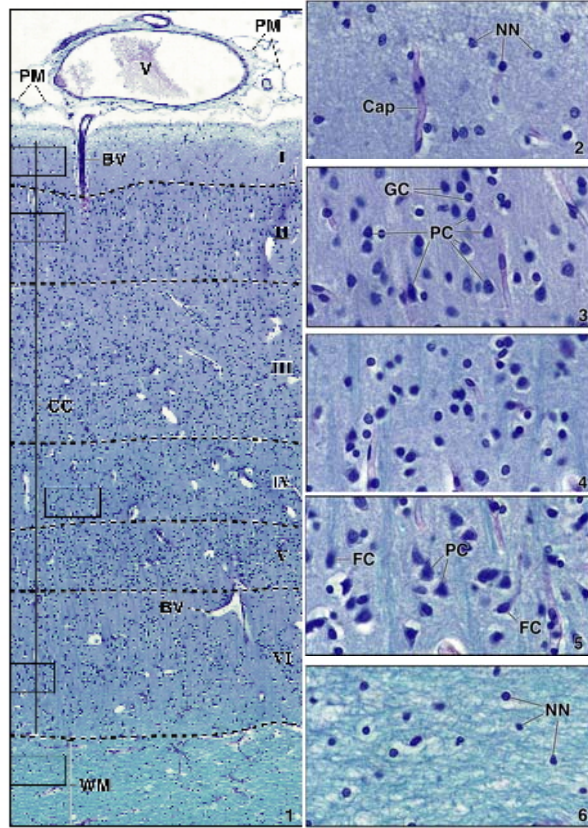
5- Schwann Hücreleri: Oligodendrositler gibi işleve sahip olan hücrelerdir ve periferik sinir sisteminde aksonların yalıtımından sorumlu olan miyelinini oluştururlar. Bir oligodendrosit birden fazla aksona miyelin kılıf oluşturma yeteneğine sahipken, bir Schwann hücresi sadece bir aksona miyelin kılıf oluşturur ³³.

2.2.2. Merkezi Sinir Sistemi ve Özellikleri:

Beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sistemi içindeki her bir organ beyaz ve gri maddeden oluşur. *Beyaz madde*; miyelinli ve miyelinsiz fibriller, nöroglial hücrelerden oluşurken, *gri madde*; hücre gövdeleri, dendritler, nöroglial hücreler miyelinsiz akson içerir. Miyelinli aksonların varlığından dolayı beyaz madde canlı dokuda beyaz gözükürken, miyelinli akson barındırmayan gri madde canlı dokuda gri görünür ²⁵. Gri maddeyle bağlantılı olan aksonal, dendritik ve glial uzantı ağı *nöropil* olarak adlandırılır. Nöropilin yapısı farklı histolojik tekniklerin kullanılarak

gösterilmektedir ²⁴. Periferik sinir sisteminde beyaz madde içinde gömülmüş hücre gövdeleri *ganglia* diye isimlendirilirken, merkezi sinir sisteminde *nüklei* olarak isimlendirilir.

Gri madde serebrum ve serebellumun periferine yerleşmişken ve daha derinde de basal ganlia yerleşmiştir ²⁸. Serebral hemisferin periferindeki gri madde *serebral korteks* diye isimlendirilir. Beynin bu kısmı öğrenme, hafıza, duyuşsal katılım, bilgi analizi ve motor cevapların başlamasından sorumludur. *Serebral korteks* altı tabakadan oluşur ve her bir tabakanın kendine has morfolojiye sahip nöronlardan oluşur. Bu altı tabakanın en üst sınırı pia mater ile kaplıdır ve en alt sınırı da ise beyaz madde ile sınırlanır. Bu altı tabakadan en üste olanı ve horizontal hücreler, nöroglia ve beynin diğer alanlarından köken alan sinir terminallerinden oluşan *moleküler tabakadır*. Üsten ikinci tabaka ise *dış granüler tabakadır* ve bu tabaka nöroglial hücreler ve granül (satellit) hücreler içerir. Nöroglial hücreler ve dış kısmından içeriye doğru daha büyüyen geniş piramidal hücreler içeren ve dış granüler tabakanın hemen altında olan tabaka *dış piramidal tabakadır*. Serebral korteksin en yoğun hücre tabakası olan *iç granüler tabaka* üsten dördüncü tabakadır ve birbirine yakın yerleşmiş küçük granüler (satellit) hücrelerden, piramidal hücrelerden ve nöroglialdan oluşur. Bu tabakanın altındaki tabaka *iç piramidal tabakadır* bu tabaka ve en geniş piramidal nöronları içermekle beraber hücre yoğunluğu açısından ise fakirdir. Serebral korteksin beyaz maddesi ile sınırı olan *multiform tabaka* nöroglia ve çeşitli biçimli hücreleri(Martinotti hücreleri) içerir (**Şekil 2.45.**) ^{25,26}.



Şekil 2.45. CEREBRUM (Beyin) BV, kan damarı; Cap, kapiller; CC, serebral korteks; FC, fuziform hücreler; GC, granüler hücreler; NN, nöroglial nüklei; PC, piramidal hücreler; PM, pia mater; V, ven; WM, beyaz madde ²⁴.

Gri maddeden oluşan *serebellar korteks* ise üç tabakalı görünüm sergiler. Pia materle sınırı olan ve en dışta yerleşen tabaka *moleküler tabakadır*. Bu tabaka miyelinsiz aksonlar, satellit hücreleri ve uzantıları bir alt tabakada yerleşen purkinje hücrelerinin saran sepet hücrelerinden oluşur. Serebellar korteks gri maddesinin orta tabakası *purkinje hücre tabakasıdır* ve purkinje hücreleri içerir. Gri maddenin beyaz madde ile sınırı oluşturan tabakası ise *granüler tabakadır*. Bu tabaka koyu çekirdekli küçük granüler hücrelerden ve veziküler tip çekirdeğe sahip büyük stellat hücrelerden oluşur ³⁵.

Beyaz madde hem serebrum hem de serebellum da korteksin altındadır. Omurilikte ise beyaz madde omuriliğin periferine yerleşikken, gri madde merkezdedir. Omuriliğin gri maddesi, kelebek şeklindedir ve orta kısmında içi ependimal hücreler ile döşeli bir merkezi kanal bulunur. Gri maddenin üst vertikal kısmı omuriliğin dorsal boynuzudur ve bu kısımda dorsal kök gangliyonuna yerleşmiş hücre gövdelerinin duysal nöronlarının merkezi uzantıları ile ara nöronların hücre gövdeleri yerleşmiştir. Gri boynuzun alt kısmı omuriliğin ventral boynuzudur ve bu kısımda multipolar hücre gövdeleri bulunur ^{24,26}.

Beyin ve omuriliği dışardan saran üç bağ doku tabakasına *meninksler* denir. Meninkslerin en dış tabasına *dura mater*, orta tabakasına *araknoid* ve en iç tabakasına da *pia mater* denir.

Meninkslerin en dış tabakası olan *dura mater*, sıkı kollogenez bir bağ dokudur ve iki katmandan oluşur. Bu iki katmandan dıştaki *periosteal dura mater*dir. Osteoprogenitor hücrelerden, fibroblastlardan, kollojen fibril demetlerinden oluşan periosteal dura mater kafatasına gevşek bir şekilde tutunur. Kraniyal boşlukta, dura materi oluşturan kalın bağ doku tabakası, dış tarafında kafatasının periosteumu ile devam eder. Dura mater içerisinde, beyinden gelen kan için ana kanal olarak görev yapan, endotel ile çevrelenmiş boşluklar vardır. Bu venöz sinüsler, ana serebral toplardamardan gelen kanı alırlar ve şahdamarına iletirler. Duranın içteki tabakası *meningeal dura mater*dir. Bu tabaka ovoid şekilli nükleusu, uzun uzantılı ve koyu sitoplâzmalı fibroblastlardan ve kollojen fibrillerden materin iç kısmındaki bir hücre tabakası sınırlayıcı hücre tabakası olarak isimlendirilir. Bu tabaka düz fibroblastlardan oluşur ve bu fibroblastlar desmozomlar ve gap junctionlarla birbirine bağlı uzun uzantılar bulundurlar. Bu tabaka kollojen fibrillerden yoksundur ve onların yerine

ekstrasellular, amorf bir madde bulunur. Bu ara madde fibroblastları çevreler ve meningeal dura ile sınırlayıcı tabaka arasında uzanır. Omuriliği saran dura mater spinal dura mater olarak isimlendirilir. Spinal dura mater vertebral kanala bağlı değildir ²⁴. Vertebral kanal ile dura arasında epidural aralık denen bir boşluk bulunur ve bu boşluk ince duvarlı venlerden zengin gevşek bağ dokusu içerir ³³.

Meninkslerin orta tabakası olan *araknoid*, dura materin iç yüzeyi ile temasta olan tabaka ile beyin ve omuriliğin yüzeyindeki pia matere doğru ince araknoid trabeküller gönderen tabakadan oluşur ^{30, 33}. Trabeküller, uzunca fibroblastlar içeren gevşek bağ dokudan oluşurlar. Bu trabeküller tarafından oluşturulan köprü şeklindeki alana *subaraknoid alan* denir ve bu bölge *serebrospinal sıvı* içerir ²⁴.

Pia mater, ince bir bağ doku tabakasıdır. Beyin ve omuriliğin direkt yüzeyinde uzanır ve beyin ile omurilik kan damarlarının perivasküler bağ doku kılıfıyla devam eder. Araknoidin her iki yüzeyi, pia materin iç yüzeyi ve trabeküller ince, yassı bir epitel tabakasıyla çevrelenmiştir ²⁴⁻²⁶.

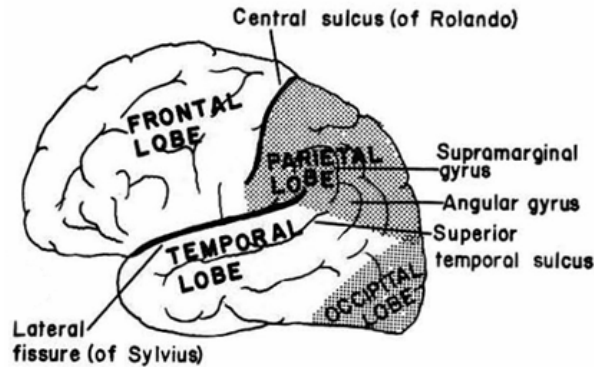
2.3. Merkezi sinir sistemi anatomisi

2.3.1. Beyin anatomisi

Beyin, düşünebilme, hafıza ve şuurluluk gibi fonksiyonların yanısıra çevredeki uyarıları alma ve bunları değerlendirme, motor aktiviteyi sağlama, endokrin ve somatik fonksiyonlar ile organların düzenli çalışmasını kontrol etmek gibi birçok görevlere sahiptir³⁶. Postembriyonik dönemde beyin; *telencephalon*, *diencephalon*, *mesencephalon*, *pons*, *medulla oblongata* ve *cerebellum* olmak üzere altı ana bölümde sınıflandırılmıştır ³⁷.

2.3.1.1. Telencephalon

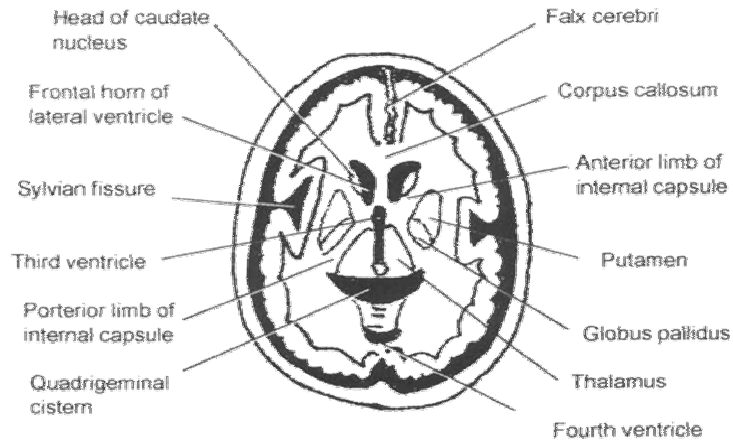
Beynin en geniş kısmı olan *telencephalon* iki hemisferden oluşur. Cerebral hemisferler, *fissura longitudinalis cerebri* ile birbirlerinden ve *fissura transversa cerebri* ile de cerebellumdan ayrılır. Bu iki hemisferi birbirine ortada *corpus callosum* bağlar. Her bir cerebral hemisfer, cerebral cortex denilen milyarlarca aktif nöron içeren gri maddeden, nöron uzantılarının bulunduğu beyaz cevherden ve beyaz cevher içine yerleşmiş bazal ganglionlardan oluşur³⁸. Bazal ganglionların başlıcaları *nuc. caudatus*, *nuc. lentiformis*, *claustrum* ve *corpus amygdaloideum* ile *nuc. subthalamicus* ve *substantia nigra*'dır³⁶. Beyin hemisferlerinin yüzeyinde *gyrus* denilen çıkıntılı kıvrımlar ve bu çıkıntıların arasında *sulcus* denilen yarıklar vardır. Bu sulculara göre hemisferler; *frontal*, *parietal*, *occipital*, *temporal*, *insular* ve *limbic* loblardan oluşur (Şekil 2.46.). Limbic lob aslında ayrı bir lob değildir, fakat limbic sisteme ait cortical yapılar içerdiğinden dolayı ayrı bir lob olarak sınıflandırılmıştır³⁹.



Şekil 2.46. Beyin Lobları.⁴⁰

2.3.1.2. Diencephalon:

Beyin hemisferleri tarafından örtülü olan diencephalon; *epithalamus*, *metathalamus*, *hypothalamus*, *thalamus* ve *subthalamus* olmak üzere beş bölümden meydana gelir ⁴¹. *Epithalamus*; diencephalonun üst kısmının arka bölümünde ve thalamusun arka-üst tarafında bulunur. Trigonum habenulae, glandula pinealis, commissura posterior ve stria medullaris thalami'den oluşur ⁴². Birçok çekirdekten oluşan *thalamus*, diencephalonun en büyük (3/5) kısmını meydana getirir (**Şekil 2.47.**). Koku duyusu impulsları hariç tüm duyu impulslarının cortex'e gitmeden önce toplandığı önemli bir merkezdir ³⁶. *Hypothalamus*; diencephalonun ventral kısmında yer alır ⁴³. Otonom sistem ile endokrin sistemi kontrol eder ve entegrasyonunu sağlar ³⁶. *Subthalamus*; mesencephalon'un tegmentum kısmı ile thalamus arasında uzanan bir geçiş bölgesidir ⁴¹. Motor yolların ara istasyonu olup extrapyramidal sistemde görev yapar ³⁶. Thalamus'un arka tarafında bulunan corpus geniculatum mediale ve corpus geniculatum laterale'ye *metathalamus* adı verilir. Corpus geniculatum mediale işitme, corpus geniculatum laterale de görme ile ilgili impuls ileten lifler taşır ³⁶.



Şekil 2.47. Beyin Kesiti ⁴⁴.

2.3.1.3. Mesencephalon:

Beynin en küçük parçası olan *mesencephalon* pons ile diencephalon arasında yer almaktadır. Üçüncü ve dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan aqueductus cerebri mesencephalon'un ortasından geçer ⁴³. Mesencephalon'un ventral yüzünde sağda ve solda *pedunculus cerebri*ler yerleşmiştir ⁴⁵. Mesencephalon mikroskopik olarak çeşitli kısımlara ayrılır. Dopaminerjik nöronlara sahip olan *substantia nigra* olarak isimlendirilen gri cevher kitlesi mesencephalonun transvers kesitlerinde rahatça ayırt edilebilir. Efferent lifler içeren *crus cerebri*'ler içyapısında diğer göze çarpan bölgelerden bir tanesidir. Diğer bir kısım ise *tegmentum mesencephalicum*dur. Bu kısım thalamusa giden çeşitli afferent lifleri ve 3., 4. ve 5. kranial sinir çekirdekleri ile *nucleus ruber*'i içerir ⁴³. Mesencephalonun arka tarafında dört tane yuvarlak çıkıntıdan oluşan lamina quadrigemina bulunmaktadır. Bunlardan üstekilere colliculus superior, alttakilere ise colliculus inferior denir. Colliculus superiorlar daha büyüktür ve görme reflex merkezi, colliculus inferiorlar ise daha küçük olup işitme reflex merkezlerini oluştururlar ^{36, 43}.

2.3.1.4. Pons:

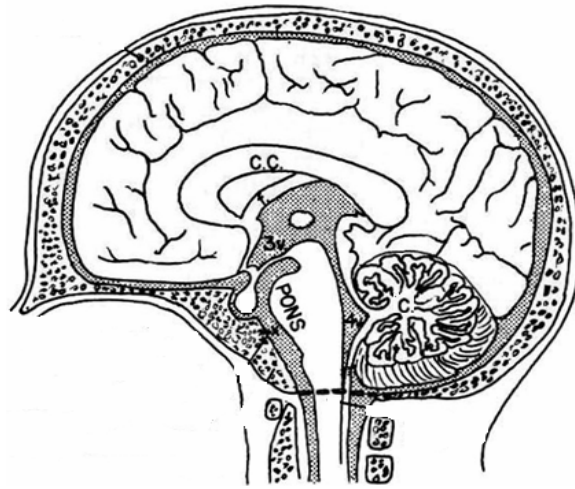
Medulla oblongata'nın üst, mesencephalon'un ise alt kısmında yer alır. *Pons iki bölümden oluşur*. Birinci bölümü, bazı cranial sinir nucleuslarını (V, VI, VII, VIII), *formatio reticularis*'in bir bölümünü ve inen-çıkan yolları içeren tegmentum pontis meydana getirir. İkincisi bölüm, nuclei pontis, fibrae pontis transversae ve fibrae pontis longitudinales'i içeren *pars basilaris pontis*'tir ⁴⁶. Bazı kranial sinir nucleuslarının ve inen-çıkan yolların burada bulunması pons'un önemli bir fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir ³⁶.

2.3.1.5. Medulla Oblongata:

Beyin sakının en alt kısmında bulunan medulla oblongata, medulla spinalis ve pons arasında yer alır ⁴⁶. Medulla oblongata'nın ventral yüzeyinde corticospinal yolları içeren pyramis, nucleus olivaris inferior'u içeren oliva ile 9., 10., 11. ve 12. kranial sinirler bulunur. Dorsal yüzeyinde ise tuberculum gracile, tuberculum cuneatum ve fossa rhomboidea bulunmaktadır ³⁷.

2.3.1.6. Cerebellum:

Fossa cranii posterior'da, pons ve medulla oblongata'nın üst-arka kısmında bulunur. Cerebellum beynin ikinci büyük kısmıdır (**Şekil 2.48.**). Pons ve medulla oblongata ile birlikte 4. ventrikül'ü çevreler. Lobus occipitalis ile aralarında tentorium cerebelli bulunur. Hemisferium cerebelli denen iki tane yan lob ile bunları ortada birbirlerine bağlayan vermis cerebelli'den oluşur. Cerebellum, isteğimiz dışında iskelet kaslarının tonusunu kontrol ve sinerjik hareketlerini koordine eder. Böylece kasların işbirliği içinde çalışmasını sağlayarak dengenin korunmasında önemli bir rol oynar ³⁶.



Şekil 2.48. Beynin Sagittal Kesiti: Cc: Corpus Callosum, C: Cerebellum, 3v: 3.Ventrikül, 4v: 4.Ventrikül ⁴⁰.

Beyin ventriküler sistemi: Beynin ileri derecede genişleme gösterdiği yerlerde *ventriculus* adı verilen odacıklar bulunmaktadır. Beyin ventriküler sistemini meydana getiren bu odacıklar *ventriculus tertius*, *ventriculus quartus* ve iki tane de *ventriculus lateralis* olmak üzere dört boşluktan ibarettir (**Şekil 2.47.**). Bu boşluklar *liquor cerebrospinalis* denen bir sıvı ile doludur ⁴⁷.

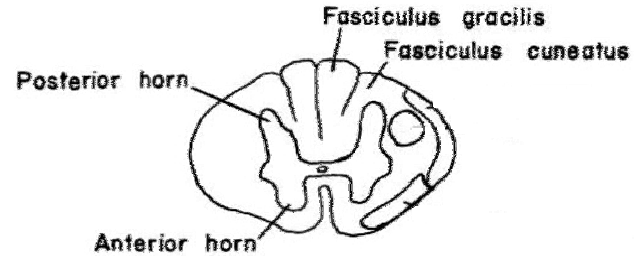
2.3.2. Omurilik Anatomisi

Medulla spinalis, vücut ve beyin arasındaki sinirsel iletimin ana bağlantısıdır. *Medulla spinalis* içeriden dışarıya doğru sırasıyla meningesler ve *columna vertebralis* tarafından sarılmıştır. Kemik dokudan oluşan *columna vertebralis* *medulla spinalis*'e koruma sağlar. Spinal meningesler, *medulla spinalis*'i korur ve onu çepeçevre sarar. Spinal meningesler; *dura mater*, *arachnoidea mater* ve *pia mater* olmak üzere üç bölümden meydana gelir. *Dura mater* meningeslerin en dış katmanıdır. Bu tabaka *periosteuma* tutunmakla beraber arada gevşek areolar bağ dokunun bulunduğu epidural boşluk vardır. *Arachnoidea mater* meningeslerin orta tabakasıdır. Bu tabaka örümcek ağı şeklindedir ve damardan oldukça zengindir ^{36, 47}. *Pia mater* *medulla spinalis*'in *sulcus* ve *fissura*'ları dâhil her tarafını döşeyen bağ dokusu yapısında bir zardır ^{36, 47}. *Lig. Denticulatum* denen uzantılara sahiptir. Bu ligamentlerin taban kısmı *pia mater*de olup tepe kısımları *arachnoidea mater* ve *dura mater*'e kadar uzanır. Bu ligamentlerin görevi *medulla spinalis*'i sabit tutmak ve yerinden çıkmasını önlemektir ^{36, 47}.

Medulla spinalis, uzun bir silindir şeklindedir. *Medulla oblongata*'dan başlar ve birinci lumbar vertebranın alt hizasına kadar uzanır. *Medulla spinalis*'te iki genişleme bölgesi vardır. Bunlardan birincisi cervical bölgededir ve buradan cervical ve brachial plexus'a ait spinal sinirler çıkar. İkinci genişleme ise lumbar bölgede olup bu bölümden plexus lumbosacralis'i oluşturan spinal sinirler çıkar. *Medulla spinalis*'in alt kısmı

incelerek conus medullaris adını alarak sonlanır. Medulla spinalis'ten *31 spinal sinir çifti* uzanır. Bu sinirler medulla spinalis ve vücut arasındaki bağlantıyı sağlar ⁴⁸.

Medulla spinalis'in iç anatomisine bakacak olursak, iç kısımda hücre gövdeleri ve miyelinsiz liflerden oluşan gri cevher ve dış kısımda miyelinli liflerden oluşan beyaz cevherden oluşur ³⁶. Gri cevher *nucleus* denilen hücre kümeleri ve *columna* denilen sütunlardan oluşur ⁴⁹. Medulla spinalis'in merkezinde bulunan *gri cevher kelebek* şeklindedir. Sağ ve sol gri cevher parçaları ortada bulunan commissura grisea ile birbirlerine tutunmuşlardır. Commissura grisea' nın ortasında cerebrospinal sıvı içeren ve iç yüzeyi ependim hücreleri ile döşeli *canalis centralis* bulunur ³⁶. Medulla spinalis'in transvers kesitlerinde *gri cevher önde, yanda ve arkada boynuz* şeklinde genişleyen oluşumlara sahiptir (**Şekil 2.49.**). Bunlardan öndekine cornu anterius (anterior horn), yandakine cornu laterale, arkadakine de cornu posterius (posterior horn) adı verilmektedir (**Şekil 2.49.**). Tüm medulla spinalis boyunca nöron kümeleri üst üste gelerek sütun şeklinde uzanır. Bu sütunların ön kısımdakine, columna anterior, orta kısmına columna lateralis ve arka kısmına *columna posterior* denir. Beyaz cevher medulla spinalis'in dış kısmında bulunur. Beyaz cevher *fasciculus* denilen lif demetlerinden ve *tractus* denilen yollardan oluşur. Beyaz maddenin yolları kısa seyirli (assosiasyon yollar) ve uzun seyirli (afferent ve efferent yollar) olmak üzere iki ana kısma ayrılır ⁴⁹.

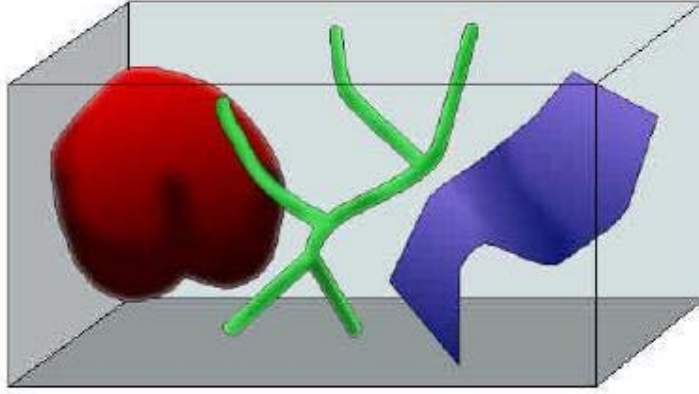


Şekil 2.49. Medulla Spinalis'in Kesiti ⁴⁰.

2.4. Stereoloji

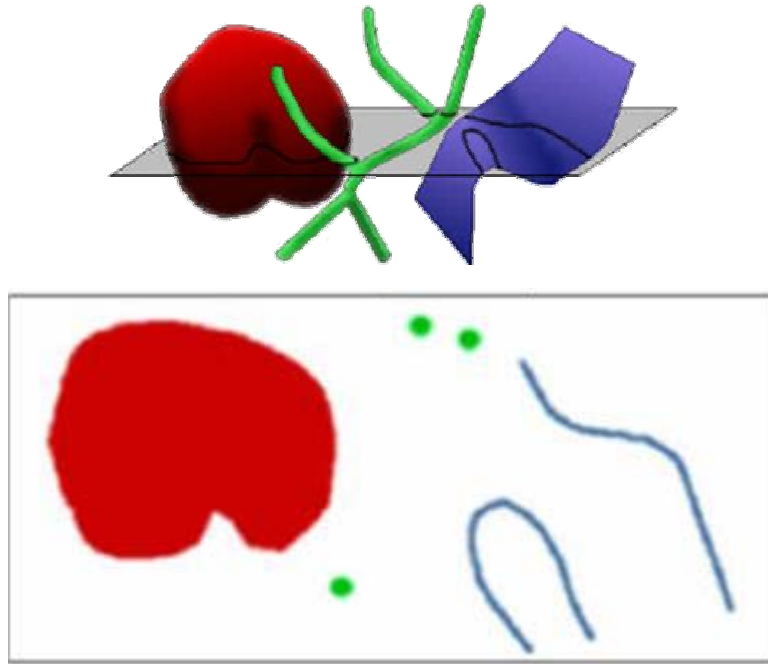
Stereoloji, üç boyutlu biyolojik yapıların iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak, biyolojik yapıların gerçekteki üç boyutlu özellikleri (**Şekil 2.50.**) ile ilgili bilgiler edilmesini sağlayan bilim dalıdır ^{50,51}.

Biyolojik yapıların iki boyutlu kesitlerinde incelenecek yapıların izdüşümlerine bakarak yorum yapılmasında araştırmacılar için bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2.50. Uzayda üç boyutlu yapıların genel görünümü ⁵².

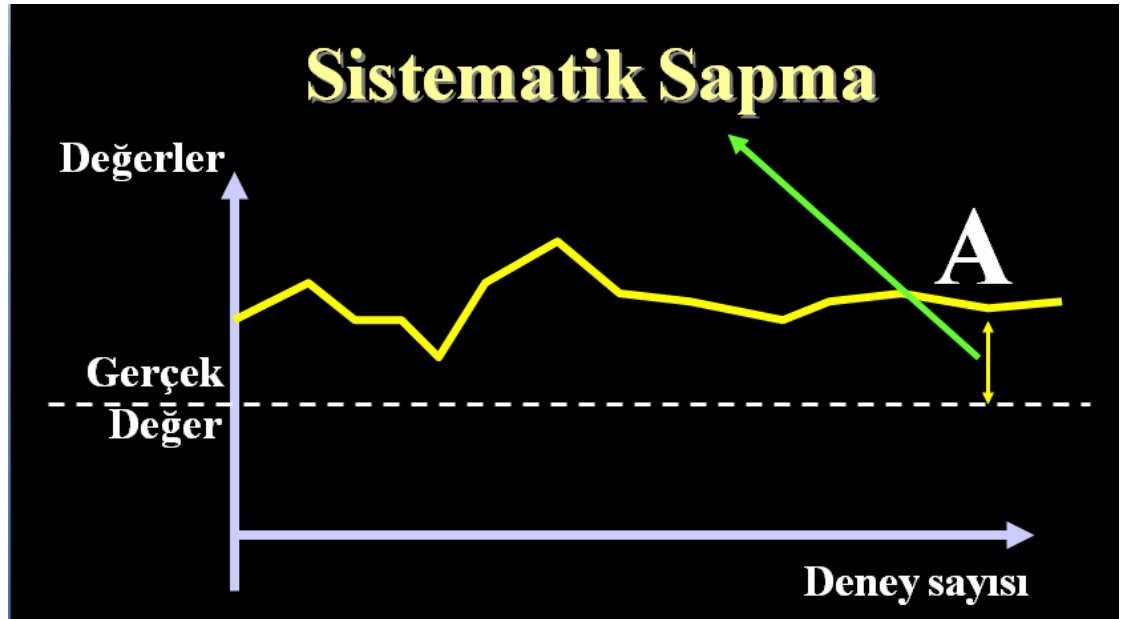
Bu sorunlardan birisi boyut azalması sorunudur. Bir biyolojik yapının içindeki incelenecek obje, üç boyutlu özelliğini iki boyutlu kesit düzleminde bir boyut azalarak gösterir. Yani, örneğin üç boyutlu bir hücre kesit düzleminde iki boyutlu bir yüzey, iki boyutlu bir hücre membranı bir boyutlu çizgi, tek boyutlu bir fibril ise sıfır boyutlu bir nokta olarak kesitlerde izdüşüm verir (**Şekil 2.51.**).



Şekil 2.51. Üç boyutlu yapıların kesit alınmasına bağlı boyut azalması ⁵².

Eğer araştırmacı boyut azalma sorunu çözecek bir yöntem ortaya koyamıyorsa elde edeceği sonuçlar büyük bir hata payı içermektedir. Gerçekte kesitler iki boyutludur. Fakat biyolojik yapılardan alınan kesitler, gerçekte belli bir kalınlığa sahip dilimlerdir. Bundan dolayı biyolojik kesitler iki boyutlu olarak değerlendirilemezler. Bundan dolayı biyolojik yapılardan alınan kesitler kalınlıkları dikkate alınarak değerlendirilmelidirler ⁵⁰ Biyolojik yapıların mikroskobik düzeyde yapılan incelemelerinde, boyut azalmasına

bağlı olarak yapının üç boyutlu özellikleriyle ilişkilendirilmesinde uygun yöntem kullanılmazsa gerçek değerden sistematik bir sapma görülür. Bazı durumlarda araştırmacı, boyut azalmasına bağlı olarak yapının üç boyutlu özellikleriyle ilişkilendirilmesinde uygun yöntem kullanmayarak tesadüfen doğru sonuçlar elde edebilir. Fakat izlediği yöntemdeki hataların etkilerini belirleyemediği için, sonuçların ne derece gerçeği yansıttığı belirlenemez ⁵⁰. Stereolojide, hata kaynaklarından etkilenen ve örnekleme sayısı artsa bile gerçek değerden sistematik sapma gösteren yöntemler taraflı (biased) metodlar olarak nitelendirilmektedir (Şekil 2.52.).



Şekil 2.52. A yöntemi ile sistematik değerler elde edilmesine rağmen gerçek değerden sistematik bir sapma gösteriyor. Hata kaynaklarından dolayı deney sayısının artması sonuçları gerçek değere yaklaştırmıyor.

Stereolojik metotlar ise, sistematik hatadan bağımsız sonuçlar elde edilen ve örnekleme sayısı arttırıldıkça gerçek değere daha fazla ihtimallikle yaklaşılacak tarafsız (unbiased) metotlardır⁵³⁻⁵⁵.

Bilimsel çalışmalarda diğer bir önemli konu ise etkinliktir. Yani kısa zamanda daha az değişkenlik gösteren sonuçların elde edilmesi. Stereolojik metodlar aşağıda anlatılacağı gibi etkinlik prensibine uygundur.

Stereolojik metotların temelini “*Sistematik Rasgele Örnekleme*” (SRÖ) stratejisi oluşturmaktadır. Sistematik rasgele örneklemenin temel özelliği, incelenecek olan yapıdan örnekler almanın gerekli olduğu durumlarda, alınan örneklerin yapının tamamını temsil ediyor olmasıdır. Biyolojik yapılar, içerdikleri ve inceleme konusu olan hücre, çekirdek, vezikül vb. gibi yapılardan çok büyük oldukları için, yapıdan elde edilen tüm kesitlerin çalışmaya dahil edilerek değerlendirilmesi imkansızdır. Örneğin, bir insan neokorteksindeki toplam nöron sayısını hesaplamaya yönelik bir çalışma için, çalışılacak beyinlerden onbinlerce histolojik kesit alınması ve hücrelerin tek tek değerlendirilmesi neredeyse imkânsızdır. Bu durumda, yapıyı en iyi biçimde temsil edebilmesi ve yapının her bir noktasının eşit örneklenme şansına sahip olması, istatistiksel açıdan bir zorunluluktur. SRÖ, pilot bir çalışmayla belirlenmiş sabit bir örnekleme aralığı boyunca, ilk aralık içinden rasgele bir noktadan başlanarak, ilgilenilen yapının tamamının etkin bir şekilde örneklenmesini içerir. Örneklemenin sistematik kısmını, pilot çalışmayla belirlenen örnekleme aralığı, örneklemenin rasgelelik özelliğini ise ilk aralık içinde rasgele bir noktadan başlanması istatistiksel açıdan, bu tip bir örneklemede, yapının üzerinde örnekleme sayısı ne kadar artarsa o kadar gerçek değere o kadar yaklaştığı için homojen ve verimli bir örnekleme elde etme şansı da o

kadar artar ⁵⁶. Stereolojik metotların birçoğu sistematik rasgele örneklemenin mantığını içermektedir ⁵⁶⁻⁵⁸.

Stereolojide kullanılan birçok metod vardır. Bunlardan biriside çalışmamızda kullandığımız *Cavalieri metodudur*. Düzenli şekilli maddelerin hacimleri (kare, diktörgen, küp v.b.) taban alanının yüksekliği ile çarpımı ile kolayca hesaplanabilir. Düzensiz şekilli yapıların hesaplamalarında ise değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak bilineni Arşimet prensibi'dir. Bu prensibe göre içi su dolu dereceli bir kaba hacmi ölçülecek yapı daldırılır ve yükselen su miktarı ölçülür. Bu yükselen su miktarı yapının hacmini verir. Ancak çoğu zaman bazı madde veya biyolojik yapıları (beyindeki hippokampus, akciğerdeki bronşların tamamı gibi) suya daldırarak hesaplamak imkânsızdır. *Hacimleri hesaplanmayan düzensiz şekilli yapıların hacimlerin hesaplanmasında son yıllarda sıkça kullanılan ve İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından ilk defa matematiksel prensiblerle açıklanan, Cavelieri metodudur*. Bu metoda göre hacimleri hesaplanacak yapı *eşit aralıklarla dilimlere bölünür*. Her bir dilimin yüzey alanı kalınlığı ile çarpılırsa her bir dilimin hacmi bulunur. *Tüm dilimlerin hacmi toplanarak tüm yapının hacmi hesaplanmış olur* ^{50, 54, 56, 59-61}. Matematiksel izahları geliştirilen bu hacim ölçme metodunu detayları gereç ve yöntem bölümündeki stereolojik işlemler kısmında detaylı olarak gösterildi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer:

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

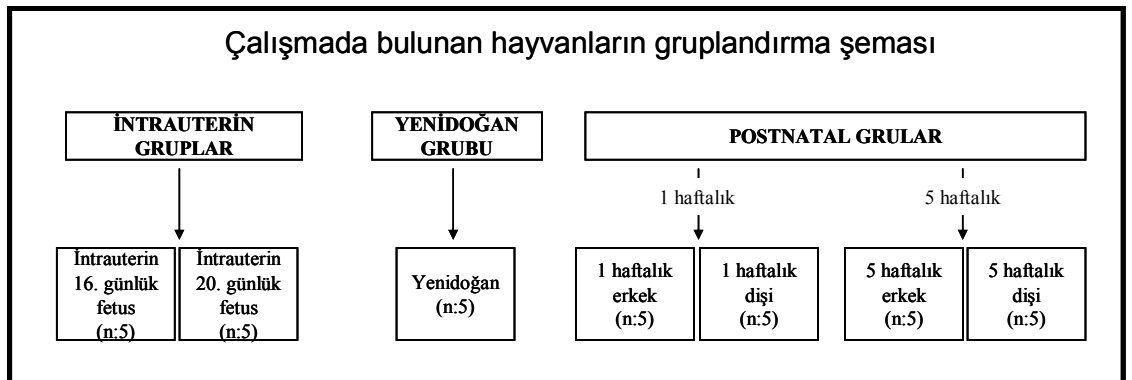
3.2. Deneklerin Seçimi

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin ve Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün Etik Kurulları tarafından onaylandı. Çalışmada toplam 35 adet Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan hayvanlar oda sıcaklığında (22-24⁰ C), 12 saat aydınlık -12 saat karanlık ortamda tutuldu. Tüm gruptaki hayvanların yem ve su ihtiyaçları karşılandı. Hayvanlar arasındaki cinsiyet farkı postnatal dönemde göz önüne alırken, diğer dönemlerde cinsiyet farkına bakılmadı.

3.3. Deneysel Prosedür:

Bu çalışmada kullanılan hayvanların yaşları, fizyolojik dağılımları ve oluşturulan gruplar aşağıda sıralanan şekildeydi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Çalışmada bulunan hayvanların gruplama şeması



9 adet 5 haftalık (3 aylık) tüm erişkin dişi sıçanlar gebe kalmalarını sağlamak için, bir dişi ve iki erkek sıçan aynı kafeste 11 saat (22:00-09:00'a kadar) süreyle bulunduruldu. Gebelik ölçütü olarak dişi sıçanların vajenlerindeki maternal tıkaç oluşumu esas alındı. Maternal tıkaç varlığı gözlenen sıçanların gebeliğin 0. gününde oldukları kabul edilip işlemlere devam edildi.

Yukarda belirtilen esaslara göre;

1. 3 adet sıçanın **gebeliği 16. günde** sonlandırılarak elde edilen sıçan fetüslerinden (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi.

2. 3 adet sıçanın **gebeliği 20. günde** sonlandırılarak elde edilen sıçan fetüslerinden (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi.

3. 3 adet sıçanın **doğum yapması beklenerek** elde edilen **yeni doğan yavrularından** (n:5) belli esaslara göre çıkarılan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntemle de değerlendirildi.

4. 5 adet **1 haftalık** cinsiyeti **erkek** olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi.

5. 5 adet **1 haftalık** cinsiyeti **dişi** olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi.

6. 5 adet **5 haftalık** cinsiyeti **erkek** olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi.

7. 5 adet **5 haftalık** cinsiyeti **dişi** olan yavru sıçanlardan alınan beyinler ışık mikroskopik yöntemlerin yanı sıra stereolojik yöntem ile de değerlendirildi.

3.4. Beynin Diseksiyonu:

Sevorane[®] (Abbot; İstanbul, Türkiye) ile tüm sıçanlar uyutulduktan sonra intrakardiyak perfüzyon yöntemiyle fiksasyon işlemi yapıldı. Fiksasyon işleminin ardından sıçanların kafatası dikkatli bir şekilde açılarak beyinleri çıkarıldı. Çıkarılan beyinler % 4'lük formaldehit solüsyonu içerisine yerleştirilerek post fiksasyon işlemi gerçekleştirildi.

3.5. Histolojik İşlemler

3.5.1. Işık Mikroskopik Takip İşlemi:

Tüm gruplardaki sıçanlardan alınan beyinler kod numaraları verilerek içinde % 4'lük formaldehit içeren şişelere bırakıldı.

Bu amaçla dokular sırasıyla;

1-Akarsuda yıkama: Gün boyu dokular yıkandı.

2-Daha sonra dehidratasyon işlemi alkol serilerinde (Pelco) yapıldı. Bu amaçla;

-%70'lik Alkolde 1 gece,

-%80'lik Alkolde 1 saat,

-%96'lık Alkol'de 1 saat,

-%96'lık Alkolde 1 saat,

-%100'lük Alkolde 1 saat,

-%100'lük Alkol de 1 saat bekletildi.

3- Dehidratasyon işleminin ardından ksilen serileri (Merc) ile şeffaflaştırma işlemi yapıldı. Bu amaçla;

-Ksilende ½ saat,

-Ksilende ½ saat,

4- Boncuk parafinde (Pelco) oda sıcaklığında 1 gece,

- Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 1 saat,
- Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 2 saat bekletildi.
- 5-En son olarak dokular parafin bloklara gömüldü.

3.5.2. Kesitlerin Alınması ve Kesitlerin Cresyl Fast Violet ile Boyanması:

1. Elde edilen parafin bloklardan daha sonraki bölümlerde açkılanılan stereolojik örnekleme uygun olarak kesitler alındı.
2. Kesitleri 45 °C'deki jelâtinli suya bırakıldı.
3. Kesitler lamlara alındı ve 60 °C'deki etüvde parafin eriyinceye kadar bekletildi.
4. Ksilende 4 seri 10 dakika,
5. %100'lük Alkol'de 10 dakika,
6. %96'lık Alkol'de 10 dakika,
7. %80'lik Alkol'de 10 dakika,
8. %70'lik Alkol'de 10 dakika,
9. Distile suda 10 dakika,
10. Cresyl fast violet (Sigma) (% 1'lik)' de 15 dakika,
11. Distile su' da 1-2 dakika,
12. %96'lık Alkol' de boyanın çoğu uzaklaşınca kadar,
13. Cresyl fast violet ayrıştırıcısında (60 ml kloroform + 44 ml % 96'lık alkol ve 9 damla glasial asetik asit içeren) çekirdek ve nissl farklılaşması sağlanıncaya kadar,
14. %96'lık Alkolde 5 dakika,
15. %100'lük Alkolde 10 dakika,
16. Ksilende 10 dakika,
17. Ksilende 1 saat bekletildi.

18. En son olarak kesit alınan lamalar entellan (Merc) damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.5.3. Kesitlerin Histolojik Değerlendirilmesi

İncelemeye hazır hale gelen kesitler Olympus BH 40 marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi.

3.6. Stereolojik İşlemler

Bu çalışmada daha önce giriş kısmında kısaca bahsedilen stereolojik metotlardan birisi olan *Cavalieri prensibi* ^{56, 60} ile *noktasal alan cetveli* kombinasyonu kullanarak mikroskobik kesitler üzerinde beyin hacimlerini hesaplandı. Cavalieri prensibine ^{56, 60} göre hacim hesaplamak için aşağıda anlatılacağı gibi belirli stratejiler belirlendi.

3.6.1. Kesit Örneklemesi İşlemi

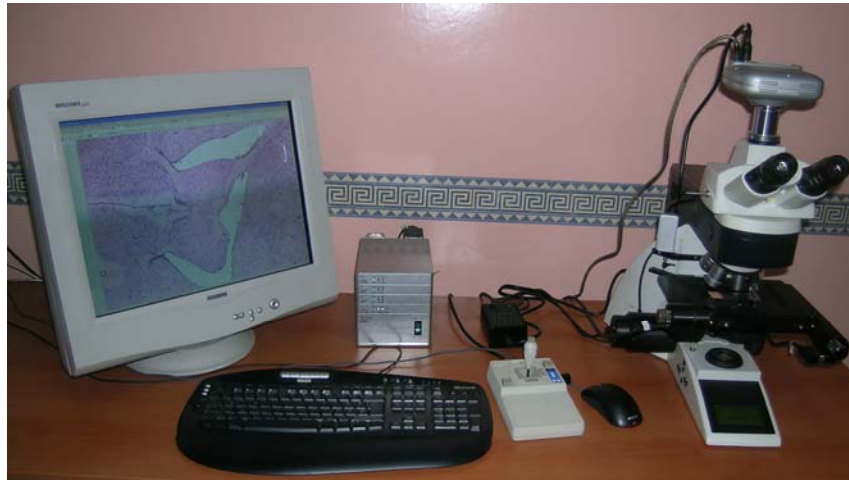
Cavalieri prensibini uygun olarak organın hacminin hesaplanması için organ *sistemik rastgele bir örneklemesi* yapılmalıdır ^{56, 62}. Örneklemesi yapılırken dikkat edilmesi gereken uygun bir *hata katsayı değerine* (0,05 veya daha az) göre hesaplama yapılmamalıdır ^{56, 62}. Çalışmaya başlamadan önce bir pilot çalışmada, Cavalieri prensiplerine ve uygun hata katsayı değeri göz önüne alarak dokuda kesit örneklemesi oranı belirlendi ⁶². Parafin bloğa gömülü her bir beyin önden arkaya doğru mikrotom ile *5 mikrometre* aralıklarla kesitlere ayrıldı. Beyinden *1/55 oranında* sistemik rastgele bir örneklemesi yapıldı. Bunun için beyinden elde edilen ilk 55 kesit arasından rastgele bir tanesi seçildikten sonra bunu takip eden her 55. kesit sistemik olarak yapının tamamı kesilip bitene kadar seçildi.

Bu esaslara göre;

- intrauterin 16 günlük fetüslerin beyinlerinden ortalama 9 kesit,
- intrauterin 20 günlük fetüslerin beyinlerinden ortalama 9 kesit,
- yenidoğan fetüslerin beyinlerinden ortalama 13 kesit,
- 1 haftalık cinsiyeti erkek olan sıçan beyinlerinden ortalama 15 kesit,
- 1 haftalık cinsiyeti dişi olan sıçan beyinlerinden ortalama 16 kesit,
- 5 haftalık cinsiyeti erkek olan sıçan beyinlerinden ortalama 22 kesit,
- 5 haftalık cinsiyeti dişi olan sıçan beyinlerinden ortalama 26 kesit elde edildi.

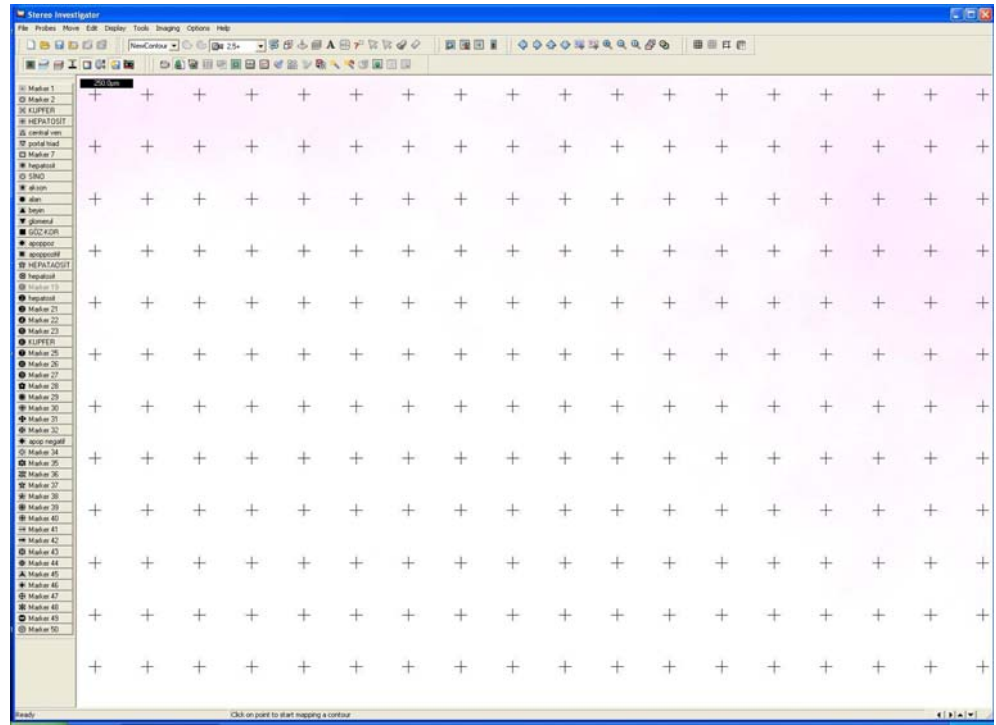
3.6.2. Kesitler Üzerinde Alan Ölçümü ve Toplam Hacmin Hesaplaması

Cavalieri metodu doku veya organların hacmini hesaplamak için kullanılan bir metottur ⁵⁶. Bu çalışmada, Cavalieri metodu ile alan hesaplaması yapılan bir noktalı alan cetveli içeren özel bir yazılım içeren Stereo-Investigator (sürüm 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT) kullanıldı (Şekil 3.1.)

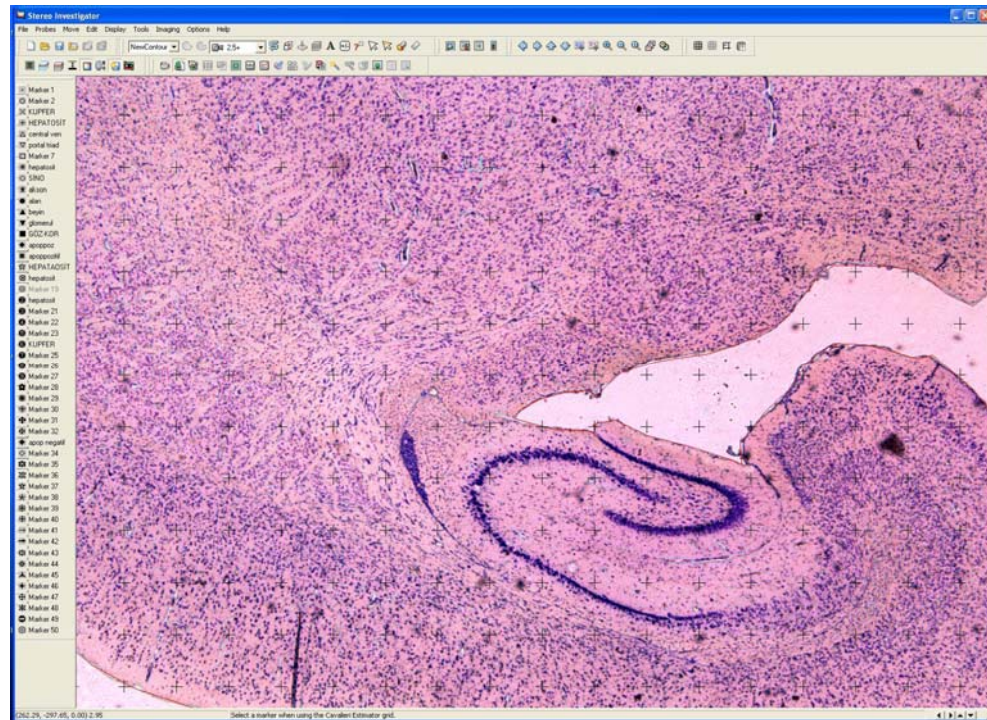


Şekil 3.1. Stereo-Investigator (sürüm 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT)

Ölçüm yapılacak alanlar belirlendikten sonra, birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan (*iki doğrunun kesişme yeri*) (**Şekil 3.3.**) meydana gelen ve stereolji terminolojisinde *noktalı alan ölçüm cetveli* (*point counting frame*)^{56, 59} rastgele bir açıyla bilgisayarda (kullanılan yazılım bu imkanı sağlamaktadır) kesit üzerine yerleştirildi (**Şekil 3.4.**).

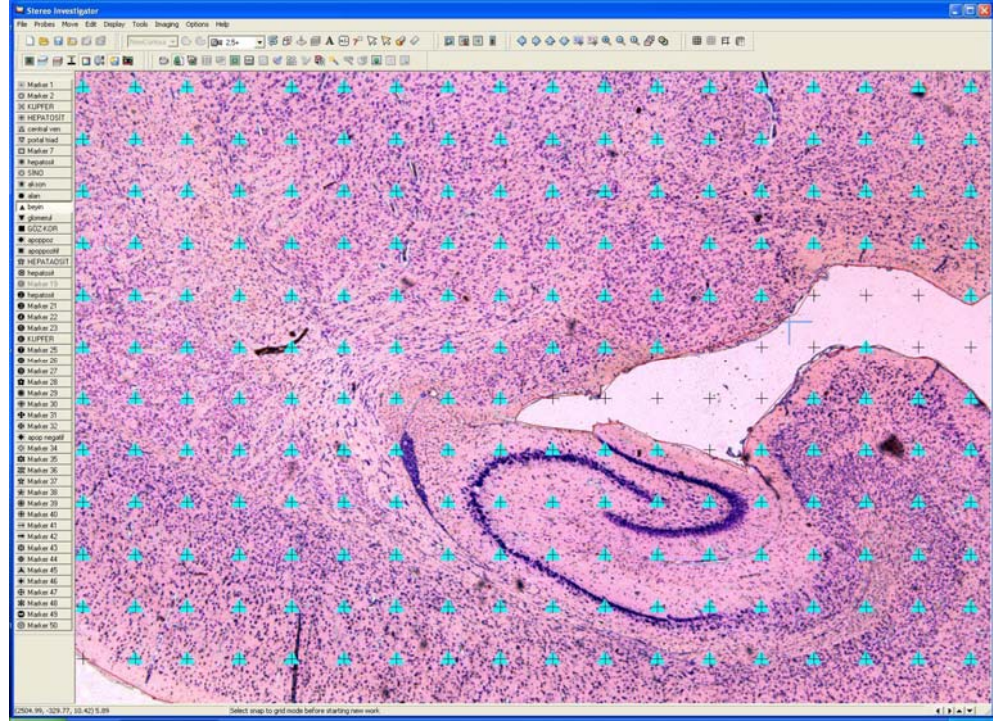


Şekil 3.3. Noktalı alan ölçüm cetveli.



Şekil 3.4. Noktalı alan ölçüm cetveli yerleştirilmiş beyin kesiti.

Çalışmamızda kullanılan *noktalı alan cetvelinin sıklığı* uygun bir hata katsayısı değerine göre belirlendi ⁵⁶. Sonraki aşamalarda, beyin üzerine gelen noktalar işaretlendi (Şekil 3.5.)



Şekil 3.5. Beyin kesiti üzerine düşen noktaların işaretlenmesi.

Beyin üzerine düşen noktalar işaretlendikten sonra, aşağıda ifade edilen formül^{56, 63} yardımıyla kesitlerin referans hacmi yazılım tarafından otomatik olarak ölçüldü.

$$\hat{V} = t \times \frac{a}{p} \times \sum_{i=1}^m P_i$$

Formüldeki;

V: referans hacim,

T: kesit kalınlığı,

a/p: bir noktanın temsil ettiği alan,

ΣP: bir beyin kesiti üzerine düşen nokta sayısıdır.

Diğer kesitler içinde aynı işlem uygulandıktan sonra toplam hacim aşağıdaki formül yardımıyla elde edildi.

$$\hat{V}_{\text{toplama}} = V_1 + V_2 + \dots V_n$$

Çalışmanın bilimsel geçerliliği, aşağıda ifade edilen yöntemle test edildi.

1. Aşama:

$$Noise = 0.0724 \times (b / \sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

Noise; beynin kesit yüzey alanlarının karmaşık değerini yansıtır. $b/\sqrt{a}$, incelenen yapının kesitlerde ortaya çıkan kenar uzunluğunun yüzey alanının kareköküne bölünmesi ile elde edilir. $\sum P$; tüm kesitler üzerine düşen nokta sayısını ifade etmektedir ^{56, 62, 63}.

2. Aşama:

$$Var_{SRS}(\sum_{i=1}^n a) = (3 \cdot (A - Noise) - 4 \cdot B + C) / 12$$

$Var_{SRS}(\sum_{i=1}^n a)$ sistematik rastgele örnekleme toplam alanda değişkenliğini

(varyansı) belirler. Bu değişkenlik, kesit örneklemede uygun bir varyasyon elde etmek için gerekli kesit sayısını verir ^{56, 62, 63}

3. Aşama:

$$ToplamVar = Noise + Var_{SRS} \text{ }^{56, 62, 63}$$

4. Aşama:

$$HK(\sum P) = \frac{\sqrt{Toplam Var}}{\sum P} \quad 56, 62, 63$$

Çalışmada toplam hata katsayısı yukarıdaki formüldeki gibi hesaplanır.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS® 13,0 for Windows® programı ile yapıldı. Grupların birbirleri ile karşılaştırmalarında Bağımsız Örnekler T Testi (Two tailed, $\alpha=0,05$) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular:

İntrauterin 16 günlükler:

Kesit görüntülerinin küçük büyütmelelerinde (2x) korteks- medulla sınırı belirgin olarak ayırt edildi (**Şekil 4.1.A**). Aynı kesit görüntüsünde beyin zarları (Meninksler) ayırt edilmekteydi. Dura mater altında subdural aralık, piamater üzerindeyse subaraknoid aralık normal olarak gözlemlendi (**Şekil 4.1.A**). Pia materin beyin dokusu içerisine ilerleyerek (fissura longitudinalis cerebralis) örttüğü belirlendi (**Şekil 4.1.A**).

Beyin korteksinden geçen kesit görüntülerinde (**Şekil 4.1.B, 4X**) korteksin sahip olduğu 6 tabaka da (sırasıyla: Moleküler tabaka (I), Dış granüler tabaka (II), Piramidal tabaka (III), İç granüler tabaka (IV), Ganglionik tabaka (V), Multiform tabaka (VI)) ayırt edilmekteydi. Büyük büyütmelelerde (**Şekil 4.1.D, 20X, 4.1.E, 40X**) dış granüler tabakada çok sayıda küçük ve yoğun dizilişli nöronlar görüldü.

Konuya kıyaslanmalı açıdan bakıldığında; granüler tabakada kalınlığının E 16 ve E 20 günlük gruplar arasında belirgin değilse (**Şekil 4.1.B, 4X- Şekil 4.2.B, 4X:Karşılaştırma**) de intauterin gruplar ile yeni doğan grubu arasında oldukça belirginleşmekte (**Şekil 4.1.B, 4X / 4.2.B,4X- Şekil 4.3.B,4X Karşılaştırma**)

İntrauterin 20 günlükler:

İntrauterin 16 günlüklerden farklı olarak, kesit görüntülerinde matür (epitelyumi, tek katlı kübik apikalleri konveks, çekirdekleri yuvarlak ve merkeze yerleşiktir ve bir bazal membran üzerine oturan) koroid pleksus (**Şekil 4.2.A, 2X**) gözlemlendi. Daha büyük görüntülerdeyse (**Şekil 4.2.D, 40X**) oldukça fazla sayıda yuvarlak, büyük ve sentrik yerleşimli nukleusu ökromatik boyanan, belirgin nukleolusa sahiptir nöronlar dışında glia hücrelerine de yoğun biçimde rastlandı (**Şekil 4.2.D, 40X**).

Yeni Doğanlar:

Yeni doğan grubunda intaruterin gruplardan farklı olarak, nöron büyüklüklerinde belirgin artış dışında (**Şekil 4.1.E, 40X / 4.2.E, 40X- Şekil 4.3.C,40X Karşılaştırma**), serebral korteks, özelliklede gangliyonik tabaka (IV.) ve dış granüler tabaka olmak üzere, tabakalarında kalınlaşma gözlemlendi (**Şekil 4.1.B, 4X / 4.2.B, 4X- Şekil 4.3.B,10X Karşılaştırma**). Tüm bu söylenenlere ilaveten ilgili yapıları rahatlıkla birbirinden ayrılabilen hipokampus görüntülerine (**Şekil 4.3.A, 2X, 4X**) ilk olarak bu grupta rastlandı.

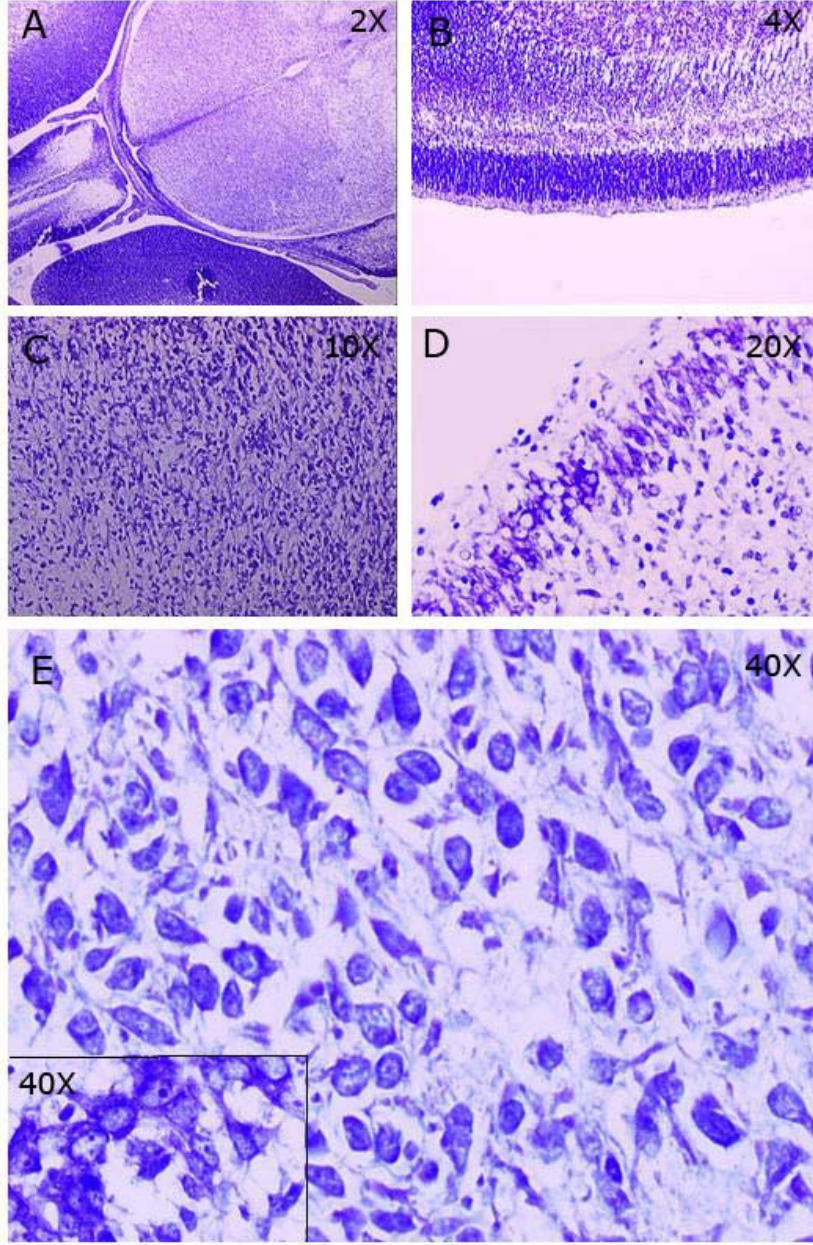
Postnatal 1 Haftalık:

Kesit görüntüler histolojik açıdan (**Şekil 4.4.**) yeni doğan grubuyla örtüşmekteydi (**Şekil 4.3.A, 2X, 4X/ 4.3.B, 10X, 20X, 4.3.C, 40X- Şekil 4.4.A, 2X/ 4.4.B, 4X, 10X/ 4.4.C, 20X-4.4.D, 40X: Karşılaştırma**).

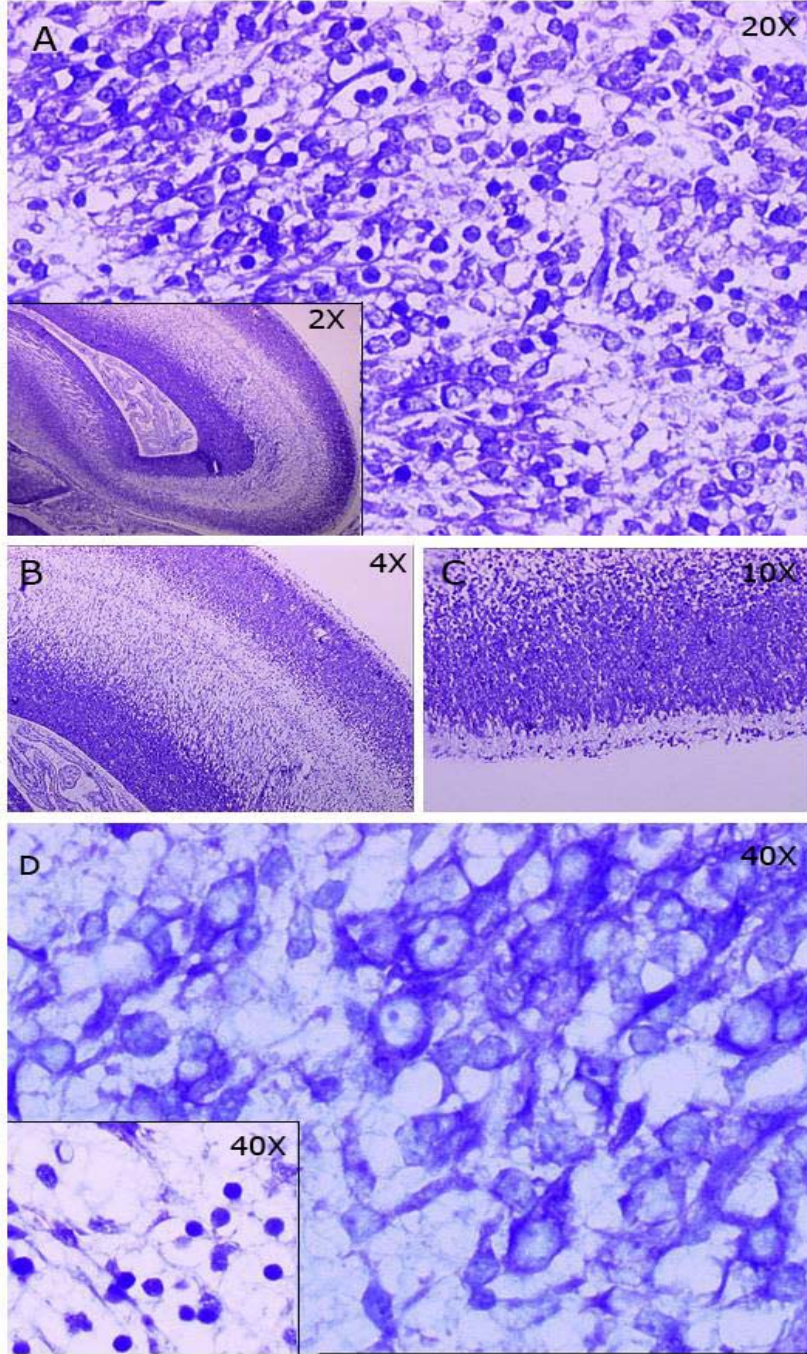
İlgili grubun dişi (**Şekil 4.5.**) ve erkek (**Şekil 4.4.**) bireyleri arasında histolojik bir farklılık belirlenmedi.

Postnatal 5 Haftalık:

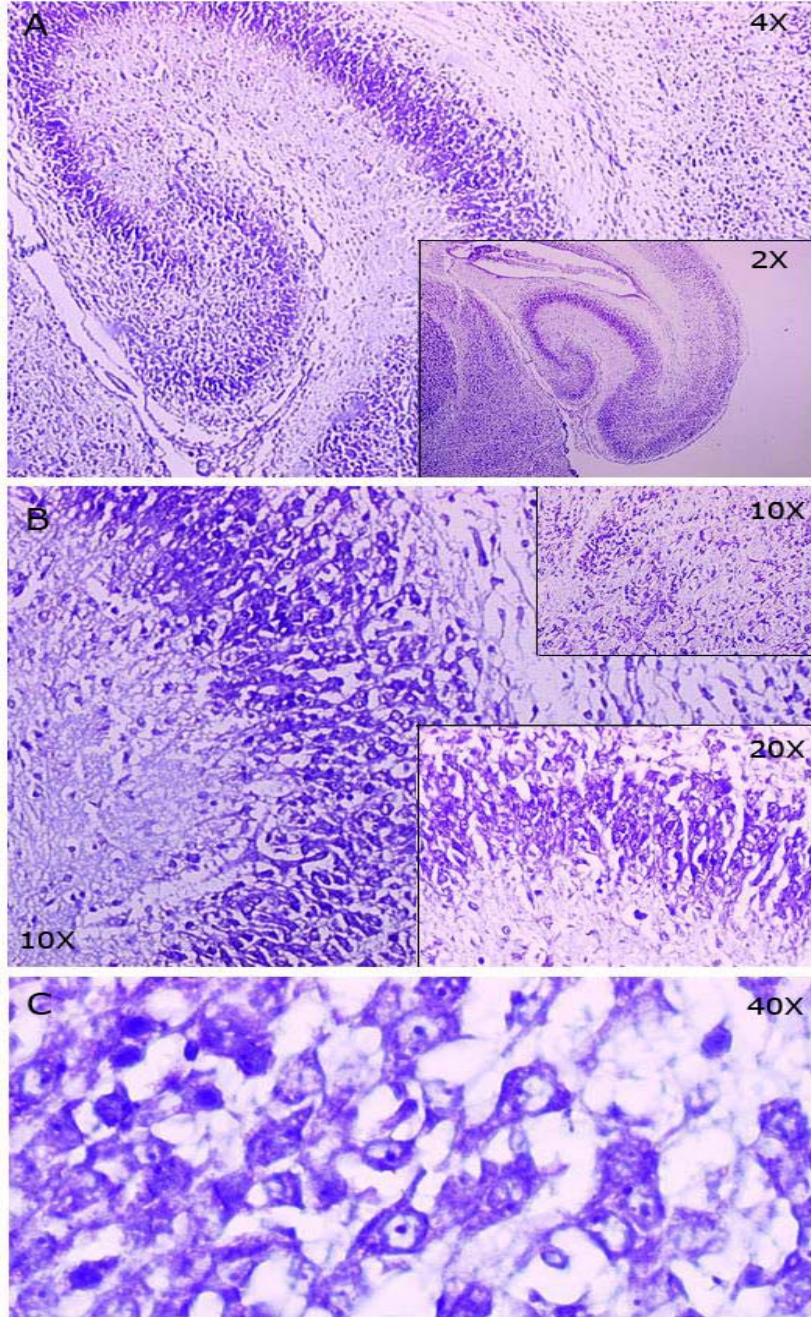
Postnatal 1 haftalıklardan (**Şekil 4.4.-Şekil 4.5.**) farklı olarak tüm tabaka kalınlıklarında kalınlaşma, belirgin biçimde nöron büyüklüğünde artma belirlendi (**Şekil 4.6., 4.7., 4.8.,4.9.**). Cinsiyetler arasında her hangi bir farklılık tespit edilemedi (**Şekil 4.6.–4.7./ Şekil 4.8–4.9. Karşılaştırma**)



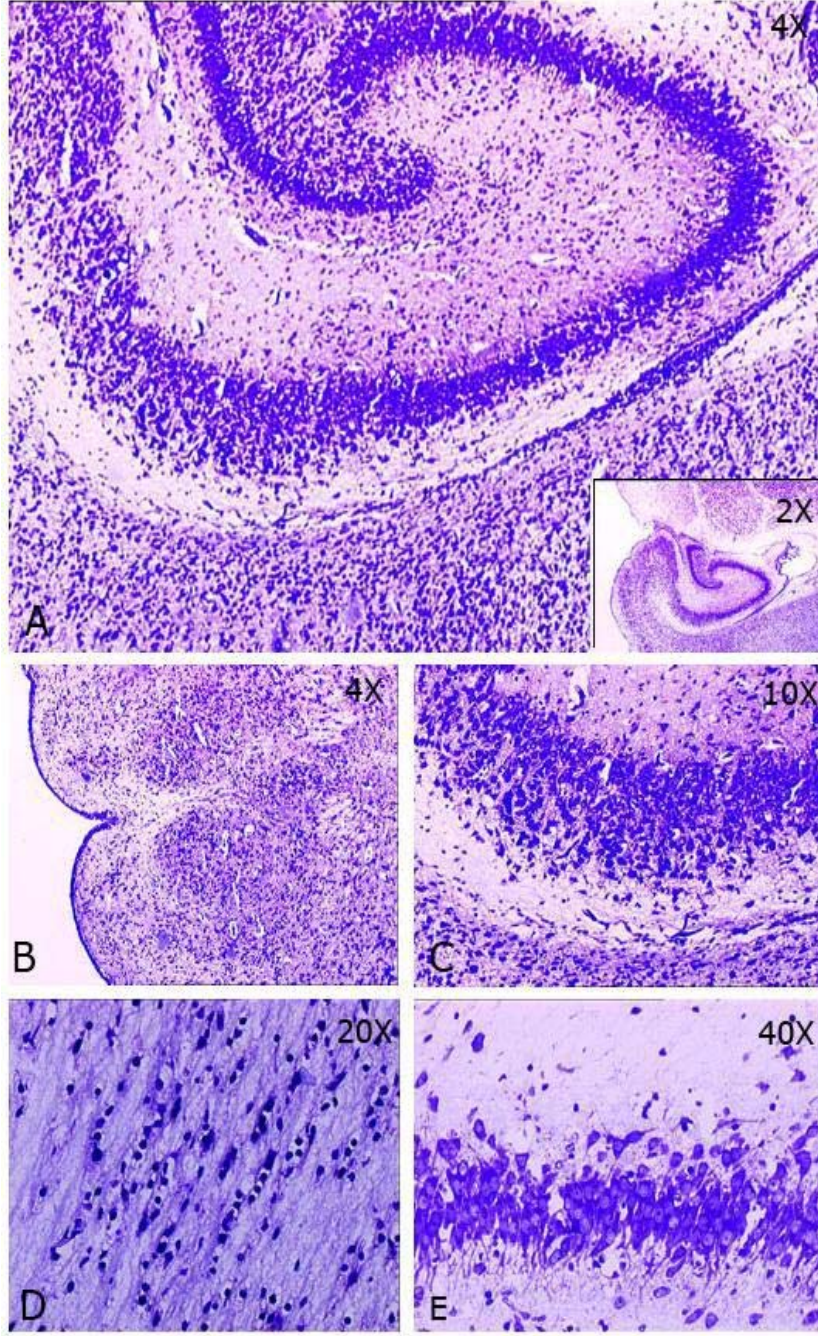
Şekil 4.1. İntrauterin 16. gündeki sıçanlara ait beyin kesitleri. (2x: 2’lik objektif, 4x: 4’lük objektif, 10x:10’luk objektif, 20x: 20’lik objektif, 40x: 40’lik objektifle çekilen fotoğraflar).



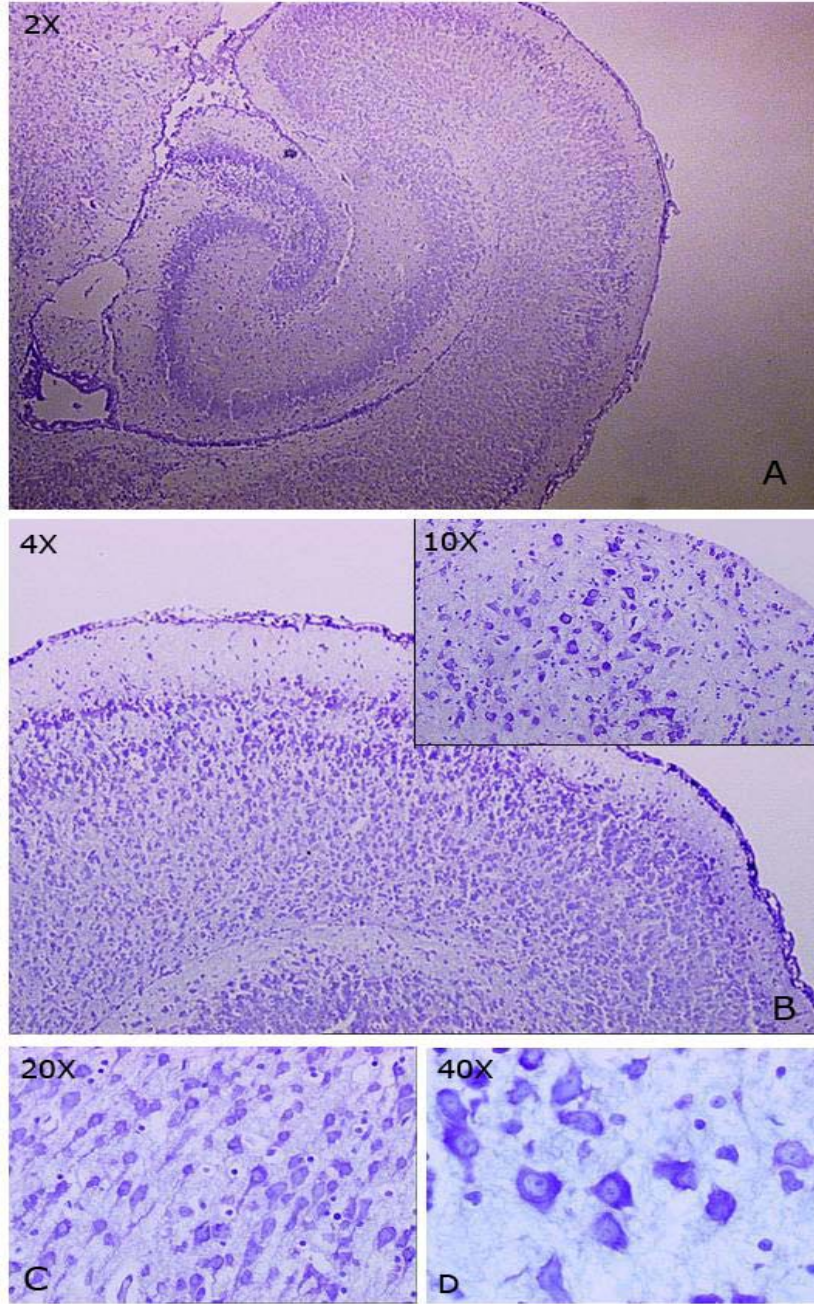
Şekil 4.2. İntrauterin 20. gündeki sıçanlara ait beyin kesitleri.



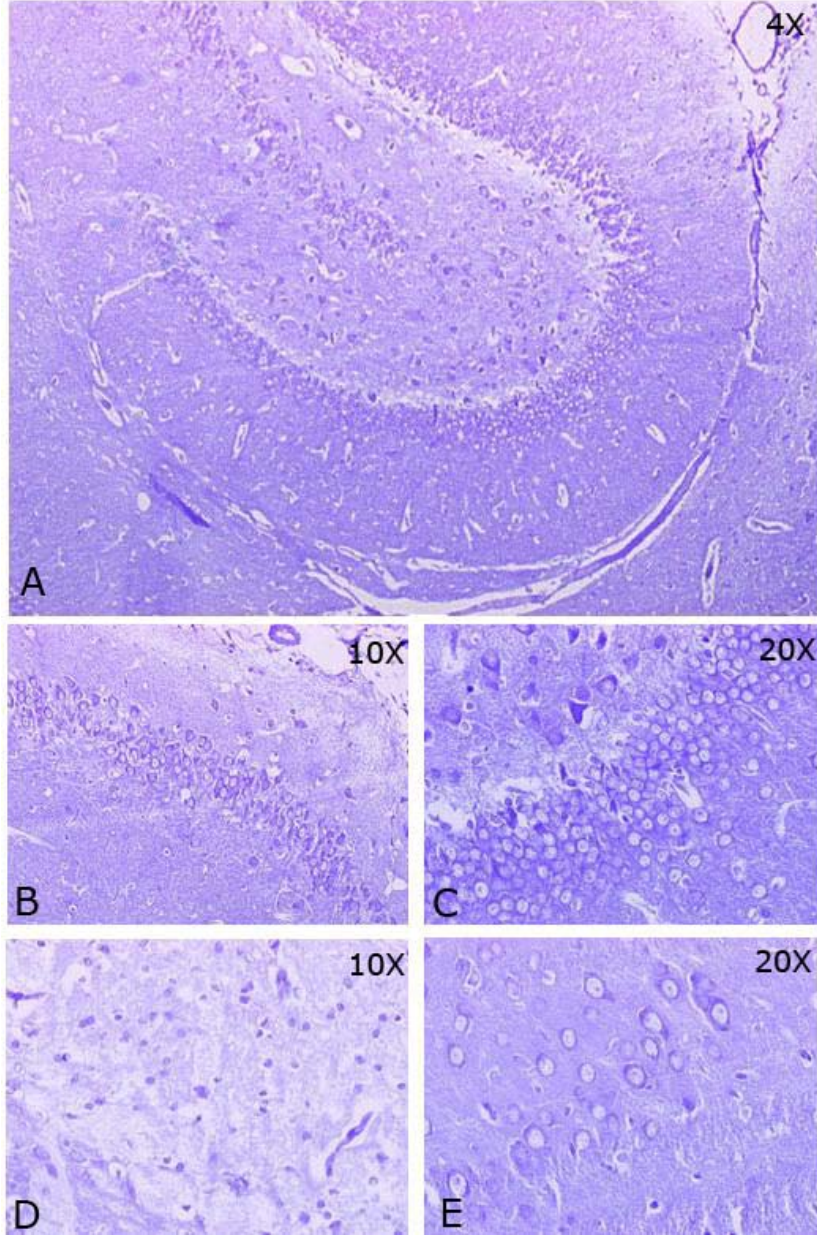
Şekil 4.3. Yenidoğan sıçanlara ait beyin kesitleri.



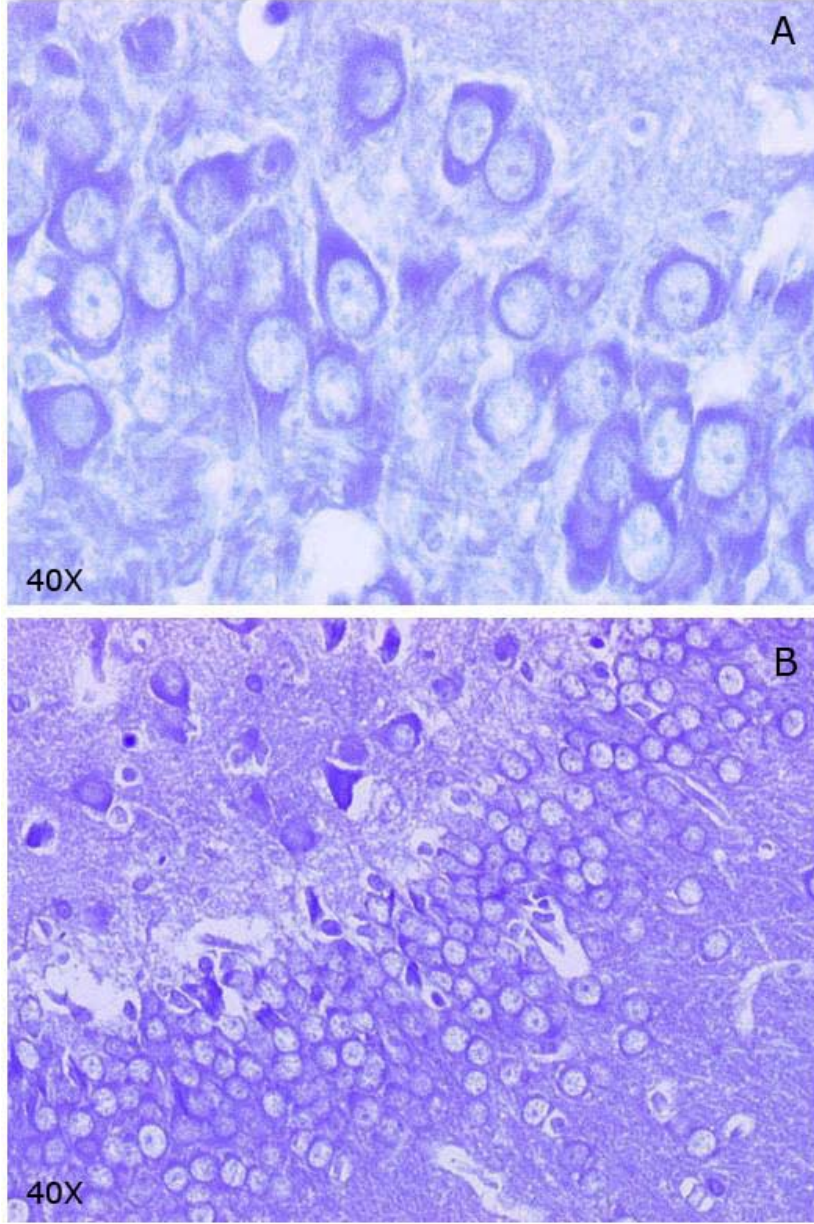
Şekil 4.4. 1 haftalık erkek sıçanlara ait beyin kesitleri.



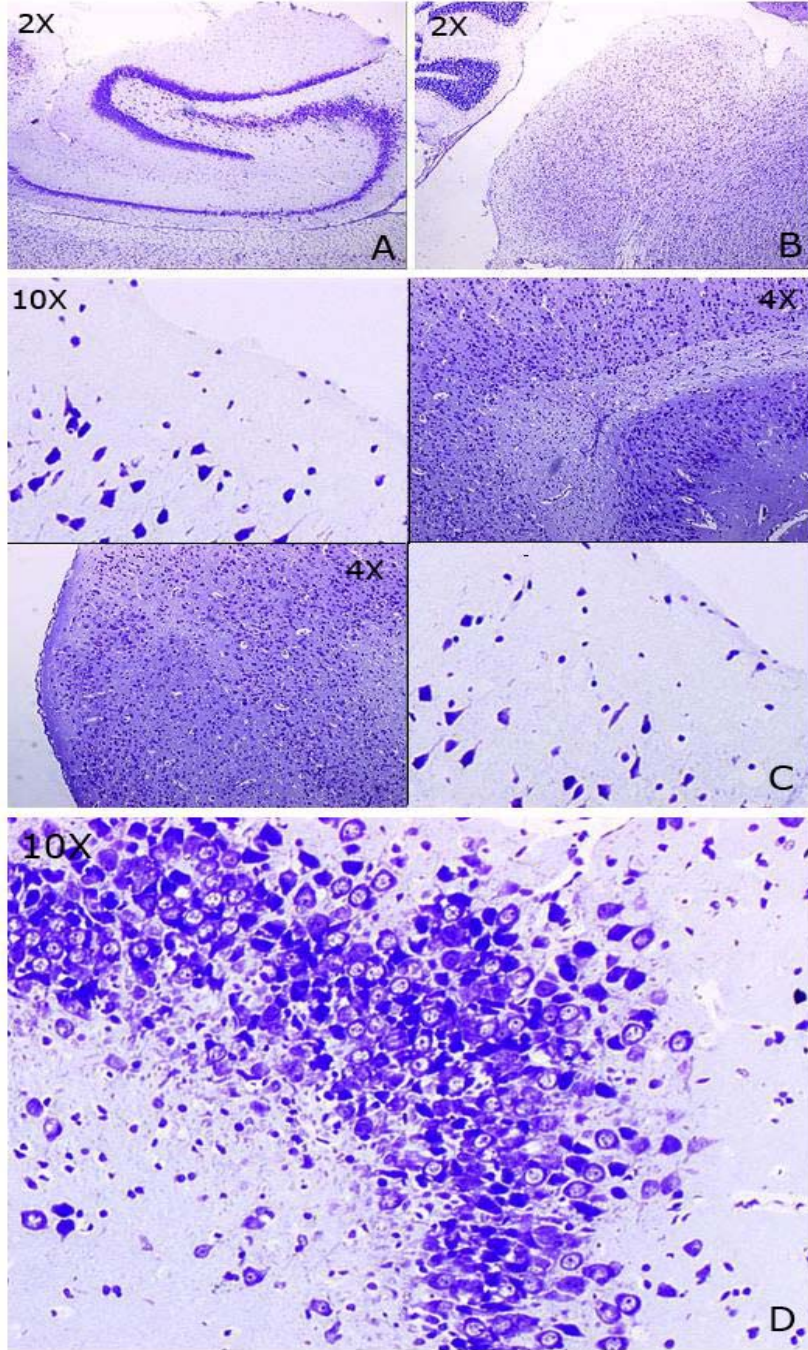
Şekil 4.5. 1 haftalık dişi sıçanlara ait beyin kesitleri.



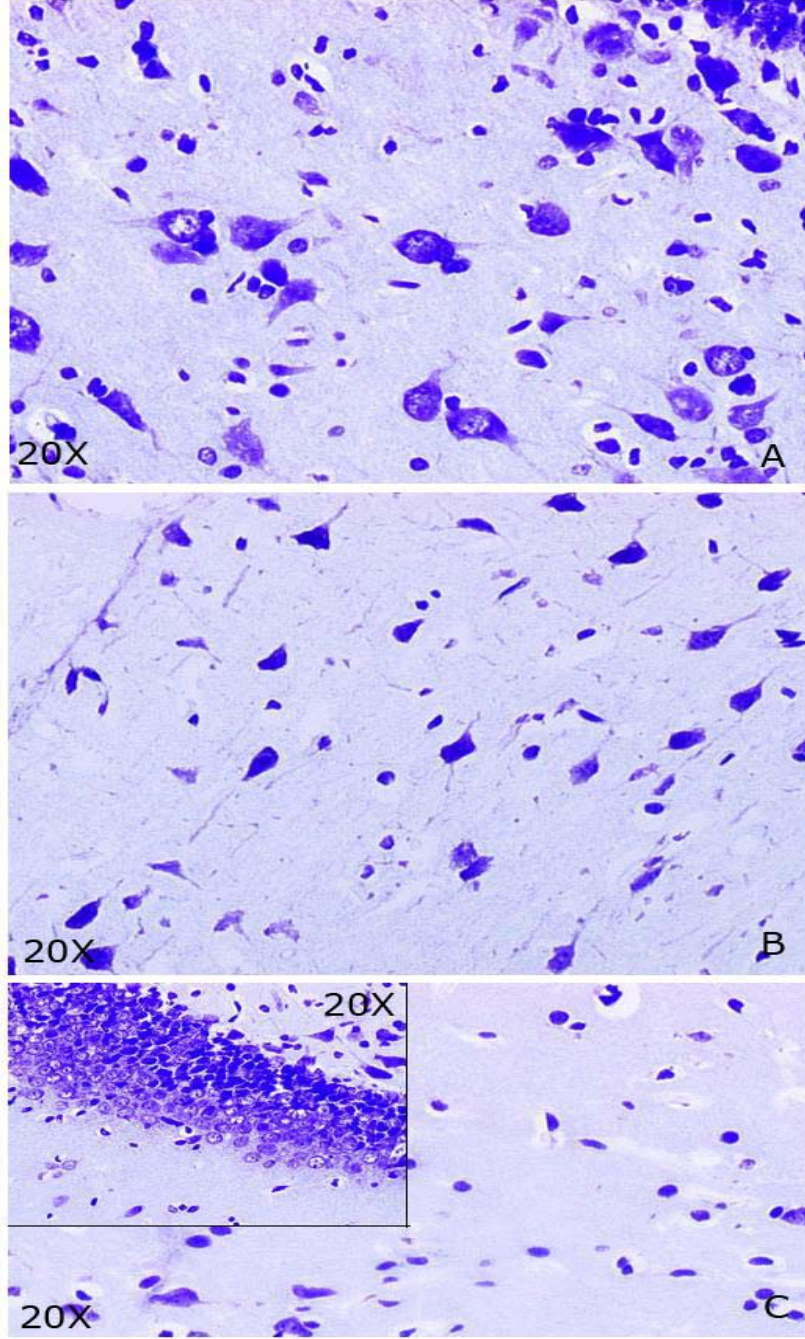
Şekil 4.6. 5 haftalık erkek sıçanlara ait beyin kesitleri.



Şekil 4.7. 5 haftalık erkek sıçanlara ait beyin kesitleri.



Şekil 4.8. 5 haftalık dişi sıçanlara ait beyin kesitleri.

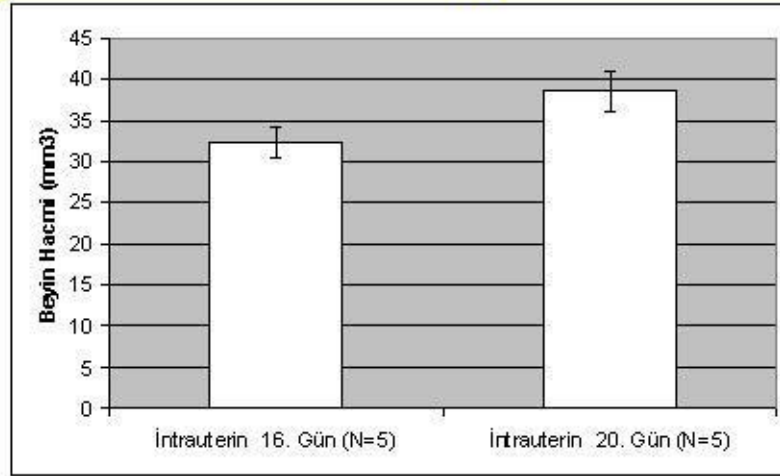


Şekil 4.9. 5 haftalık dişi sıçanlara ait beyin kesitleri.

4.2. Stereolojik Bulgular:

İntrauterin 16. günde ve intranuterin 20. günde sıçan beyinlerinin stereolojik olarak hesaplamalarında elde edilen ortalama hacim değerleri sırasıyla 32,4 ve 38,6 mm³'tür. İntrauterin 16. günde ile intranuterin 20. günde sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.10.).

	İntrauterin 16. Gün (N=5)	İntrauterin 20. Gün (N=5)
Beyin Hacmi (mm ³)	32,4	38,6
SEM	1,98	2,55
SD	4,4	5,7

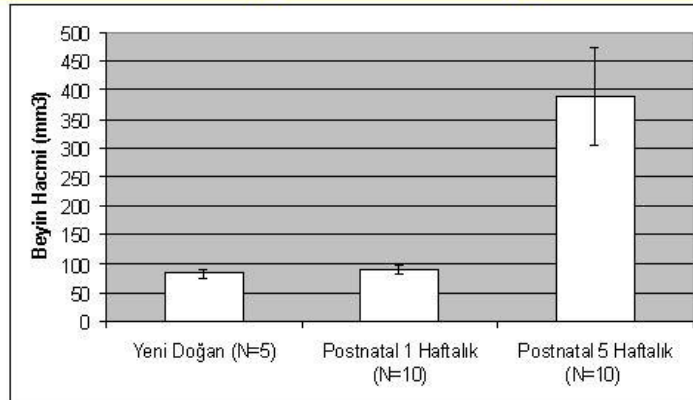


Paired Samples Statistics
İntrauterin 16. Gün-İntrauterin 20. Gün
Significant (2-Tailed):0.08
P>0.05
SEM: Standard Error Mean
SD: Standard Deviation

Şekil 4.10 İntrauterin 16. gün ile intranuterin 20. günde sıçanların beyin hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Yenidoğan, postnatal 1 haftalık ve postnatal 5 haftalık sıçan beyinlerinin stereolojik olarak hesaplamalarında elde edilen ortalama hacim değerleri sırasıyla 83,5, 90,4 ve 390 mm³ tür. Yenidoğan ile postnatal 1 haftalık sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yenidoğan ile postnatal 5 haftalık sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ve 1 haftalık ile postnatal 5 haftalık sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı olarak artmıştı. (Şekil 4.11.).

	Yeni Doğan (N=5)	Postnatal 1 Haftalık (N=10)	Postnatal 5 Haftalık (N=10)
Beyin Hacmi (mm ³)	83,5	90,4	390
SEM	3,42	3,41	37,23
SD	7,7	7,64	83,3



Paired Samples Statistics

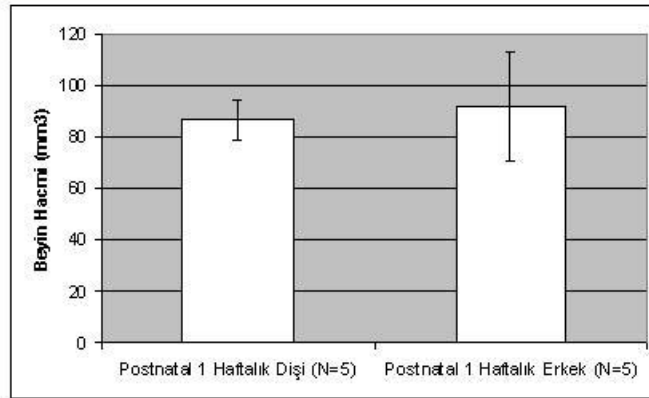
- Yeni Doğan- Postnatal 1 Haftalık
Significant (2-Tailed):0.2
P>0.05
- Yeni Doğan- Postnatal 5 Haftalık
Significant (2-Tailed):0.01
P<0.05
- Postnatal 1 Haftalık- Postnatal 5 Haftalık
Significant (2-Tailed):0.000
P<0.05

SEM: Standard Error Mean
SD: Standard Deviation

Şekil 4.11. Yenidoğan, postnatal 1 haftalık ve postnatal 5 haftalık sıçanların beyin hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Postnatal 1 haftalık dişi ve postnatal 1 haftalık erkek sıçan beyinlerinin stereolojik olarak hesaplamalarında elde edilen ortalama hacim değerleri sırasıyla 86,8 ve 92 mm³ tür. Postnatal 1 haftalık dişi ve postnatal 1 haftalık erkek sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamadı. (Şekil 4.12.).

	Postnatal 1 Haftalık Dişi (N=5)	Postnatal 1 Haftalık Erkek (N=5)
Beyin Hacmi (mm ³)	86,8	92
SEM	3,42	9,63
SD	7,6	21,5



Paired Samples Statistics

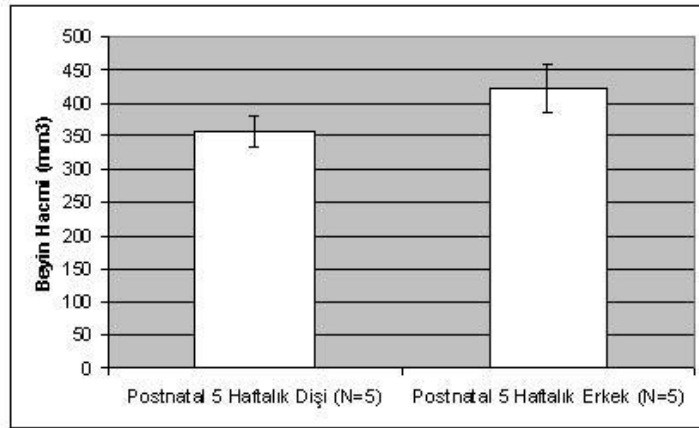
Postnatal 1 Haftalık Dişi - Postnatal 1 Haftalık Erkek
Significant (2-Tailed): 0.8
P > 0.05

SEM: Standard Error Mean
SD: Standard Deviation

Şekil 4.12. Postnatal 1 haftalık dişi ve erkek sıçanların beyin hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Postnatal 5 haftalık dişi ve postnatal 5 haftalık erkek sıçan beyinlerinin stereolojik olarak hesaplamalarında elde edilen ortalama hacim değerleri sırasıyla 358 ve 428 mm³ tür. Postnatal 5 haftalık dişi ve postnatal 5 haftalık erkek sıçan beyinlerinin Bağımsız Örnekler T Testine (Two tailed, $\alpha=0,05$) göre istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamadı. (Şekil 4.13.).

	Postnatal 5 Haftalık Dişi (N=5)	Postnatal 5 Haftalık Erkek (N=5)
Beyin Hacmi (mm ³)	358	422
SEM	24,14	37,23
SD	53,9	83,3

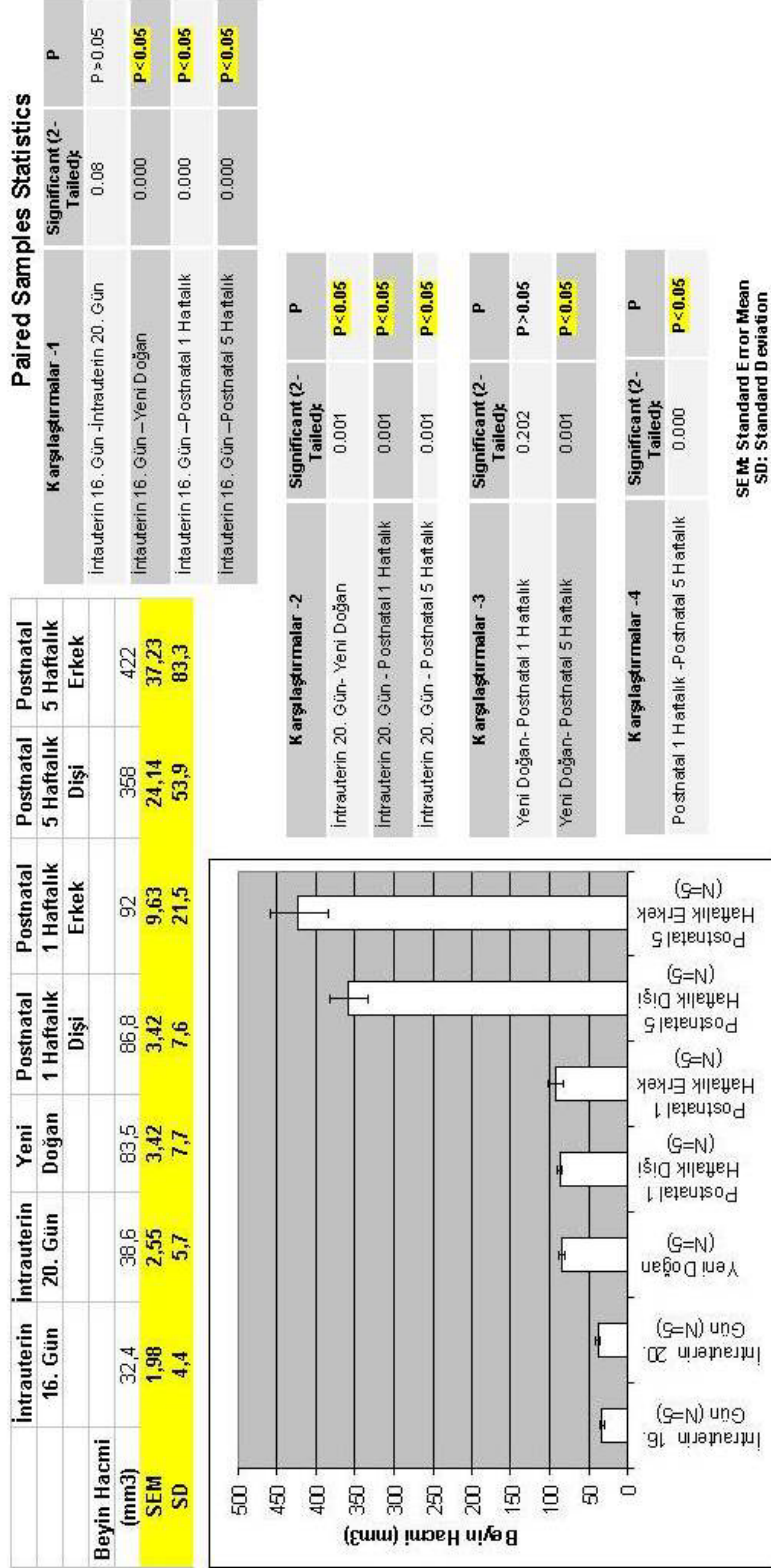


Paired Samples Statistics

Postnatal 5 Haftalık Dişi- Postnatal 5 Haftalık Erkek
Significant (2-Tailed):0.18
P>0.05

SEM: Standard Error Mean
SD: Standard Deviation

Şekil 4.13. Postnatal 5 haftalık dişi ve erkek sıçanların beyin hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.



Şekil 4.14. Tüm gruplardaki sıçanların beyin hacimlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Vertebralıların merkezi sinir sistemi, bilinen en karmaşık biyolojik yapıların başında gelir. Vertabralı canlıların gelişmişlik düzeyiyle ilişkili olarak, örneğin insanoğlunda, ne sayısı nede farklı fonksiyonel özellikleri henüz tam olarak bilinmeyen nöronlar, tanımlanmış veya henüz tamamlanamamış yüzlerce beyin bölgesi ve nihayetinde sıralanan bu yapıların birbiriyle bağlantıları akıl almaz bir organizasyonla karşı karşıya olduğumuzun en açık belirteçleridir.

Sinir sistemiyle ilişkili olarak diğer yapılan yüzbinlerce çalışma gibi bizim kurguladığımız bu çalışmamızda da “konunun anlaşılmasına” katkı sağlanması hedeflenmiş olup, çalışmamız ratlarda merkezi sinir sisteminin ışık mikroskopik düzeyde gelişiminin histolojik ve stereolojik metotlarla araştırılmasıyla sınırlıdır.

Bu bağlamda “konunun daha kolay anlaşılması amacıyla” tartışmamızın akışının aşağıda sıralanan şekliyle devam edeceğini önceden söylenmesinde yarar vardır. Bu sıra aşağıdaki gibidir;

- Sinir sisteminde nörolasyon

-Nörolasyonu etkileyen faktörler,

-Nöral tübün kapanmasıyla birlikte ortaya çıkan değişimler

-Matür cerebral korteks tabakalaşması

-Beyin gelişiminin volumetrik değerlendirmesi

Sinir sisteminde nörolasyon:

Yapılan çalışmalar, matür bir sinir sisteminin oluşumunun ta nörolasyonun ilk basamağından itibaren her bir hücre düzeyinde kontrol edildiğini göstermektedir ⁶⁴. Bilindiği üzere sinir sisteminin diğer sistemlerden farkı oldukça geniş ölçüde farklı fonksiyonel özelliklere sahip hücre topluluklarından oluşmasıdır. Her bir nöron

gelişimin farklı zamanında ve farklı bölgesinde hedef fenotipine adapte olmak için farklı yönde gelişim çizgisi göstermek ⁶⁵ suretiyle final organizasyonuna katkı sağlamaktadır.

Her bir vertebralı sinir sisteminde, sinir öncü hücreleri (neural precursor cells) başlangıçta nöroepitelyal epitelyum içinde uniform bir yapıya sahiptirler ^{66,67}. Gelişimin erken evrelerinde, nöral tüpü oluşturan hücre serileri multipotent özellikte hücreler olup, zaman içerisinde sözü edilen bu multipotent hücre serileri merkezi ve periferik sinir sisteminin major hücre popülasyonlarına dönüşürler ^{68,69}.

Genel itibariyle başlangıç nörogenezis süreci multipotent kök hücrelerin belli sinir hücre öncülerine (precursors) farklılaşması şeklinde basitçe özetlenebilir. Son bahsedilen süreç genel embriyoloji bilgileriyle uyumlu olup bilinen birkaç karmaşık aşamada gerçekleşmektedir.

Bu evrelerin her birinde bilinen veya henüz tam olarak anlaşılamamış birçok genetik ve buna bağlı olarak moleküler mekanizmalar mevcuttur.

Yukarda bahsedilen adımlardan ilki, nöroekdodermal hücreleri nöron oluşturmak üzere uzmanlaşmalarıdır ^{68,69}. Yukardaki cumledeki uzmanlaşmada kastedilen aslında gelecekte oluşturulacak tüm hücre serileri için ilgili hücrelerin hazırlık yapması olarak izah edilmektedir ⁷⁰. Bu hazırlık evresinin ardından, kendi kendine yenilenme özelliklerini kaybeden multipotent hücrelerden farklılaşan ata nöronlar (progenitor neural) ve bu nöronların sergiledikleri bölünmeler izlenmektedir ⁷⁰. Sözü edilen bu aşama sinir sisteminin oluşumunun kontrol edilmesi açısından oldukça önemlidir. Daha açık ifadeyle matur sinir sisteminde oluşacak olan nöron sayısı ve bu nöronların hangi gelişim çizgisinde devam edeceklerinin belirlendiği aşamadır ^{70,71}.

Nörogenezisin üçüncü aşamasında, ata nöronların (neural progenitor) farklı genlerinin exprese olmalarıyla farklılaşmayı uyardıkları dikkati çekmektedir ⁷². Değişik nöronlarda farklı genlerinin exprese olmasının ardından geçilen dördüncü evre artık geri dönüşümsüzlüğe karar verilen evre olarak nitelendirilmekte olup, bu aşamada hücre dizilerinin farklı hücre sikluslerine (zamanlama açısından) sahip oldukları gösterilmiştir ⁷³. Nörogenezisin 5. evresindeyse, artık söz konusu olan ata hücreler (progenitor neural) değil artık belli bir gelişim çizgisine yerleşmiş olan öncül nöronlar (neural precursor) ve bu nöronların ilgili pozisyonlarına göç etmeleri izlenmektedir ⁷⁴.

Gelinen sonuç evresinde ise ilgili farklı nöron tiplerinin nihayi pozisyonlarında maturasyonlarını tamamlamaları ve sahip olduğu fenotipik özelliklere uygun protein sentezlemeye başlamalarıyla ⁷⁵ karakterizedir.

—Nörolasyonu etkileyen faktörler:

Vertebralı sinir sistemini gelişiminde ata (progenitor) hücre sayılarını belirlenmesinin kritik basamaklardan en enemlisi olduğu tekrar hatırlatıldıktan sonra tartışmanın bu noktasında sözü edilen bu kritik basamakta etkili olan mekanizmaların irdelenmesinde yarar vardır.

Yapılan çalışmalarda, bir pronöral basic helix-loop-helix proteininin (bHLH) aktif bir biçimde bir kısım ata (progenitor) hücreleri spesifik öncü hücre (precursor) tiplerine dönüşmeye zorladığı gösterilmiştir⁷⁶. Progenitor hücre serilerinin belli precursor hücreler doğru yönlendirilmesine lateral inhibisyon adı verilmektedir ⁷⁷.

Gelişen merkezi sinir sistemimde ata (progenitor) hücre havuzunun düzenlenmesinde bir diğer önemli mekanizmanın ata (progenitor) hücrelerinin yaşam süreleri veya bir başka ifadeyle hayatta kalabilme becerilerinin belirlediği bildirilmektedir. Uzun zamandan beri, sinir sistemi gelişiminde önemli faktörlerin

başında programlanmış hücre ölümünün (apoptosis) önemi bilinmesine rağmen, ilgili eliminasyonda trofik faktörlerin yeri yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, gelişim esnasında nörotrofik faktörlerin spesifik nöron tiplerinin oluşmasına katkıda bulunması ^{78,79} yanında aynı faktörlerin belli bir eşik değerden sonra eliminasyonda da önemli rolleri olduğu belirtilmektedir. Yukarda bahsi geçen nörotrofik faktörlerden en iyi bilinenleri; brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophic factor-3 (NT-3) olarak belirtilmektedir ⁸⁰⁻⁸³.

PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) ise hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynamakla birlikte apoptozu engelleyici olduğundan hücrelerin uzun ömürlü olmasında etkili olduğu ⁸⁰⁻⁸³, fibroblast büyüme faktörünün, nöronların hayatta kalmasını sağlamakla birlikte nöritlerin büyümesini de uyardığı iddia edilmektedir ⁸⁰⁻⁸⁵.

Yukarda sıralanan faktörler dışında, merkezi sinir sisteminin gerek embriyolojik gelişimi gerekse büyüüp farklılaşmasında gonadal steroidlerin etkili olduğu, fetüs ve yenidoğan beyinleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ⁸⁶. Sözü edilen çalışmada bu dönemdeki nöron ve glia hücrelerinin testosteronu östrodiol ve 5 α -indirgenmiş androjene dönüştürebilecek enzimlere sahip oldukları gösterilmiş olup bu bileşikler hücre döngüsü içerisinde kullanıldığı ⁸⁶ öne sürülmektedir. Buna benzer olarak troid hormonlarının da MSS gelişimi üzerine etkisinden bahseden birçok çalışma mevcuttur. Kemirgenler üzerine yapılan çalışmalarda troid hormonlarının nöronal göç etme, büyüme, farklılaşma, sinaps oluşumu, miyelinasyon ve glial hücre çoğalması gibi kritik süreçlerde etkili olduğu gösterilmiştir ⁸⁷⁻⁹⁰. Son bahsedilenlere ilaveten, troid hormonlarının beyin gelişimi üzerine reseptörler aracılığıyla etki ettiğini ve bu reseptörlerin nöronlar, oligodendrosit ve astrositler tarafından üretildiğini göstermiştir

—nöral tübün kapanmasıyla birlikte ortaya çıkan değişimler:

Bilindiği üzere nöral tübün kapanmasıyla birlikte, beyin nöral tüp lümeninde dizili olan tek tabakalı hücre dizilerinden ibareretir. Sözü edilen bu lümen beynin ventriküler sisteminin taslağını oluşturmak dışında içinde yerleşen hücre dizileri (ventriküler zon-VZ) beynin merkezi sinir sisteminin, ya direkt veya indirekt biçimde, sadece parankimasına değil aynı zamanda destek hücrelerine de kaynaklık etmektedir ⁶⁴. Gelişmekte olan beyinde dört major ploriferatif populasyonun varlığı bildirilmekte olup bunlardan ilki ventriküler zonda gözlenen hücrelerdir ⁶⁸. Yapılan araştırmalarda yukarda sözü edilen bu hücre dizileri üzerinde gelişimin biraz daha geç evrelerinde ortaya çıkan hücre zonuna subventriküler zone (SVZ) hücre tipine ise subventriküler hücreler adı verilmektedir ⁶⁴. Diğer iki ploriferatif populasyon serisi ise beynin spesifik lokalizasyonlarına kaynaklık edecek seriye ait hücre dizileri olup, bunlardan ilki serebellumun granüler tabakasının oluşumuna, diğeri ise dental gyrusun subhilar bölgesine kaynaklık etmektedir⁹³. Yapılan araştırmalarda, gelişme periyodunun sonunda, sözü edilen bu ploriferatif populasyon hücreleri adult beyninin tüm hücrelerine kaynaklık etmektedir (Periferden beyne göç eden küçük bir hücre topluluğu hariç).

Bu dört ana hücre tipinde ploriferasyonun düzenlenmesinde en etkili faktörün veya başka bir ifadeyle öncelikli faktörün doğru sayıdaki hücre sayısının yani olması gerektiği kadar hücrenin oluşturulmasıdır ⁶⁴.

Ventriküler zonun temel hücresel organizasyon biçimi, ilk olarak tarif edildiğinde ⁹⁴ bu konuyu anlaşılması yönünde büyük ilerlemeler için önemli bir anahtar olmuştur. Sözü edilen bu çalışmalarda ventriküler yüzeye komşu bu zonda oldukça yoğun mitotik figürler rastlanması ilgili yapının “bir germinal merkez” olduğunun açık bir delili olarak kabul edildi. Yukarda sözü edilenler dışında hücrelerin ilgili zonun daha

üst bölgelerine göç ederek postmitotik nöroblastlara dönüştükleri, bu nöroblastlarında merkezi sinir sisteminin çeşitli tipteki noronlarına trasforme oldukları ön görüldü ^{64,94}

En son bahsedilen öngörülere ilave olarak ventriküler zonun geri kalan hücrelerinin gelişimin sonraki aşamalarında bir spongioblast sinsityumu (syncytium of “spongioblasts) oluşturmak suretiyle merkezi sinir sisteminin destek hücrelerine (glial cells) dönüşebilecekleri iddia edildi ^{64,94}.

Ventriküler zondaki hücrelerin sinir sistemi destek hücrelerine dönüşüp dönüşmedikleriyle ilişkili tartışmalar uzun yıllar boyunca devam etti. Cıvcı ve domuz nöral tüplerinde yapılan embriyolarında çalışmalarda, ventriküler zondaki hücrelerin çekirdeklerinin (nuclei of the cells) büyüklük ve görünüşleri dikkate alındığında bir birlerinden farklı oldukları belirlendi ^{64,95-97}. F. Sauer yaptığı çalışmasında önceden iddia edilenin aksine bir spongioblast sinsityumunun (syncytium of “spongioblasts) olmadığını aksine ilgili hücrelerin belirgin plazma membranına sahip olduklarını ve bu hücrelerin her birinin prizmatik şekilde olmaları dışında (columnar in shape) hem ventriküler hemde pial yüzeye bağlantılara sahip olduklarını gösterdi ^{64, 95-97}. F. Sauer yaptığı çalışmasını yorumlarken ventriküler zondaki hücreler bir mitotik bölünmenin ardından ikinci bir mitotik bölünmenin G1 evresindeyken ventriküler zondan uzaklaşmaya başladığını, ventriküler zonun dış tafafına ulaştıklarında S evresinde olan hücreler, tekrar ventriküler yüzeye doğru göç ettiklerini belirledi. Geri döndüklerinde artık G2 evresinde olan bu hücrelerin burada bölünmelerini tamamladıklarını gösterdi. Sözü edilen bu göç biçimiyle ilgili olarak önemli bulgu, işaretlenmiş hücre çekirdeklerinde zaman uyumlu olarak 3H-thymidine salgısı izlenerek elde edilmiştir ⁹⁵⁻⁹⁷. Nükleer göç embriyoloji literatüründe “interkinetic nuclear migration” olarak adlandırılmakta olup tüm prizmatik (columnar) ve yalacı çok katlı prizmatik

(pseudostratified columnar) epitellerde görülmesi konuyu bir başka açıdan teyit etmektedir ^{98, 99}.

Ventriküler zon gelişimi ile ilgili olarak beynin değişik bölgelerinde ve değişik türlerde hafif farklılıklar içermesi türler arası farklılık (coefficient of variation) veya aynı türdeki değişik fonksiyonel bölgelerin oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Türler ve farklı beyin bölgeleri arasında daha dikkati çekici orandaki farklılıklar esas itibariyle ikinci ploriferasyon zonunda (second proliferative zone -SVZ) gözlenmektedir. Zaten türlerin merkezi sinir sistemi filogenetiği (phylogenetical) üzerine en çarpıcı spekülasyonlar ikinci ploriferasyon zonundaki farklılıklar üzerinden sürdürülmektedir ⁹⁹⁻¹⁰¹. Arhiokorteks olarak sınıflandırılan (archicortical) hipokampusun büyük bir bölümünü içine alan parçası (CA1, CA2 ve CA3) ventriküler zondan köken alırken ¹⁰² neokorteks (neocortex) olarak adlandırılan beyin bölgesi ikinci ploriferasyon zonunundan (second proliferative zone -SVZ) kaynaklanmaktadır ¹⁰²⁻¹⁰³.

Birinci ve ikinci ploriferasyon zonları arasındaki muhtemel zamanlama farklılığı, yani önce birinci zondaki aktivite sonucunda cerebral korteks tabakalarının oluşumunu tamamlamakta ardından ikinci ploriferasyon zonundaki aktiviteyle ilgili yapıların ortaya çıktığı iddia edilmektedir ^{102, 103}. Yaptığımız çalışmanın histolojik bulguları yukarda sözü edilen bilgiler doğruluyor nitelikteydi. Her ne kadar bu iki zamanlamanın büyük bir oranla bir biriyle örtüştüğü bilinmesine rağmen intaruterin 16 günlük embriyolarda hipokampal bölgenin bilinen organizasyona sahip olmadığı, intrauterin 20 günlüklerde yapının biraz daha organize olduğu, yeni doğan gruptaysa hipokampal bölgenin tam olarak organize olduğu açık biçimde belirlendi.

İkinci ploriferasyon zonda (SVZ) yerleşik hücreler neokortekse (neocortex) göç etmek suretiyle ara nöron (interneuron) olarak adlandırılan yapıları, striatal (striatum)

nöron öncülerini meydana getirir ¹⁰⁴. İkinci ploriferasyon zonda (SVZ) yerleşik hücrelerin bir diğer önemli özelliği ise bu hücrelerin ventiküler yüzeye yapışma sürekliliği göstermeleri nede göçleri ve hücre döngülerinin eş zamanlı olmalarından kaynaklanmaktadır ¹⁰⁵. Bu özellikleri onların glia hücre oluşumuna katılmaları açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır ¹⁰⁶. Glia hücrelerinin ikinci ploriferasyon zonundan (SVZ) kaynaklandığı bu tabaka hücrelerinin nöron gelişiminin ardından glia hücrelerine kaynaklık ettiği bilgisi bizim çalışmamızın bulgularıyla örtüşmekteydi. Çalışmamızın histolojik bulgular, gelişimin (süre) ilerlemesiyle birlikte, özellikle intrauterin 20. gün ile yeni doğan periyodu arasınada glia hücre popülasyonunda belirgin artma, daha sonraki periyotlarda ise ilgili hücrelerin büyüklüğündeki değişimi gösterdi.

Ventriküler zonda sözü edilen hücre bölünme sürecinin (cell cycle) değişik göç aşamalarında gerçekleştiriliyor olmasının gelişimsel açıdan önemi büyüktür. Yapılan çalışmalarda, neokortikal (neocortex) tabakda bulunan veya köken itibariyle ventriküler zondan göç eden her bir ventriküler zon hücresi için bu süre yaklaşık 6 gündür. Örneğin hücre bölünme sürecinin (cell cycle) rat embriyolarında embriyolojik 11. günde (E11) de başlamakta ve yaklaşık olarak bir siklus 8 saat sürmektedir. Siklus içerisinde G1 fazı 3, S fazı 3 ve G2 +Mitoz evresi 2 saat sürmektedir ¹⁰⁷. Hücrenin kendini toparlaması içinse 10 saatlik bir zamana ihtiyaç vardır ¹⁰⁷. Yani bir hücrenin bölünmeye başlaması ve neokortekse göçü için gerekli süre yukarda belirtilen zaman dilimleri dahilinde 2.5 hücre döngüsü (cell cycles) sürecinde yani embriyonik 16 günde (E16) neokorteksete ilk nöronlara rastlanır ¹⁰⁸. Yaptığımız çalışmada intaruterin 16 günlük embriyo beyinlerinde neokortikal nöronlar açık biçimde belirlendi.

Ventriküler zonda sözü edilen hücre bölünme süresi türden türe değişim göstermekte, örneğin maymunlarda neokorteksi oluşturmak için yaklaşık 28 hücre

siklusu ¹⁰⁹, insanlardaysa yaklaşık bu sürenin 120 gün olduğu ifade edilmektedir ki bu süre 34–35 sıklusa denk gelmektedir ¹¹⁰.

Bu konuyla ilişkili olarak ratlarda neokorteksin tamamen oluşunu için gerekli sürenin 11 hücre siklusuna denk geldiği yani ¹¹⁰ ilk döngünün yaklaşık E 11. günde başladığı ¹⁰⁹, bilindiğine göre ilk nöronların yaklaşık E 16. günde görülmesi yanında, neokorteksin gelişimin postnatal dönemine kadar devam ettiğini söylemek olasıdır. Daha açık ifadeyle bir siklusun süresinin 18 saat olduğu bilgisinden hareketle 11 siklusun toplam 189 saat süreceği hesap edilebilir. 198 saat ise yaklaşık 8 güne denk gelmekte olup E11. Günden E19. güne kadar sürecin tamamlandığını ⁶⁴ söylememiz uygundur.

—Matür cerebral korteks tabakalaşmış:

Matür cerebral korteksin tabakalaşmış nöronal dokunun tabakalaşmış dokular için mükemmel bir örneğidir. Bilindiği üzere memeli neokorteksi (neocortex) birbirlerinden nöronal morfoloji ve sözü edilen bu nöronların yoğunluğu esas alınarak altı farklı tabakadan oluşmuştur. Bu tabakalar klasik histoloji kaynaklarında dıştan içe doğru, moleküler tabaka (I.), dış granüler tabaka (II.), piramidal tabaka (III.), iç granüler tabaka (IV.), gangliyonik tabaka (V.), ve multiform tabaka (VI) olarak adlandırılmaktadır ²⁴⁻³⁰.

1.Tabaka (Layer I.) rölatif olarak oldukça az nöron içeren ve pial yüzeye en yakın tabakadır ²⁶⁻²⁹. Sözü edilen nöronların horizontal hücreler olduğu tabakanın büyük kısmını alt tabakalardaki piramidal nöron dendritleri, stellat hücre ve Martinotti nöronlarının aksonlarının işgal ettiği bilinmektedir ^{27,28}.

Yaptığımız çalışmada ratlarda sözü edilen bu tabakanın intrauterin 16. günden (E16) itibaren belirginleştiği ve gelişimin ilerleyen aşamalarında, (intrauterin 20. gün,

yenidoğan, 1 haftalık, 5 haftalık) söz konusu tabaka kalınlığının oldukça az miktarda kalınlaşma yönünde değişim olduğu belirlenmiştir.

Dış granüler tabaka olarak adlandırılan II. Tabaka, küçük piramidal nöronlar ve stellat (granüler) nöronlar bulunduğu klasik literatür bilgisidir ²⁸⁻³⁰ Sözü edilen bu hücrelerin bir birine yakın konumlandığı bilinmektedir ^{25,26}.

Yaptığımız çalışmada gelişim seyri içerisinde II. Tabaka nöronlarını E 16. günde oldukça bir birine yakın konumlandığını gelişimin ilerleyen aşamalarında ilgili tabaka kalınlığının artmasıyla birlikte nöron yoğunluğunun rölatif olarak azaldığını söylememiz mümkündür. Sözü edilen bu değişim yani tabaka kalınlığındaki artış E 16 ve E 20 günlük gruplar arasında belirgin değilsede, intauterin gruplar ile yeni doğan grubu arasında oldukça belirginleşmekte, II. tabaka kalınlaşmasındaki ikinci artışı ise 1 haftalık ve 5 haftalık rat beyinlerinde histolojik kesitlerde kolaylıkla fark edilmektedir. E 16 ve E 20 ile yenidoğan grupları arasındaki tabaka kalınlaşmasındaki artış hem yeni nöron oluşumu hemde komşu tabakalardan gelen akson ve dendritlerin ilgili bölgede yoğunlaşmasıyla izah edilebilir. Postnatal yaşamın ileri aşamalarında (5. hafta) yeni nöron oluşumu söz konusu olmayacağından tabaka kalınlaşması yapı içerisinde yerleşen akson ve dendritler dışında öğrenmeye bağlı sinaptik oluşumların artmasıyla izah edilebilir. Bu konuda zaten 5. Tabakadaki piramidal nöronların apikal dendritleri ile assenden fibriller arasında çok sayıda sinapsın yer aldığı ve zaman içerisinde bu oluşumların arttığı bilinmektedir ²⁷⁻²⁹.

Piramidal tabaka olarak adlandırılan III. Tabaka orta çapta piramidal hücreler ve 2 tabakaya yakın yerleşmiş küçük piramidal nöronlar bulunur yanında horizontal ve vertikal konumdaki fuziform nöronların varlığı bilinmektedir ²⁴⁻³⁰.

Yaptığımız değerlendirmede, ilgili tabakada bulunan nöronların gelişiminin postnatal aşamasından sonra özellikle yenidoğan aşamasından 1. haftaya geçiş evresinde nöron büyüklüklerindeki değişimle kendini gösterdi. 5. hafta deneklerine ait belirgin özellikse tipik veziküler çekirdekli hücre gövdelerinin ortaya çıkmasıydı.

III. tabakanın ardından çekirdekleri yoğun biçimde yerleşim gösteren iç granüler tabaka gelişimin E 16. gününden itibaren tüm gruplarda ayrı bir tabaka olarak rahatlıkla gözlendi. Bu tabakayla ilişkili olarak gelişim ilerledikçe dış granüler tabakadakine benzer bir gelişim çizgisi belirlendi.

Gangliyonik tabaka (IV.) özellikle 5 haftada yapı içerisinde büyük ve veziküler çekirdekli pramidal hücreler oldukça yogundu. Gelişimin 1. haftası ile 5. haftası arasında ilgili nöron büyüklüklerindeki artış belirgin olmasına karşın, gelişimin E16-E20 ve yeni doğan evrelerinde nöronların büyüklüklerinden ziyade birim alandaki sayılarının artışı dikkat çekiciydi.

Yaptığımız çalışmada deney, kurgusu dahilinde, yeni doğan evresinden itibaren (yenidoğan 1 ve 5 haftalık denekler) ilgili grupları dişi ve erkek bireyler olarak ayrı ayrı incelenmesine karşın histolojik değerlendirmelerimizde cinsiyete bağlı bir farklılık belirlenmedi.

—Beyin gelişiminin volumetrik değerlendirmesi:

Çalışmamızın bir diğer parametresi ilgili grupların beyin gelişimlerinin volumetrik açıdan değerlendirilmesiydi. Günümüzde volumetrik çalışmalarda birçok farklı yöntem kullanılmakta olup bunların bir birlerine üstünlükleri tartışılan sıcak konular arasındadır. Sözü edilen bu tartışmalar aslında insanoğlunun gerçeği anlamaya ve merak etmeye başlaması ile yaşıttır. İnsanlık tarihi özetle merak eden insanın, karşılaştığı problemleri çözmeye ve yaşadığı evreni anlamaya çalışmasıdır denilebilir.

İnsanoğlunun bir diğer vaz geçilemez üstünlüğü ise ortaya çıkan problemlerini çözerken yaşadığı çağın donanımına uygun yöntem ve çözüm biçimleri geliştirmesi yanında bu çözümleri sonraki nesillere aktarabilme becerisinden kaynaklanmaktadır. Çözüm olarak önerilen bilimsel yaklaşımlar ilk önerildiklerinde bir dirençle karşılaşmalarına rağmen kısa süre içerisinde kabullenilmiş ve bu kabullenişin ardından daha iyisi veya daha doğrusunun geliştirilmesine geçilmiştir. Bizler bu gün geline noktaı aslında, yapılan yanlışlar ve bu yanlışların fark edilmesine (bu cümle sadece pozitif bilimsel gelişmelerle ilgili olup sosyal bilimlerle ilgili bir yargı içermemektedir) borçluyuz. 20-21. asrın temel özelliğı bilimsel alanda ki takip edilesi oldukça zor olan devrimlerin ardı ardına ortaya çıkmasıdır. Sözü edilen bu bilimsel değışimlerin konumuzla alakalı kısmı bilimsel çalışmalarda morfometrik analizlerdir. Yaklaşık 10–15 yıldır biyolojik yapıları morfometrik biçimde değerlendirmede karşımıza “stereolojik metotlar” olarak adlandırılan yeni yaklaşımlar bulunmaktadır ^{50–51, 56, 111–112}.

Bu bağlamda cevap verilmesi gereken; stereoloji nedir ve araştırmacıya ne gibi avantajlar sağlamaktadır sorusudur. Stereoloji nedir sorusunun literatürdeki cevabı “üç boyutlu örneklerin (biyolojik yapılar, metalurjik örnekler vb.) iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak, onların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili yorumlar yapılmasını sağlayan bilim dalının adıdır” şeklinde özetlenmektedir ^{51, 111–115}.

Bu bağlamda “ilgilenilen biyolojik bir yapı stereolojik metotlarla analiz edildiğinde, ortaya çıkan sonuçlarla ilgili her hangi bir tereddüdün olması, metodun doğası gereğı mümkün olamayacağı” iddia edilmektedir ^{54, 57, 58, 116}.

Bu iddiali yaklaşımın neye dayandığına bakılacak olunursa; öncelikle yaklaşımın katı kurallarla belirlenmiş ve “sistemati rastgele örnekleme” olarak adlandırılan bir örnekleme biçimini kullanılmasından ve yapıyı değerlendirirken

matematiksel doğruluğu ispatlanmış formullerden yararlanmasından kaynaklanmaktadır^{55, 60, 117}. Konunun anlaşılması açısından bir de aynı soru tersten sorulacak olunursa; “stereoloji metrik değerlerle ilgilenirken hangi yaklaşımları kullanmayarak diğer yaklaşımlara üstünlük sağlar?” sorusunun cevabı olarak; ilgilendiği objeye objenin sahip olup olmadığı kesinlik kazanmamış hiçbir atıfta bulunmamasıyla, objenin gerçekte sahip olduğu metrik her hangi bir özelliği göz ardı etmemesiyle, aynı şartlarda dünyanın neresinde olursa olsun aynı sonuçları elde edemeyen yaklaşımları güvenilir bulmamasıyla ve son olarak ilgilendiği objenin tüm bileşenlerine eşit mesafede bulunmayan yaklaşımlardan kaçınmasıyla üstünlük sağladığını ifade etmemiz yerinde olacaktır^{55, 60, 117}.

Morfometrik çalışmalarda, bir organın veya organ bileşeninin hacmi, bir yapıdaki değişik bileşenlerin hacimleri ve bu bileşenlerin birbirlerine veya yapının tamamına göre hacim payları (oranları) sıklıkla kullanılan önemli parametreler olarak araştırmacıların karşısına çıkar¹¹⁸. İlgilenilen ve hacmi hesaplanmak istenen yapı, sözgelimi karaciğer, akciğer veya dalak gibi çevresindeki diğer organ veya yapılardan izole edilebilecek makroskopik bir yapılanmaya sahipse, bunun hacmi hesaplanmak yerine doğrudan ölçülebilir¹¹⁸. Bu gibi durumlarda sık kullanılan bir yöntem, yapıyı içi su ile doldurulmuş dereceli bir silindir içine atarak, artan su miktarını ölçmektir¹¹⁸. İlgilenilen organ akciğer gibi doğal iç boşluklar (kaviteler) içeriyorsa, böyle yapılarda sıvı yer değiştirme yöntemini uygulamak için, organın boşluklarının girişleri (örneğin akciğerlerde primer bronşlar) su geçirmeyecek bir biçimde tıkandıktan sonra hacim ölçümü yapılmalıdır¹¹⁸. Aksi takdirde, organın boşluklarına su dolması sonucu, hacim gerçek hacimden daha küçük olarak ölçülebilir^{50, 54}.

Fakat çoğu zaman ilgilendiğimiz yapılar, çevrelerindeki bileşenlerden izole edilemezler. Örneğin, omuriliğin gri maddesi, beyin çekirdekleri, dalaktaki beyaz pulpa, kemik iliği, akciğer kesecikleri gibi yapılar, çevrelerindeki diğer yapılarla girift bir ilişki içerisindeyler ve böyle yapıları izole ederek doğrudan bir hacim ölçümü yapılması çoğu kez olanaksızdır ¹¹⁸. Bu durumda, Cavalieri prensibi olarak bilinen ve ilk kez İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından XVII. yüzyılda ortaya konmuş olan prensip uygulanabilir. Cavalieri prensibi, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur ^{50,56}.

Yukarda sözü edilen metot yardımıyla yapılan hacim ölçümlerinde sırasıyla; intaruterin 16. günlükler 32,4 mm³-SEM:1,98, intrauterin 20 günlüklerde 38,6 mm³-SEM:2,55, yenidoğanlarda 83,5 mm³-SEM:3,42, postnatal 1 haftalıklarda 90,4 mm³-SEM:3,41 ve son olarak postnatal 5 haftalıklarda 390 mm³-SEM:37,23 değerleri bulundu. Değerler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise, hacimsel açıdan ne intrauterin gruplar arasında (E 16-E 20) ne de postnatal ilk iki grup (yeni doğan ve 1 haftalıklar) karşılaştırmalarında farklılık tespit edildi (p>0.05). Farklılık tespit edilemeyen diğer parametremiz ise 1 haftalık dişi- erkek gruplarıyla 5 haftalık dişi erkek gruplarıydı (p>0.05). Yukarda sıralanan gruplar dışında yapılan karşılaştırmalar oldukça anlamlıydı. İstatistiksel sonuçlar göz ardı edilerek elde edilen hacim sonuçlarına bakıldığında beyin hacim değerlerindeki ilk sıçramanın intaruterin son grup ile yeni doğan periyonu arasında gerçekleştiği (yaklaşık %400), ikinci belirgin büyümenin 1 haftalıklardan 5 haftalıklara geçiş periyodunda gerçekleştiği (yaklaşık %400) görülecektir. Diğer periyotların birinden bir sonrakine geçişlerin her birinde artış kaydedilmesine karşın dramatik büyümeler yukarıda sıralanan periyotlar arasında gerçekleşmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında sıçan beyinlerinin postnatal

dönemde yenidoğan sıçanların beyinlerinin henüz gelişmediği fakat üçüncü haftanın sonunda gelişimin hızlı bir şekilde arttığı gözlenlenmiştir ^{119, 120}. Biz çalışmamızda, bu bu büyük artışı, sterelolojik olarak elde ettiğimiz güvenilir veriler ve histolojik olarak hücrelerde meydana gelen artış ve hücre boyutlarındaki artış ile ispatladık. Çalışmamızda elde ettiğimiz hem histolojik hem de stereolojik veriler bundan sonra yapılacak histolojik hemde morfolojik çalışmalar için önemli bir kaynak oluşturabilir.

6. KAYNAKÇA

1. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Tercüme: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara. Palme Yayıncılık, 2005; 85–113.
2. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Tercüme: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara. Palme Yayıncılık, 2005; 3–31.
3. Sırmalı ŞA. Genel Embriyoloji Ders Notları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2003.
4. Özkaral A. Genel Embriyoloji Ders Notları. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
5. Yüncü M. Genel Embriyoloji Ders Notları. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
6. Ünal B. Genel Embriyoloji Ders Notları. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
7. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Pennsylvania, Elsevier Science, 2003; 15–41.
8. Larsen WJ. Sherman LS. Potter SS. Scott WJ. Human Embryology. 3 rd Edition. Churchill Livingstone, 2001; 3–575.
9. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Tercüme: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara. Palme Yayıncılık, 2005; 31–51.
10. Ünal B. Genel Embriyoloji Ders Notları (The Developing Human Clinically Oriented Embryology by Moore'dan resimler modifiye edildi). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
11. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Pennsylvania. Elsevier Science, 2003; 59–76.

12. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Pennsylvania. Elsevier Science, 2003; 77–98.
13. Moore KL, Persaud TVN. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects Saunders. 2002; 37–61.
14. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. Clinical Neuroembryology-Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Germany. Springer Science, 2006; 145–185.
15. Dere F. Nöroanatomy-Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. Adana. Adana Nobel Tıp Kitap Evi, 2000; 1–14.
16. Petorak P. İnsan Embriyolojisinin Ana Hatları. İstanbul. Yenilik Basımevi, 1980; 180–193.
17. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Tercüme: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara. Palme Yayıncılık, 2005; 423–470.
18. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Pennsylvania. Elsevier Science, 2003; 427–462.
19. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. Clinical Neuroembryology-Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Germany. Springer Science. 2006; 229–308.
20. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. Clinical Neuroembryology-Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Germany. Springer Science, 2006; 1–40.
21. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. Clinical Neuroembryology-Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Germany. Springer Science, 2006; 429–504.

22. Moore KL, Persaud TVN. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects Saunders. 2002; 343–371.
23. Donkelaar HJT, Lammens M, Hori A. Clinical Neuroembryology-Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Germany. Springer Science, 2006; 309–344.
24. Ross Mh, Pawlina W, Kaye GI. Histology A Text and Atlas. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 282–324.
25. Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 170–210.
26. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas, 11 edition. McGraw-Hill Medical, 2005.
27. Ünal B. Genel Histoloji Ders Notları. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
28. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology, 2nd Edition. Pennsylvania. WB Saunders Company, 2001; 183–217.
29. Kierszenbaum LA. Histology and Cell Biology. Tercüme: Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Ankara. Palme Yayıncılık, 2006; 199–225.
30. Stevens A, Lowe J. Human Histology, 3th Edition. Spain. CV Mosby, 2005; 85–107.
31. Young B, Lowe LS, Stevens A, John W, Heath. W. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas, 5 Edition. Churchill Livingstone, 2006.
32. Kuhnel W. Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy, 4 Edition. Thieme Medical Publishers, 2003.

33. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas. Tercüme: Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006; 161–191.
34. Cireli E. Genel Histoloji. İzmir. Ege Üniversitesi Basımevi, 1999; 275–310.
35. Eroschenko PV. di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. Tercüme: Demir R. di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. Ankara. Palme Yayıncılık, 2001; 89–107.
36. Arıncı K, Elhan A. Anatomi–2.cilt. Ankara. Güneş Kitabevi, 2001; 212–352.
37. James D. Neuroanatomy. United States of America. Williams & Wilkins, 1995; 1–20.
38. Kurt A. Bölüm 16. Gökmen F.G. Sistematiik Anatomi. İzmir. İzmir Güven Kitabevi, 2003; 725–743.
39. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara. Metu Pres, 2002; 248–282.
40. Stephen G. Clinical Neuroanatomy Made Ridiculously Simple. USA. Medmaster Inc, 2002; 5–20.
41. Dere F. Nöroanatomi- Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı. Adana. Adana Nobel Tıp Kitap Evi, 2000; 101–148.
42. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara. Metu Pres, 2002; 179–206.
43. Arı İ. Bölüm 24. Gökmen F.G. Sistematiik Anatomi. İzmir. İzmir Güven Kitabevi, 2003; 703–704.
44. Ouellette H, Tetreault P. Clinicaly Radyology Made Ridiculously Simple. United States Of America. Medmaster Inc Miami, 2002; 96.
45. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara. Metu Pres, 2002; 78–89.
46. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara. Metu Pres, 2002; 67–78.

47. Sindel M. Bölüm 28. Gökmen F.G. Sistematiik Anatomi. İzmir. İzmir Güven Kitabevi, 2003; 751–780.
48. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara. Metu Pres, 2002; 33–49.
49. Cankur Ş. Bölüm 18: Gökmen F.G. Sistematiik Anatomi. İzmir. İzmir Güven Kitabevi, 2003; 629–645.
50. Howard CV. Reed MG. Unbiased Stereology: Three dimensional measurement in microscopy. U.K. Bios Scientific Publishers, 1998.
51. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. J. Microscopy, 1984 May; 134 (2): 127–136.
52. Russ JC, Dehoff RT. Practical Stereology. New York. Published by Plenum Press, 1999: 1–4.
53. West MJ. The new stereological tools: Disector, Fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS, 1988, 96; 857–881.
54. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey. Lung. Cell. Mol. Physiol. 1990, 2, 148–156.
55. Cruz-Orive LM. Stereology of single objects. J. Microscopy, 1997, 186 2, 93–107.
56. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. J. Microscopy, 1987, 147 3: 229–263.
57. West M.J. New stereological methods for counting neurons. Neurobiology of Ageing; 1993; 14; 275–285.
58. West MJ. Advances in the study of age-related neuron loss. Seminars in Neuroscience, 1994; 6; 403–411.

59. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, West MJ. Some new, simple, and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 1988, 96, 379–394.
60. Mayhew TM, Gundersen HJG. 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*, 1996, 188:1–15.
61. Royet JP. Stereology: a method for analyzing images. *Prog Neurobiol.* 1991; 37 5: 74–433.
62. Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology—reconsidered. *J Microsc.* 1999 Mar; 193 Pt(3); 199–211.
63. Garcia-Finana M, Cruz-Orive LM, Mackay CE, Pakkenberg B, Roberts N. Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *Neuroimage.* 2003 Feb;18 2: 505–16.
64. Nowakowski S, Hayes L. Cell Proliferation in the Developing Mammalian Brain in Rao MS, Jacobson M. *Developmental Neurobiology*; Fourth Edition. New York. Plenum Publishers, 2005; 21–41.
65. Bayer SA. Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: A correlated volumetric and 3H-thymidineautoradiographic study. *Exp. Brain. Res.* 1982; 46: 315–323.
66. Chenn A, Zhang YA, Chang BT, McConnell SK. Intrinsic polarity of mammalian neuroepithelial cells. *Mol. Cell Neurosci.* 1998; 11: 183–193.
67. Corbin JG, Nery S, Fishell G. Telencephalic cells take a tangent: Non-radial migration in the mammalian forebrain. *Nat. Neurosci.* 2001: 1177–1182.

68. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci*, 2002. 22: 629–634.
69. Anderson S.A, Kaznowski CE, Horn C, Rubenstein JL, McConnell SK. Distinct origins of neocortical projection neurons and interneurons in vivo. *Cereb. Cortex*, 2002, 12: 702–709.
70. Frantz GD, McConnell SK. Restriction of late cerebral cortical progenitors to an upper-layer fate. *Neuron*, 1996, 17: 55–61.
71. Ingraham HW, Rising C, Goderie L, Temple S. Multipotent stem cells from the mouse basal forebrain contribute GABAergic neurons and oligodendrocytes to the cerebral cortex during embryogenesis. *J. Neurosci*. 2001, 21: 8854–8862.
72. Ishibashi M, Moriyoshi K, Sasai Y, Shiota K, Nakanishi S and Kageyama R. Persistent expression of helix-loop-helix factor Hes-1 prevents mammalian neural differentiation in the central nervous system. *EMBO J*. 1994, 1: 1799–1805.
73. Nieto M, Schuurmans C, Britz O, and Guillemot F. Neural bhlh genes control the neuronal versus glial fate decision in cortical progenitors. *Neuron*, 2001, 29: 401–413.
74. Altman J and Bayer SA. Vertical compartmentation and cellular transformations in the germinal matrices of the embryonic rat cerebral cortex. *J. Exp. Neurol*. 1990, 107: 23–35.
75. Adams RJ. Metaphase spindles rotate in the neuroepithelium of rat cerebral cortex. *J. Neurosci*. 1996, 16: 7610–7618.
76. Bronner-Fraser M. and Fraser SE. Cell lineage analysis reveals multipotency of some avian neural crest cells. *Nature*, 1988, 335: 161–164.

77. Fode C, Gradwohl G, Morin X, Dierich A, LeMeur M, Goridis C. The bHLH protein Neurogenin 2 is a determination factor for epibranchial placode-derived sensory neurons. *Neuron*, 1998, 20: 483–494.
78. Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Annu Rev. Neurosci*, 1996; 19: 463–89.
79. Tseng EE, Brock MV, Lange MS, Blue ME, Troncoso JC, Kwon CC, Lowenstein CJ, Johnston MV, Baumgartner WA. Neuronal nitric oxide synthase inhibition reduces neuronal apoptosis after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 1997 Dec; 64 6: 1639–47.
80. Mattson MP. Cellular signaling mechanisms common to the development and degeneration of neuroarchitecture. A review. *Mech Ageing Dev*. 1989 Nov; 50 2: 103–57.
81. Creuzet C, Loeb J, Barbin G. Fibroblast growth factors stimulate protein tyrosine phosphorylation and mitogen-activated protein kinase activity in primary cultures of hippocampal neurons. *J Neurochem*. 1995 Apr; 64 4: 1541–7.
82. Gao WQ, Zheng JL, Karihaloo M. Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) act at later stages of cerebellar granule cell differentiation. *J Neurosci*. 1995 Apr; 15 4: 2656–67.
83. Vicario-Abejon C, Cunningham MG, McKay RD. Cerebellar precursors transplanted to the neonatal dentate gyrus express features characteristic of hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1995 Oct; 15 10: 6351–63.
84. Vicario-Abejon C, Johe KK, Hazel TG, Collazo D, McKay RD. Functions of basic fibroblast growth factor and neurotrophins in the differentiation of hippocampal neurons. *Neuron*. 1995 Jul; 15 1: 105–14.

85. Komuro H, Rakic P. Orchestration of neuronal migration by activity of ion channels, neurotransmitter receptors, and intracellular Ca²⁺ fluctuations. *J. Neurobiol.* 1998; 110–130.
86. Martini L, Melcangi RC, Maggi R. Androgen and progesterone metabolism in the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 47: 195–205.
87. Legrand J. Effects of thyroid hormones on central nervous system development. In Yanai J. *Neurobehavioral Teratology*. Amsterdam: Elsevier, 1984; 331–363.
88. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocrine Reviews*, 1997; 18: 462–475.
89. Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid* 2003; 13: 1039–1056.
90. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitamins and Hormones*, 2005; 71: 95–122.
91. Mellstrom B, Naranjo JR, Santos A et al. Independent expression of the alpha and beta c-erbA genes in developing rat brain. *Molecular Endocrinology* 1991; 5: 1339–1350.
92. Bradley DJ, Towle HC, Young WS. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *Journal of Neuroscience* 1992; 12: 2288–2302.
93. Bixby S, Kruger G, Mosher J, Joseph N, and Morrison S. Cellintrinsic differences between stem cells from different regions of the peripheral nervous system regulate the generation of neural diversity. *Neuron*, 2002, 35: 643–656.
94. His W. Address upon the development of the brain. *Trans. Roy. Acad. Med. Ireland*, 1897, 15: 1–21.

95. Sauer FC. Mitosis in the neural tube. *J. Comp. Neurol.* 1935; 62: 377–405.
96. Sauer FC. The interkinetic migration of embryonic epithelial nuclei, *J. Morphol.* 1936, 60: 1–11.
97. Sauer FC. Some factors in the morphogenesis of vertebrate embryonic epithelia, *J. Morphol.* 1937, 61: 563–579.
98. Sidman RL, Miale IL and Feder N. Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone: An autoradiographic study of histogenesis in the nervous system. *Exp. Neurol.* 1959; 1: 322–333.
99. Hayes NL and Nowakowski RS. Exploiting the dynamics of S-phase tracers in developing brain: Interkinetic nuclear migration for cells entering versus leaving the S-phase. *Dev. Neurosci.* 2000; 22: 44–55.
100. Letinic K. and Rakic P. Telencephalic origin of human thalamic GABAergic neurons. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 931–936.
101. Lois C. and Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 1994; 264: 1145–1148.
102. Nowakowski RS and Rakic P. The site of origin and route and rate of migration of neurons to the hippocampal region of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1981; 196: 129–154.
103. Takahashi T, Nowakowski RS and Caviness VS. The cell cycle of the pseudostratified ventricular epithelium of the embryonic murine cerebral wall. *J. Neurosci.* 1995; 15: 6046–6057.
104. Corbin JG, Nery S and Fishell G. Telencephalic cells take a tangent: Non-radial migration in the mammalian forebrain. *Nat. Neurosci.* 2001; 4 Suppl: 1177–1182.

105. Anderson SA, Kaznowski CE, Horn C, Rubenstein JL and McConnell SK. Distinct origins of neocortical projection neurons and interneurons in vivo. *Cereb. Cortex*, 2002; 12: 702–709.
106. Garcia-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H, Lim DA and Alvarez- Buylla A. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: In search of the stem cells. *J. Neurobiol.* 1998; 36: 234–248.
107. Takahashi T, Nowakowski RS, and Caviness VS. The leaving or Q fraction of the murine cerebral proliferative epithelium: A general model of neocortical neuronogenesis. *J. Neurosci.* 1996, 16: 6183–6196.
108. Takahashi T, Nowakowski RS, and Caviness VS. Early ontogeny of the secondary proliferative population of the embryonic murine cerebral wall. *J. Neurosci.* 1995, 15: 6058–6068.
109. Kornack DR and Rakic P. Changes in cell-cycle kinetics during the development and evolution of primate neocortex. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 1242–1246.
110. Caviness V, Takahashi T, and Nowakowski R. Numbers, time and neocortical neuronogenesis: A general developmental and evolutionary model. *Trends Neurosci.* 1995, 18: 379–383.
111. Gundersen, H.J.G. Stereology of arbitrary particles. *J. Microscopy*, 1986; 143 1, 3–45.
112. Gundersen HJG. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary particles: The edge effect. *J. Microscopy*, 1977; 111: 219–223.
113. Gundersen HJG. Stereology: The fast lane between neuroanatomy and brain function or still only a tightrope? *Acta Neurologica Scandinavica*, 1992; 137, 8–13.

114. Mayhew TM. Review article: The new stereological methods for interpreting functional morphology from slices of cells and organs. *Experimental Physiology*, 1991; 76: 639–665.
115. Mayhew TM. A Review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J. Neurocytology*, 1992; 21, 313–328.
116. Oorschot DE. Are you using neuronal densities, synaptic densities or neurochemical densities as your definitive data? There is a better way to go. *Progress in Neurobiology*, 1994; 44, 233–274.
117. Mayhew TM. Invited Review: Adaptive remodelling of intestinal epithelium assessed using stereology: correlation of single cell and whole organ data with nutrient transport. *Histol Histopathol*, 1996; 11, 729–741.
118. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S, “Toplam Hacim, Hacim Yoğunluğu ve Hacim Oranlarının Hesaplanmasında Kullanılan Bir Stereolojik Yöntem: Cavalieri Prensibi”. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 22 Ek/supp, 2002; 7–14.
119. Dobbing J, Sands J. Maternal nutrition and neurological development. In: Jilek L, Trojan S. *Ontogenesis of the Brain*. Prague, Universita Karlova 1974; Vol 2, 167–172.
120. Dobbing J. Undernutrition and the developing brain: The relevance of animal models to the human problem. *Am J Dis Child* 1970; 120: 411.