

TÜRKİYE VE DÜNYADA ANATOMİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Mehmet SELÇUK

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Anatomi

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet SELÇUK

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Anatomi

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Mehmet SELÇUK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-52-9

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

A Journey into Anatomical and Physiological Depth Through Sleep.....	1
<i>Mustafa TAŞTAN</i>	
Structural Anatomy of the Shoulder	46
<i>Ömer Can KIZILAY</i>	
Splen (Lien) Anatomisi, Embriyolojisi ve Konjenital Anomalileri	65
<i>Mehmet SELÇUK</i>	
Epifiz Bezine Bütüncül Bir Bakış	88
<i>Emre UĞUZ, Tufan ULÇAY</i>	
Underrepresented Bones in Anatomy Education Accessory, Variant, and Developmental Skeletal Elements Beyond Standard Textbooks	113
<i>Ömer Can KIZILAY</i>	
Gizemli Bir Organın Anatomisi: Timus.....	131
<i>Ruken ÖNCÜ, Tufan ULÇAY</i>	
Anatomi Eğitiminde Latince Terminolojinin Kökeni, Önemi ve Güncel Kullanımı	147
<i>Mehtap ERDOĞAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

A JOURNEY INTO ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL DEPTH THROUGH SLEEP

Mustafa TAŞTAN¹

1. INTRODUCTION

Sleep and wakefulness constitute a cyclical state that is intrinsically involuntary and must be continuous throughout the life of living organisms (Zhuang et al., 2005). Sleep, characterized by the relative absence of sustained wakefulness but indispensable for the health and well-being of the individual, functions as the primary activity of infancy and represents a metabolically active body state (Motamedi- Fakhr et al., 2014; Carley & Farabi, 2016).

Following a period of prolonged sleep deprivation, symptoms such as paranoid hallucinations, personality disorders, apprehension, and a state of delirium may manifest. During the Ancient Greek period, sleep was equated with death, and it was believed that Hypnos (the god of sleep) and Thanatos (the god of death) were twin brothers. Both were identified as the sons of Nyx, who was revered as the deity of the night (McNab, 2005). Sleep, a state that has historically sparked curiosity and remains enveloped in mysteries, involves bodily changes whose mechanisms have been the subject of research for years, yet its full complexity remains elusive to date. The need for sleep is an irrefutable biological necessity. Driven by this fundamental requirement, research efforts continue to focus on understanding

¹ Assist. Prof. Dr., Cappadocia University, School of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Nevşehir, Turkey, ORCID: 0000-0002-1465-3681.

the sleep and wakefulness states, revealing the underlying patterns, causes, and mechanisms, often centered on specific brain activations (Carley & Farabi 2016; Schneider, 2017,). Although often traditionally conceptualized as a passive body state, sleep is, in reality, an active physiological process involving significant energy expenditure (Blumberg et al., 2020). Physiologically, the brain is characterized by three distinct states: wakefulness, rapid eye movement (REM), and non-rapid eye movement sleep (NREM) (Schneider, 2017). REM sleep was first identified by Aserinsky and Kleitman in 1953 (Aserinsky & Kleitman, 1953; Siegel, 2005). REM is characterized by dreams and repetitive rapid eye movements, whereas NREM is a lighter stage that constitutes the majority of sleep and lacks rapid eye movements (Siegel, 2005; McNamara et al., 2010). REM sleep is alternatively termed active sleep, while NREM sleep is referred to as quiet sleep. Just as changes occur in various physiological functions, disorders can also be observed in sleep (Carskadon & Dement, 2005).

In individuals exhibiting a sound sleep pattern, sleep initiates with NREM—one of the two sleep phases characterized by a reciprocal relationship. Deep NREM sleep (NREM III) is typically observed within 80–100 minutes after sleep onset, just prior to the commencement of the first REM episode. NREM and REM phases subsequently alternate in a cycle recurring approximately every ninety minutes (Carskadon & Dement, 2005; Algin et al., 2016). During sleep, NREM occurs when the REM drive is attenuated, and conversely, REM occurs when the NREM drive is reduced. NREM sleep, which follows the state of wakefulness, comprises three distinct stages: Period I, Period II, and Period III. NREM Period III is predominantly observed in geriatric and newborn individuals. NREM Periods I and II collectively account for approximately half of total sleep, though the functions of these stages remain an area of no consensus.

NREM III, conversely, is alternatively referred to as the deep sleep period associated with the alleviation of physical fatigue. NREM I is characterized by high-frequency, low-amplitude EEG activity, while NREM III exhibits high-amplitude, low-frequency EEG activity. NREM II, however, is distinguished by the observation of EEG sleep spindles (Pagel & Parnes, 2001; Algin et al., 2016). REM sleep is often likened to wakefulness because its EEG activity is characterized by low amplitude and high frequency (Purves et al., 2001). On average, the first REM sleep episode commences approximately 90 minutes after sleep onset. Since this cyclical pattern is conserved across every night of sleep, the process typically repeats 4–6 times. On average, the overall sleep process consists of these cyclical stages with approximate percentage distributions of: REM (30%), NREM I (2.5%), NREM II (45%), and NREM III (20–25%). The initial REM period is the shortest sleep segment of the night, lasting an average of 5–15 minutes. Primarily, NREM sleep dominates the first half of the night, while REM sleep becomes more prevalent in the subsequent half. If the sleeping individual wakes up at the conclusion of one of these cycles, aligned with the day's accumulated fatigue, the probability of waking in a fully restored and rested manner is significantly high (Pagel & Parnes, 2001; Algin et al., 2016). For an individual maintaining a healthy lifestyle, the continuous maintenance of this sleep cycle, which is contingent upon numerous factors, constitutes an essential fundamental principle. Accordingly, this chapter has narrated and elucidated the physiological changes occurring in the human body and the anatomical structures functional for the sleep-wakefulness state, which continues to be the subject of ongoing research.

2. WHAT IS ELECTROENCEPHALOGRAM (EEG)?

The impetus provided by the psychiatrist Hans Berger, who lived in the 19th–20th centuries, to understand the complex mechanisms of brain function led directly to the development of the electroencephalogram (EEG) (Gloor, 1969; Read & Innis, 2017). The Electroencephalogram (EEG) is based on the principle of quantitatively recording the complex functional electrical activity generated in the brain using electrodes placed on the scalp (Dhivya & Nithya, 2018; Chen et al., 2019). Viewed differently, the EEG method records the electrical signals generated by neurosynaptic connections—signals corresponding to physical, cognitive, and instinctive activities and events (Dement & Kleitman, 1957; Platt & Riedel, 2011; Michel & He, 2019). This process utilizes a standardized set of EEG electrodes, typically ranging from 10 to 20 in number. The EEG method is internationally recognized and plays a major role in revealing findings often undetected by modern imaging methods, particularly when clinicians face diagnostic difficulties. Furthermore, for detailed data processing, clinicians can customize the number of electrodes as needed (Dhivya & Nithya, 2018; Chen et al., 2019). The results obtained from EEG, which is frequently employed in neurological sleep units to measure brain activations during sleep, yield vital information regarding bodily function while simultaneously holding significant promise for the field of neuroscience (Motamedi-Fakhr et al., 2014). Activation within a single nerve cell can be recorded using microelectrodes placed in its vicinity. However, recording data from an individual neuron at a site relatively distant from structures like the scalp presents a considerable challenge. EEG data are generated when the summation of electrical activity, originating from synchronously active neuron clusters involved in the same duty and function, is perceived by scalp electrodes.

The synchronous activity occurring across these neurons is crucial for elucidating the physiology and underlying mechanisms of the nervous system (Binnie & Prior, 1994).

2.1. Alteration in Electroencephalogram (EEG) Data and Their Clinical Interpretations

A neuron communicates with another neuron via electrical impulses. Pertaining to EEG generation, pyramidal cells located in the cortex receive synaptic input onto their dendrites via corticocortical and thalamocortical nerve pathways. Synaptic transmission is mediated by the interaction between neurotransmitters released from the presynaptic terminal and the receptors located in the postsynaptic membrane. These neurotransmitters and their corresponding receptors can modulate activity in either an excitatory (stimulating) or inhibitory (stimulus-reducing) direction. Depending on the intensity of the incoming stimuli, if the membrane potential reaches a supra-threshold depolarized state, an action potential is generated, which then propagates toward the axon terminal (Kirschstein & Köhling, 2009).

The EEG quantifies the temporal variations in the brain's electrical activity. This measurement is rendered in terms of key parameters such as frequency, amplitude, and latency (delay). The recorded electrical potential typically ranges between -100 and +100 μV . The brain's recorded electrical activity is derived from the summation of postsynaptic potentials (PSPs) generated by cortical neurons. The postsynaptic potential (PSP) is the voltage resulting from the action potential (AP) that is generated by the alteration of ion channel conductance in the cell membrane, following the release of neurotransmitters involved in synaptic connection and binding to the postsynaptic cell. These voltage changes, originating from the synchronous activities of nearby neurons proximal to the scalp electrodes, can persist for a

few milliseconds up to hundreds of milliseconds (Read & Innis, 2017).

The recorded data, reflecting the temporal dynamics of the brain's complex functional activity, are classified into distinct categories based on their frequencies. These categories, ordered from the fastest waveform to the slowest, are the beta, alpha, theta, and delta waves (Baykan et al., 2019).

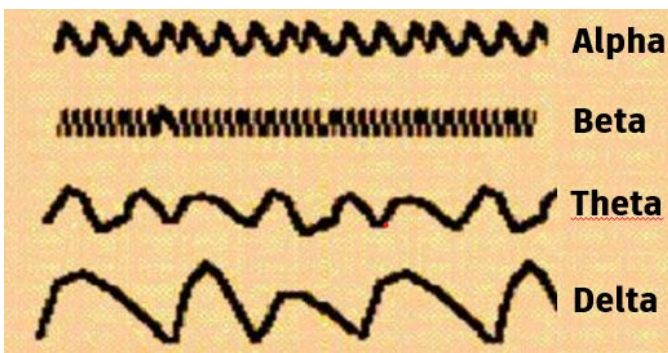
Beta; is the EEG wave activity at frequencies that are above 13 Hz.

Alpha; is the EEG wave activity at frequencies that are between 8 - 13 Hz. At the same time, it is the wave activity that is reactive with eye activities.

Theta; is the EEG wave activity at frequencies that are between 4 – 8 Hz.

Delta; is the EEG wave activity at frequencies that are below 4 Hz. They are normal wave activities in adult individuals in sleep (Figure 1)(Baykan et al., 2019).

Figure 1. EEG wave activities alpha, beta, delta and theta (Baykan et al., 2019)



3. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC (EEG) WAVEFORMS AND SLEEP STAGE ARCHITECTURE

The elucidation of the relationships among the metabolic, physiological, and anatomical changes occurring during sleep and the underlying neural structures began with the utilization of the electroencephalogram (EEG) toward the end of the 1950s and persists to the present day (Webb & Cartwright, 1978). Many studies focusing on the quantification of human brain changes commonly incorporated metrics such as the electrocardiogram (ECG), electrooculogram (EOG), cardiovascular beat count, and heart rate variability. The use of the electroencephalogram (EEG) has become increasingly widespread in recent years to achieve detailed and precise results in assessing neural activations and in clinical diagnosis (Rabbi et al., 2009). The underlying mechanisms are the subject of ongoing investigation by numerous researchers who consider the physiological changes that occur during sleep. The EEG enables the recording of neuronal changes across the brain, both regionally and topographically, by placing electrodes on the scalp, thereby circumventing the need for an invasive intervention (Dement & Kleitman 1957; Platt & Riedel, 2011; Michel & He, 2019). Based on the electroencephalogram data obtained during sleep, four distinct EEG activity stages have been established for sleep (Kirschstein & Köhling, 2009). These are;

Stage I: Non-periodic activity characterized by low voltage accompanied by the absence of sleep spindles and rarely bursting alpha waves.

Stage II: Activity where low voltage sleep spindles are observed in the background.

Stage III: Appears as non-rapid activities possessing high voltage and sleep spindles are observed.

Stage IV: Appears as non-rapid activities possessing high voltage and sleep spindles are not observed.

Concurrently with sleep onset, EEG activities exhibit dynamic, temporal variations. Within this cyclical process, Stage III and Stage IV are defined as the deepest stages of sleep, while Stage I represents the lightest stage. Following sleep onset, the stages rapidly transition from I to IV. After Stage IV has occurred (for varying durations within the cycle), the sequence subsequently reverses, progressing through Stage III, II, and then I, respectively. Consistent rapid eye movements accompanied by REM bursts are observed specifically during Stage I. Following the cessation of REM, the cyclical process reinitiates, with sleep progressing back to Stage I, III, or IV (Kirschstein & Köhling, 2009).

4. NEURAL CORRELATES SLEEP AND DREAMING

The dream state is defined in research as a phenomenon during REM sleep where cognitive activities acquired during wakefulness are functionally weakened in inter-neuronal synaptic connections, thereby promoting forgetting rather than consolidation (Crick & Mitchison, 1983).

Research demonstrates that EEG data during REM sleep exhibit similarities to EEG data in the awake state, and individuals awakened from REM sleep report highly realistic (veridical) dream experiences. The resemblance of REM sleep to wakefulness is differentiated by the concomitant loss of muscle motor activity (atonia); based on this physiological distinction, REM sleep is alternatively termed paradoxical sleep or active sleep (Siegel, 2005).

Dream recall is predominantly reported during awakenings from REM sleep. This recall often involves the dreamer's interactions with others, set in abnormal, bizarre or familiar spatial contexts, described through the dreamer's own narration. When the content of the dream is elicited, disturbing, unrealistic, and occasionally even impossible narratives are reported. While some researchers assert that the dream state is exclusively integrated with REM sleep, the occurrence of interesting, impossible, or bizarre events and settings reported by dreamers in NREM Stage 2 is very rare. The setting and narrative structure of NREM dreams tend to be more familiar (McNamara et al., 2010). The sleep process, often colloquially understood as a passive state, is an active process during which emotional reflections (mood) are either intensely experienced or actively modulated. REM sleep, which is integrally associated with dreaming, was incorporated into the formal sleep scoring system following its initial definition via EEG (Dement & Kleitman, 1957).

Biologically, REM sleep involves three distinct processes: neuroanatomical, neurophysiological, and neurochemical. Firstly, the heightened activation observed in limbic and paralimbic brain regions facilitates the reprocessing of previously learned emotional inputs. The second process is the neurophysiological correlate of REM sleep, characterized by theta oscillations across subcortical and cortical nodes. This involves an enhancement of the perceptual and contextual connections between emotional inputs and various anatomical structures. These structural connections enable further anatomical regions to contribute to the REM state. Consequently, the experienced emotional input undergoes advanced consolidation and integration into the memory of the event. The third process, conversely, occurs in brain regions where aminergic neurochemical concentration is lower. However, in cases of excessive stress and anxiety, there is

a noradrenergic input state originating from the locus coeruleus (Sullivan et al., 1999; Pace-Schott & Hobson, 2002; Ramos & Arnstein, 2007; Valentino & Bockstaele, 2008; Itoi & Sugimoto, 2010; Goldstein & Walker, 2014). The enhancement of emotionally-sourced inputs in memory and their consolidation during REM sleep contribute to psychological recovery by facilitating depotentiation through interaction with the autonomic nervous system. This process is further supported by the strengthened connections with the brain cortex, aiding in the integration and assimilation of emotional inputs. These acquired emotional data are initially preserved over a long period. In the subsequent processing phase, emotions that have critically transferred into feelings are extinguished. Crucially, the brain retains the emotionally acquired information, but the resulting response to these inputs loses its initial intensity and no longer elicits a strong affective reaction (Goldstein & Walker, 2014).

Conversely, during NREM sleep, depotentiation occurs for emotional stimuli. Compared with wakefulness, a significant reduction is observed in the amygdala's response to prior emotional stimuli, coupled with an increase in connectivity with the medial prefrontal cortex (mPFC). Significant emotional extinction is observed, proportional to the intensity of the emotional experience and the duration of preceding wakefulness. The emotional extinction observed in brain regions and the amygdala can be associated with gamma adrenergic activity throughout the night. Therefore, the attenuation of emotional response observed in individuals with low nocturnal gamma measurement shows a correlation with this finding (Keane et al., 1976; Berridge & Foote, 1991; Cape & Jones, 1998; Pare et al., 2002; Nishida et al., 2009; Goldstein & Walker, 2014).

5. SLEEP AND RESPIRATORY DYNAMICS

The regulation of the day-night cycle, hormones, neurotransmitters, and the circadian rhythm are among the factors physiologically effective in sleep. Anatomically, the respiratory system and the nervous system also exhibit activity during sleep (Izac, 2006). During sleep, atmospheric air is predominantly inspired via the nose. It is predicted that inspiration not occurring through the nose during the waking state is 7%, whereas this figure decreases to 4% at the onset of sleep. While nasal and mouth resistance are equal during wakefulness, nasal resistance becomes lower compared with mouth resistance during sleep. However, this resistance increases in the supine lying position. It is known that in sleep, which holds a significant relationship with the respiratory system, nasal congestion can be effective in the determination of the apnea-hypopnea index, will delay REM sleep, and can increase NREM sleep (Chebbo et al., 2013).

The respiratory mechanism, which functions to meet the oxygen requirements of tissues, facilitate the excretion of metabolic carbon dioxide, and support cellular oxidation, is a complex process mediated by the central nervous system, the motor neurons associated with respiration, and the respiratory muscles. During sustained wakefulness, both voluntary and metabolic pathways are activated to maintain the balance of oxygen and carbon dioxide levels in the blood, which is essential for pH regulation. However, upon the initiation of the sleep state, the activity within the active centers responsible for stimulation during wakefulness declines. Consequently, metabolic stimuli become the primary determinants of the required ventilation. In this context, patients with respiratory system disorders who require ventilation may rely on stimulations present during the state of wakefulness, and changes can often be observed in their sleep-wakefulness patterns. Given that the onset of sleep disables certain compensatory mechanisms, it can precipitate the

development of hypoventilation or other respiratory system disorders. Therefore, the transition to sleep actually constitutes a more vulnerable physiological state (Sowho et al., 2014).

Unlike the cardiac system, the respiratory system lacks a dedicated regulatory unit analogous to the heart's pacemaker that can intrinsically control its own rhythm. Instead, the fundamental parameters of respiration—the inspiration-expiration rhythm, respiratory depth, and respiratory rate—are centrally governed by the brainstem (specifically the Medulla oblongata and pons). The Medulla oblongata houses two primary clusters of respiratory neurons: the dorsal respiratory group (DRG) and the ventral respiratory group (VRG). The DRG, which comprises the neuron group within the ventrolateral subdivision of the nucleus tractus solitarii (nuc. tractus solitarii), is active during inspiration. This group is responsible for integrating afferent input from the pulmonary branches of the vagus nerve (n. vagus), baroreceptors and chemoreceptors of the aorta and common carotid artery (a. carotis communis), and central receptors. The VRG, conversely, is composed of premotor neurons involved in inspiration and includes a separate subdivision containing premotor neurons that drive expiration. Beyond inspiratory and expiratory neurons, the VRG also incorporates the nucleus ambiguus (nuc. ambiguus), the Bötzinger complex, the pre-Bötzinger complex, and the caudal and rostral retroambigular neurons. In this medullary region, bulbospinal neurons originating from both the VRG and DRG project their axons to synapse with spinal nerves, thereby facilitating the stimulation of the accessory muscles of respiration. The cranial nerve nuclei that innervate the muscles of the larynx and pharynx (the nuc. ambiguus contributes to the n. glossopharyngeus) are situated in close proximity to the VRG. The key rhythm-generating component within the VRG is the pre-Bötzinger complex. This complex is characterized by the presence of mu-opioid and neurokinin receptors. Specifically,

mu-opioid signaling acts to depress (slow down) the pre-Bötzinger complex activity, whereas neurokinin exerts an accelerating effect. The control of respiratory activity is further modulated by receiving input from respiratory neurons located in the pons (Buchanan, 2013; Sowho et al., 2014).

The respiratory rhythm relies on the phrenic nerve (n. phrenicus), which originates from the cervical spinal nerves, and the intercostal and subcostal nerves (nn. intercostales and n. subcostalis), which arise from the thoracic spinal nerves. These nerves contribute to thoracic movements, initiating the entry of atmospheric air into the lungs and its subsequent release. During inspiration, propriobulbar neurons of the respiratory system, premotor neurons, and their synaptic connections interact with the ventral and dorsal respiratory neuron groups to generate phasic respiratory activity. Following the synaptic connection between the expiratory neurons in the Bötzing complex and the brainstem-spinal cord, inspiratory activity is terminated concurrently with the onset of expiratory activity. In contrast to the n. phrenicus and nn. intercostales/n. subcostalis, which innervate the diaphragm and the anterolateral chest wall muscles, the nerve fibers directed to the pharyngeal muscle motor neurons cannot actively ensure inhibition during expiration within the respiratory control mechanism. The tonic activity in these pharyngeal nerves is achieved not via projections from the ventral and dorsal respiratory neurons to the motor neurons, but rather through inputs originating from the reticular formation (formatio reticularis). Crucially, when transitioning from wakefulness to sleep, the activity of the reticular formation is suppressed. This suppression leads to a decrease in the tonic activity of the nerve fibers supplying the muscles of the upper respiratory tract (pharynx and above), thereby creating a state of collapse in the airways (Buchanan, 2013; Sowho et al., 2014).

6. ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF SLEEP

Stimulation occurs in distinct regions of the brain during the states of sleep and wakefulness. In the waking state, the human prefrontal cortex exhibits activation, which is necessary for cognitively demanding functions such as memory, reasoning, planning, and goal-directed actions (Landolt & Borbély, 2001). During a normal sleep state, integrated with the experience of dreaming and characterized by a functional loss of consciousness, the active behaviors observed during wakefulness are absent. Sleep is evaluated as a complex process contingent upon both physical and mental health. The body undergoes cyclically alternating and distinct physiological states during REM (Rapid Eye Movement) and NREM (Non-Rapid Eye Movement) sleep (Berteotti et al., 2014).

The state of sleep (REM, NREM) and wakefulness is characterized by changes in various body systems within the homeostatic process. During REM sleep, structures located in the brainstem (pons) and the anterior-inferior part of the brain are active, whereas the medulla oblongata and the anterior-inferior part of the brain are engaged during NREM sleep. The continuity of the waking state is maintained by neural connections established by the brainstem reticular formation (formatio reticularis) with the brain's thalamocortical system via dorsal nerve fibers, and with the posterior hypothalamus and the anterior-inferior part of the brain via ventral nerve fibers (Jones et al., 2005).

Among the subcortical structures, the hippocampus, amygdala, and striatum correlate with REM sleep, while the insular lobe (lobus insularis) and the medial section of the prefrontal cortex in the frontal lobe (lobus frontalis) show activation associated with emotions. The endocrine system, which functions jointly with the nervous system as the

neuroendocrine system, also regulates these physiological processes in the brain through hormonal balance (Goldstein & Walker, 2014). Serotonin and acetylcholine play an active role in REM sleep, while GABA and serotonin are prominent in NREM sleep (Algin et al., 2016).

REM sleep is anatomically correlated with increased activation in the limbic system, the dorsal prefrontal brain section, and the amygdala. The second of the NREM stages, however, is associated with greater cortical activation when compared directly with REM sleep (McNamara et al., 2010).

The most significant endocrine change occurring during REM sleep is the profound decrease in the noradrenaline level. This reduction falls well below the levels observed during NREM sleep and the wakefulness state across the 24-hour day-night cycle. Noradrenaline plays crucial roles in general neural stimulation and in the determination of emotional processes within the body. The neuroanatomical and neurophysiological changes occurring at these levels are functionally key to maintaining bodily homeostasis (Kametani & Kawamura 1990; Marrosu et al., 1995; Shouse et al., 2000; Park, 2002; Ouyang et al., 2004; Goldstein & Walker, 2014).

Following a night of total sleep deprivation, a 60% increase in amygdala activation is typically observed in the brain. In the continuing process, regulatory and supervisory centers in the upper brain (specifically, the medial aspect of the prefrontal cortex) show decreases in their functional connections with the amygdala. Furthermore, the locus coeruleus, the major noradrenergic nucleus located in the brainstem, exhibits increased coupling in its amygdala connections with the adrenergic activating center, resembling a fight-or-flight state. As a consequence of sleep disorders, this pattern results in excessively increased amygdala reactivity coupled with a drop in connectivity

between the amygdala and the medial prefrontal cortex. A decrease in sleep quality can similarly correlate with heightened amygdala reactivity in the brain. The variability in changes occurring in the connections between the cortical centers (prefrontal cortex) and the amygdala can differ among individuals, often varying according to their ability to cope with stress (Motomura et al., 2013; Prather et al. 2013; Goldstein & Walker, 2014).

The eye is a sensory organ whose functionality changes according to the state of sleep (Algin et al., 2016). Eyelid closure, occurring voluntarily or involuntarily following prolonged, physically taxing activities, is an inevitable action at the onset of sleep. This mechanism ensures the initiation and maintenance of sleep by reducing the stimuli transmitted to the cortex for evaluation. Simultaneously, the eye and its associated structures are protected from potential involuntary trauma during sleep. Within the orbit, not only is relaxation observed in the levator palpebrae superioris muscle (m. levator palpebrae superioris), which controls eyelid movement, but contraction is also seen in the orbicularis oculi muscle (m. orbicularis oculi), which contributes to keeping the eyes closed among other ocular muscles. In a study concerning the position of the eye beneath the closed eyelid, it was reported to be in the straight gaze position (44%), in an upward-rotating position (42%), and to a lesser extent, in a lateral or downward gaze position (McNab, 2005).

Beyond the central nervous system, changes occur in the peripheral nervous system. Following a sleepless night, the reactivity of the peripheral nervous system and autonomic nervous system affects the eye as the visual organ. Pupil diameter and the activation state of eye muscles are influenced by the state of sleep or sleeplessness (Franzen & Buysse, 2008). Images and light entering the visual field are transferred either directly or indirectly from the retina to the suprachiasmatic nucleus (nuc.

suprachiasmaticus), which acts as a photosensitive regulator. During wakefulness, nerve fibers carrying impulses originating from the rostral part of the pons and the caudal part of the brain bifurcate upon reaching the reticular formation (formatio reticularis) in the diencephalon. One branch projects to the thalamus and the other to the hypothalamus. Impulses are then carried to the cortex via thalamocortical, basocortical, and hypothalamocortical nerve fibers. Glutamate is the primary neurotransmitter utilized in the transmission of these impulses. Glutamate, which is accepted as the main neurotransmitter of wakefulness, can produce excitatory discharges through the function of specific glutamate receptors that enable its activation, even during slow-wave sleep (Algin et al., 2016).

The aftermath of a sleepless night, which heightens autonomic nervous system impulses, is evident in altered heart rate within the cardiovascular system (Zhong et al., 2005; Sauvet et al., 2010). Neurons located in the brainstem, upon the commencement of the sleep state, act to reduce energy consumption while ensuring the provision of necessary oxygen and nutrients to the brain—a structure vital for continued function—and other structures essential for the maintenance of vitality. During NREM sleep, a decrease occurs in blood pressure and cardiac output, and vagal bradycardia is observed. Despite this overall reduction, cerebral blood flow increases. In REM sleep, a tonic decrease in blood pressure and heart rate is also present. Impulses directed to the heart, kidneys, and pelvic cavity decrease, whereas impulses directed to the skeletal muscles and those reaching the brain occur at a higher rate. Sympathetic system activation during REM sleep can induce phasic increases in blood pressure and heart rate. In NREM sleep, the reduction in respiration is accompanied by a resultant increase in blood acidity (carbon dioxide accumulation). This state triggers vasodilation in the blood vessels supplying the brain. Homeostatic mechanisms

then promote an increase in respiration, which becomes slightly irregular. Critically, the oxygen-carbon dioxide balance in the blood remains unchanged compared to wakefulness. During sleep, the circulatory system, respiratory system, and nervous system function collaboratively to maintain homeostasis (Coote, 1982).

In terms of emotional neurosynaptic activities within the brain, sleep deprivation reveals a difference in preventive neural expectation in both the amygdala and the insular lobe (*lobus insularis*). In individuals who frequently experience stress and anxiety in their normal lives, the inclusion of sleep deprivation leads to an outwardly noticeable increase in their expectations. When these individuals psychologically anticipate the continuation of this state, the anxiety level further escalates, potentially resulting in unusual responses to sleeplessness (Goldstein et al., 2013).

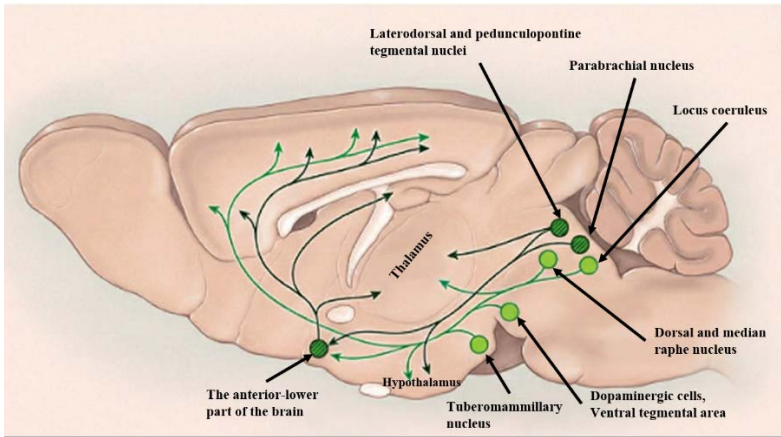
It is known that insufficient sleep or total sleep deprivation results in an exaggerated subcortical limbic or striatal response—either positive or negative—in connection with prefrontal cortex activity in the frontal lobe. This condition, which manifests as emotional instability, is characteristically observed following sleeplessness or insufficient sleep (Dahl, 1996).

It is also known that patients who contracted encephalitis lethargica (sleeping sickness), which causes psychoneurological symptoms, could sleep for an average of 20 hours per day along with disruptions in the night-day cycle. Constantin Alexander von Economo, a psychiatrist and neurologist, discovered that lesions were frequently present in the posterior cranial fossa and the hypothalamus in the brains of individuals afflicted by the disease. These regions within the central nervous system are known to be associated with waking. Subsequent experimental studies, such as electrographic stimulation of the reticular formation in cats,

demonstrated EEG results similar to the body's reaction when awake. The inferences drawn suggest that the reticular formation assists in integrating information related to mood control and shapes general innervation and somatomotor responses. With technological advancement, recent contributions to the literature emphasize that systems exerting a key effect on arousal are predominantly regulated neurochemically (Economo, 1930; Scammell et al., 2017).

Regarding the pathways involved in the increase of wakefulness, a portion of these tracts, originating from the paramedian region in the midbrain, continues as the dorsal pathway from the diencephalon toward the thalamus, and as the ventral pathway toward the anterior and lower parts of the brain, the hypothalamus, and the cortex. In the dorsal pathway, which carries sensory impulses, somatomotor responses and signals related to consciousness are processed in the thalamus. Patients with damage to the ventral pathway experience difficulty maintaining wakefulness. It has been reported that individuals with destruction in the paramedian thalamus exhibit a decrease in the duration of time spent awake. In cases of thalamic damage, the neighboring neuroanatomical structures, the hypothalamus and midbrain, may also be affected. Since both the ventral and dorsal pathways actively participate in the general state of wakefulness, clinical problems can arise. It is necessary for the dorsal pathway to provide the signal transmission connecting the thalamus and the cortex, and for the ventral pathway to remain functional for maintaining appropriate wakefulness behaviors (Ranson, 1939; Moruzzi & Magoun, 1949; Bassetti et al., 1996; Posner, 2007; Fuller et al., 2011; Giber et al., 2015; Lewis et al., 2015; Scammell et al., 2017).

Figure 2. Neuroanatomical structures that play a role in maintaining wakefulness (Scammell et al., 2017)



The thalamus contributes to the generation of rhythmic activities observed during sleep. Sleep spindles, which are bursts of activity between 7–15 Hz occurring in NREM sleep, are produced by the reticular nuclei and thalamocortical nerve cells. Conversely, NREM slow waves primarily originate from the cortex in the brain, although the thalamus is also reported to have a contributory role (Huguenard & McCormick, 2007; Crunelli et al., 2015; Lewis et al., 2015; Scammell et al., 2017).

The monoamines responsible for promoting arousal in the brain are serotonin, dopamine, histamine, and norepinephrine. The locus coeruleus (LC) is the principal source of norepinephrine. These monoaminergic systems innervate the anterior-lower part of the brain, the cortex, and the lateral hypothalamus. These components, which also serve a firing role in the brain, exhibit high firing during the wakefulness state, slow firing during NREM sleep, and cease firing during REM sleep. The locus coeruleus is responsible for general arousal and mediates rapid awakening from sleep via photoactivation. It also drives arousal in response to situations involving anxiety, stress, novel stimuli, reward, and threat (Luppi et al., 1995; Aston-Jones

& Cohen, 2005; Carter et al., 2010; Gompf et al., 2010; Schwarz et al., 2015; Scammell et al., 2017).

Serotonin, located in the anterior-lower part of the brain, originates from the dorsal raphe and median raphe nuclei. These nuclei stimulate the amygdala, insular lobe (lobus insularis), and the medial prefrontal cortex, independent of the sleep-wakefulness state. Serotonin plays a critical role in heat production. It has been reported that sleep disorder resulting from decreased or depleted environmental serotonin manifests as a consequence of hypothermia in a cool environment, and this sleeplessness state does not occur in a hot environment. Furthermore, serotonin directly stimulates neurons in brain sections responsible for increasing wakefulness (Ito et al., 2013; Weissbourd et al., 2014; Murray et al., 2015). The increased concentration of dopamine, produced from numerous parts of the brain, also encourages the maintenance of the wakefulness state (Wisor et al., 2001; Ferris et al., 2014). The nucleus tuberomammillaris is the sole neuronal source of histamine in the brain, and it is responsible for stimulating wakefulness-related neurons in the cortex, thalamus, and brain (Parmentier et al., 2016). Cholinergic neurons, which facilitate the production of both neurally inhibitory (such as GABA) and excitatory (such as glutamate) neurotransmitters, are situated in the anterior-lower part of the brain. These cholinergic neurons are responsible for enhancing perceptions functional during wakefulness, promoting rapid cortical activity, and supporting sensory processing and neuroplasticity in the cortex. Since the anterior-lower part of the brain is directly responsible for arousal, damage to this section has been reported to cause a slowing of EEG waves. Cholinergic neurons fire in rapid cortical rhythms during wakefulness and REM sleep but exhibit lower firing rates during NREM sleep (Boucetta et al., 2014; Xu et al., 2015; Scammell et al., 2017).

Neurons situated around the nucleus accumbens in the preoptic area (area preoptica) are connected with brain regions that promote wakefulness. They facilitate these connections via vertically projecting nerve fibers, thereby contributing to the arousing effects of substances like caffeine (Lazarus et al., 2011).

The pedunculopontine tegmental nucleus (nuc. tegmentalis pedunculopontinus) and the dorsolateral tegmental nucleus (nuc. tegmentalis dorsolateralis) are the locations where communities of cholinergic neurons are found in the midbrain and pons. These nuclei also contain GABAergic and glutamatergic neuron populations. They are the fastest firing, active neurons during both wakefulness and REM sleep. The innervation of these nuclei, which connect with many subcortical regions, to the cortex is relatively sparse. Electrical stimulation in the nuc. tegmentalis pedunculopontinus region triggers the stimulation of thalamocortical pathways, which consequently leads to rapid EEG activity (Steriade et al., 1991; Wang & Morales, 2009; Boucetta et al., 2014; Furman et al., 2015; Kroeger et al., 2016; Cox et al., 2016; Scammell et al., 2017).

The parabrachial nucleus (nuc. parabrachialis) is a neuronal cluster whose fundamental function is to transmit sensory signals to the brain and regulate the duration of arousal. Destruction of this nucleus results in a lack of reaction, sensitivity, and awareness (Parvizi & Damasio, 2003; Fuller et al., 2011; Fischer et al., 2016; Scammell et al., 2017). Orexin, also termed hypocretin, is a neuropeptide responsible for regulating wakefulness and REM sleep (Sakurai et al., 1998; de Lecea et al., 1998). Orexin is necessary for the sustained continuity of wakefulness (Adamantidis et al., 2007). Orexin is produced by neurons situated in the lateral hypothalamus and plays an active role in brain regions ensuring the maintenance of the wakefulness state (Scammell et al., 2017). Damage that may occur in orexin neurons causes an increase in the sleepy state without affecting

the total sleep quantity (Herrera et al., 2016). Destruction occurring in the lateral and posterior hypothalamus, where orexins are found, results in a heavy sleep state. Furthermore, since orexin cannot stimulate the wakefulness state following this damage, an individual may experience a desire to sleep for 15–20 hours a day. Even upon waking, the desire to return to sleep persists (Herrera et al., 2016).

Regarding somnogens, which increase during wakefulness and promote sleep, the NREM sleep process follows a prolonged wakefulness state, driven by the active role of cytokines such as adenosine, prostaglandin D2, interleukin-1, and tumor necrosis factor-alpha (Krueger et al., 2011). Another characteristic of somnogens is their effect on increasing slow-wave activity on one side of the cortex. In this process, increased EEG delta waves emerge in the corresponding brain section causing a focal activity increase belonging to that side (Huber et al., 2004). After focal seizures, a decrease is usually observed in focal EEG data. A new motor skill or motor activity, even if it does not significantly strain the individual's overall performance, elicits a response characterized by increased EEG delta waves in the corresponding motor stimulation region of the cortex during NREM sleep. Moreover, an experimental study conducted on rats that were permitted only a few hours of sleep (without adherence to a night-day cycle) recorded frequently observed, focal slow waves, which correlated with poor performance in motor capabilities. It remains unknown whether the physiological mechanism of local sleep (local increase in slow waves) follows a top-down or bottom-up (ascending from the subcortical circuit) direction (Vyazovskiy et al., 2011; Scammell et al., 2017).

Another brain section highlighted by experiments conducted by Constantin von Economo is the preoptic area (area preoptica) and the anterior-lower part of the brain in individuals experiencing sleeplessness problems. Lesions occurring in these

regions are reported to result in persistent sleeplessness. The reason for this is emphasized to be the location of sleep-promoting neurons within the anterior-lower part of the brain and the preoptic area (von Economo, 1930; Scammell et al., 2017). Although the majority of neurons located in the anterior-lower part of the brain contribute to wakefulness, a fraction of neurons also play an active role in NREM sleep. These neurons, which are few in number, activate and begin firing a few seconds before the onset of NREM sleep and continue to fire throughout this stage (Kim et al., 2015; Xu et al., 2015; Scammell et al., 2017).

The parafacial region located in the medulla oblongata of the brainstem is known to contain neurons that promote NREM sleep. Conversely, damage occurring in this region, which disrupts its connection with GABAergic and glycinergic neurons, results in an increase in wakefulness (Batini et al., 1958; Anaclet et al., 2014). Structures crucial for the formation of paradoxical sleep (REM sleep), which is characterized by slow waves (often mislabeled in older literature, as REM is characterized by fast, low-voltage EEG), are situated in the brainstem, with GABAergic and glutamatergic neurons playing a key role (Luppi et al., 2012). Although its precise mechanism is not fully elucidated, the transition to NREM sleep is thought to be associated with neurons in the preoptic area (area preoptica) and the anterior-lower part of the brain (Saper et al., 2010). Regarding REM sleep, connections within the pons of the brainstem are critical. It has been reported that a lesion occurring in the distal pons leads to an EEG activity characterized by rapid and low amplitude, but muscle atonia is absent. Conversely, a transection occurring in the rostral pons region preserves muscle atonia during REM sleep, but rapid EEG activity is not observed (Jouvert, 1962; Hobson et al., 1975; Siegel et al., 1984; Scammell et al., 2017). Furthermore, the sublaterodorsal nucleus region in the pons has been defined as the

area thought to mediate muscle atonia during REM sleep (Scammell et al., 2017).

Another endocrine gland involved in the sleep-wakefulness cycle is the pineal gland (gl. pinealis), which secretes melatonin from its pinealocyte cells. During the day, light entering the eye stimulates the retinohypothalamic tract (tr. retinohypothalamicus). Ganglion neurons located in the retina stimulate the suprachiasmatic nucleus (nuc. suprachiasmaticus). Nerve fibers emerging from here inhibit the superior cervical ganglion (ganglion cervicale superius). Consequently, this sympathetic system inhibition prevents melatonin from entering the circulation. At night, light deprivation causes the sympathetic system to be stimulated. The pineal gland then releases melatonin, which contributes to the initiation of the sleep state. Disruption of this cycle, such as in the case of jetlag, negatively impacts the melatonin release mechanism, consequently causing changes in the sleep-wakefulness state (Ilahi et al., 2018).

7. IMPACT OF PAIN ON SLEEP

It is rarely observed that pain sensation up to moderate severity, occurring anywhere in the body, acutely disrupts an individual's sleep state. However, in cases of acute pain, somatomotor and neurological responses that disrupt sleep can occur. In chronic pain conditions, pain stimuli that might be ignored or responded to minimally in normal situations are known to exert a cumulative, detrimental effect on both sleep duration and quality (Foo & Mason, 2003).

Physiologically, the sleep onset latency (transition phases to sleep) of individuals with chronic pain is explained as being longer compared to normal individuals. Furthermore, their slow-wave sleep (SWS) can be fragmented by the intrusion of alpha wave activity (Moldofsky et al., 1975; Witting et al., 1982;

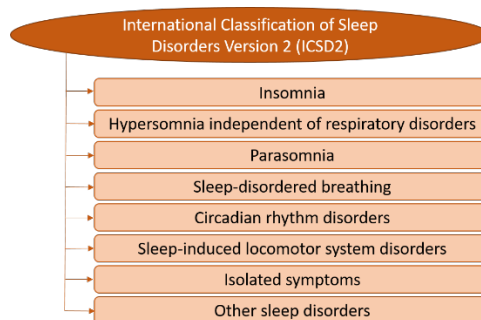
Moldofsky et al., 1983; Mahowald et al., 1989; Lavie et al., 1992; Drewes et al., 1998; Schneider et al., 2001).

Just as pain causes sleep disorders, insufficient sleep duration and quality (sleep disorders) can also trigger pain problems. Individuals with pain complaints commonly report to clinicians that their pain becomes even more severe the following day when accompanied by sleep disorders (Moldofsky et al., 1975; Drewes et al., 1994; Jamieson et al., 1995; Affleck et al., 1996; Moldofsky, 2001; Raymond et al., 2001). Beyond this reciprocal relationship, additional factors such as underlying depressive episodes, mood-disrupting elements like anxiety, careless or excessive drug use, and hormonal imbalances can also independently trigger or exacerbate both pain and sleep disorders in individuals with chronic pain complaints (Foo & Mason, 2003).

8. THE STATE OF SLEEPLESSNESS

The state of sleeplessness (insomnia) can originate from numerous events that occur both before and during sleep. According to the globally accepted International Classification of Sleep Disorders Version 2 (ICSD-2), a total of 85 defined sleep disorders are recognized. These disorders are grouped under eight main headings (Karadağ, 2007).

Figure 3. International Classification of Sleep Disorders



An individual's psychosocial attitude and behavior are determined by the combination of their emotional behaviors regarding emotion and state with the social environment in which they live. Circadian sleep disorders, depression, and anxiety, which correlate with psychosocial status disorders (an important contemporary issue), can negatively affect sleep (Baglioni et al., 2016). There is a consensus in the literature that disrupted sleep pattern and duration increase the incidence of illnesses, burnout, and the need for health services (Åkerstedt, 2006).

The transformation of psychophysiological sleeplessness into a persistent state is considered the stress-related primary reason for sleeplessness. It is known that major depressive episodes, anxiety disorders, and psychological traumas experienced by the individual also trigger a noradrenaline imbalance, which plays a critical role in the neuroendocrine system, and consequently lead to sleeplessness pathologies (Goldstein & Walker, 2014).

Sleeplessness brings forth numerous physiological and metabolic problems. Health issues such as cardiovascular problems, diabetes, and obesity are cited in the literature as some of these consequences. In severe cases where the body cannot maintain homeostasis, the intolerable state of sleeplessness can result in mortality. In one study, mortality was reported in rats whose sleep was prevented over a 5-week period. It was also conveyed that sepsis in the rats had an effect on this process. The most critical aspect of this widely discussed issue is that sleep deprivation disrupts the thermoregulation mechanism and affects the level of immune defense, leaving the body vulnerable. It is predicted that fatal familial insomnia syndrome, which is assumed to be genotypic in origin, can also indirectly lead to mortality if no solution is found (Rechtschaffen & Bergmann, 1989; Everson & Toth, 2000; Kripke et al., 2002; Åkerstedt, 2006).

It is known that a decrease in comprehension ability may occur in an individual who cannot get sufficient sleep, and this situation can lead to occupational accidents by causing loss of attention in working life. These occupational accidents can sometimes result in mortality. Furthermore, the significant physiological effect of sleeplessness on the anatomical structures of the brain should not be disregarded (Åkerstedt, 2006).

9. RESULT

Sleep, which constitutes an indispensable component of life, has consistently been a subject of interest and curiosity for numerous researchers. Sleep that is insufficient in both quantity and quality can precipitate various pathologies across an individual's physiological, metabolic, neurological, and psychological functions. To properly understand the processes of sleep and wakefulness, numerous studies, spanning from the past to the present, have generated hypotheses aimed at elucidating the anatomical structures within the central nervous system connected with sleep and their underlying physiological mechanisms.

Although the increasing volume of recent studies appears to have created a saturation in the literature, the entire mechanism and all functions of sleep have not yet been fully elucidated or explained. While a portion of the formation, types, and pathologies associated with wakefulness and sleep is currently understood, there remain many topics on which a complete consensus has not yet been formed. The existing unknowns regarding sleep and wakefulness currently maintain their enigmatic position in the field of neuroscience. The critical contribution expected from daily advancing technology and the integration of new methods indicates that the existing questions

concerning sleep will eventually be answered by researchers in the future.

REFERENCES

- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K., & De Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450(7168), 420-424.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68(2), 363-368.
- Åkerstedt, T. (2006). Psychosocial stress and impaired sleep. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 493-501.
- Algın, D., Akdağ, G., & Erdinç, O. (2016). Kaliteli uyku ve uyku bozukluklari/Quality sleep and sleep disorders. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1), 29-34.
- Anaclet, C., Ferrari, L., Arrigoni, E., Bass, C. E., Saper, C. B., Lu, J., & Fuller, P. M. (2014). The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nature neuroscience*, 17(9), 1217-1224.
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28(1), 403-450.
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., ... & Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological bulletin*, 142(9), 969.

- Bassetti, C., Marhis, J., Gugger, M., Lovblad, K. O., & Hess, C. W. (1996). Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Annals of neurology*, 39(4), 471-480.
- Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F., & Zanchetti, A. (1958). Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. *Science*, 128(3314), 30-32.
- Baykan, B., Altındağ, E., Elmalı, A.D. Bölüm editörleri: Şirin NG, Akman-Demir G, Bahar SZ, Aktin E. Elektroensefalografi, İTF Nöroloji, 2019 (Erişim tarihi: 29.11.2025)
- Berridge, C. W., & Foote, S. L. (1991). Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 11(10), 3135-3145.
- Berteotti, C., Cerri, M., Luppi, M., Silvani, A., & Amici, R. (2014). An overview of sleep physiology and sleep regulation. *Drug Treatment of Sleep Disorders*, 3-23.
- Binnie, C. D., & Prior, P. F. (1994). Electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(11), 1308-1319.
- Blumberg, M. S., Lesku, J. A., Libourel, P. A., Schmidt, M. H., & Rattenborg, N. C. (2020). What is REM sleep?. *Current biology*, 30(1), R38-R49.
- Boucetta, S., Cissé, Y., Mainville, L., Morales, M., & Jones, B. E. (2014). Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *Journal of Neuroscience*, 34(13), 4708-4727.

- Boucetta, S., Cissé, Y., Mainville, L., Morales, M., & Jones, B. E. (2014). Discharge profiles across the sleep–waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *Journal of Neuroscience*, 34(13), 4708-4727.
- Buchanan, G. F. (2013). Timing, sleep, and respiration in health and disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 119, 191-219.
- Cape, E. G., & Jones, B. E. (1998). Differential modulation of high-frequency γ -electroencephalogram activity and sleep–wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2653-2666.
- Carley, D. W., & Farabi, S. S. (2016). Physiology of sleep. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, 29(1), 5.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 4(1), 13-23.
- Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., Nishino, S., ... & De Lecea, L. (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature neuroscience*, 13(12), 1526-1533.
- Chebbo, A., Tfaili, A., & Ghamande, S. (2013). Anatomy and physiology of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 8(4), 425-431.
- Chen, G., Lu, G., Shang, W., & Xie, Z. (2019). Automated change-point detection of EEG signals based on structural time-series analysis. *IEEE Access*, 7, 180168-180180.

- Coote, J. H. (1982). Respiratory and circulatory control during sleep. *Journal of Experimental Biology*, 100(1), 223-244.
- Cox, J., Pinto, L., & Dan, Y. (2016). Calcium imaging of sleep–wake related neuronal activity in the dorsal pons. *Nature communications*, 7(1), 10763.
- Crick, F., & Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, 304(5922), 111-114.
- Crunelli, V., David, F., Lőrincz, M. L., & Hughes, S. W. (2015). The thalamocortical network as a single slow wave-generating unit. *Current opinion in neurobiology*, 31, 72-80.
- Dahl, R. E. (1996, March). The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 3, No. 1, pp. 44-50). WB Saunders.
- de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X. B., Foye, P. E., Danielson, P. E., ... & Sutcliffe, J. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327.
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of experimental psychology*, 53(5), 339.
- Dhivya, S., & Nithya, A. (2018, March). A review on machine learning algorithm for EEG signal analysis. In *2018 second international conference on electronics, communication and aerospace technology (ICECA)* (pp. 54-57). IEEE.
- Drewes, A. M., Jennum, P., Andreasen, A., Sjøøl, A., & Nielsen, K. D. (1994). Self-reported sleep disturbances and

- daytime complaints in women with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2(4), 15-31.
- Drewes, A. M., Svendsen, L., Taagholt, S. J., Bjerregård, K., Nielsen, K. D., & Hansen, B. (1998). Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *British journal of rheumatology*, 37(1), 71-81.
- Economo, C. V. V. (1930). Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3), 249-259.
- Everson, C. A., & Toth, L. A. (2000). Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Ferris, M. J., España, R. A., Locke, J. L., Konstantopoulos, J. K., Rose, J. H., Chen, R., & Jones, S. R. (2014). Dopamine transporters govern diurnal variation in extracellular dopamine tone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(26), E2751-E2759.
- Fischer, D. B., Boes, A. D., Demertzi, A., Evrard, H. C., Laureys, S., Edlow, B. L., ... & Geerling, J. C. (2016). A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*, 87(23), 2427-2434.
- Foo, H., & Mason, P. (2003). Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep medicine reviews*, 7(2), 145-154.
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(4), 473-481.

- Fuller, P., Sherman, D., Pedersen, N. P., Saper, C. B., & Lu, J. (2011). Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *Journal of Comparative Neurology*, 519(5), 933-956.
- Fuller, P., Sherman, D., Pedersen, N. P., Saper, C. B., & Lu, J. (2011). Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *Journal of Comparative Neurology*, 519(5), 933-956.
- Furman, M., Zhan, Q., McCafferty, C., Lerner, B. A., Motelow, J. E., Meng, J., ... & Blumenfeld, H. (2015). Optogenetic stimulation of cholinergic brainstem neurons during focal limbic seizures: Effects on cortical physiology. *Epilepsia*, 56(12), e198-e202.
- Giber, K., Diana, M. A., M Plattner, V., Dugué, G. P., Bokor, H., Rousseau, C. V., ... & Acsády, L. (2015). A subcortical inhibitory signal for behavioral arrest in the thalamus. *Nature neuroscience*, 18(4), 562-568.
- Gloor, P. (1969). Hans Berger on electroencephalography. *American Journal of EEG Technology*, 9(1), 1-8.
- Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual review of clinical psychology*, 10(1), 679-708.
- Goldstein, A. N., Greer, S. M., Saletin, J. M., Harvey, A. G., Nitschke, J. B., & Walker, M. P. (2013). Tired and apprehensive: anxiety amplifies the impact of sleep loss on aversive brain anticipation. *Journal of Neuroscience*, 33(26), 10607-10615.
- Gompf, H. S., Mathai, C., Fuller, P. M., Wood, D. A., Pedersen, N. P., Saper, C. B., & Lu, J. (2010). Locus ceruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel

- environment. *Journal of Neuroscience*, 30(43), 14543-14551.
- Herrera, C. G., Cadavieco, M. C., Jegu, S., Ponomarenko, A., Korotkova, T., & Adamantidis, A. (2016). Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nature neuroscience*, 19(2), 290-298.
- Hobson, J. A., McCarley, R. W., & Wyzinski, P. W. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189(4196), 55-58.
- Huber, R., Felice Ghilardi, M., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Huguenard, J. R., & McCormick, D. A. (2007). Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends in neurosciences*, 30(7), 350-356.
- Ilahi, S., Beriwal, N., & Ilahi, T. B. (2018). Physiology, pineal gland.
- Ito, H., Yanase, M., Yamashita, A., Kitabatake, C., Hamada, A., Suhara, Y., ... & Narita, M. (2013). Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Molecular brain*, 6(1), 59.
- Itoi, K., & Sugimoto, N. (2010). The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *Journal of neuroendocrinology*, 22(5), 355-361.
- Izac, M. S. M. (2006). Basic anatomy and physiology of sleep. *American journal of electroneurodiagnostic technology*, 46(1), 18-38.

- Jamieson, A. H., Alford, C. A., Bird, H. A., Hindmarch, I., & Wright, V. (1995). The effect of sleep and nocturnal movement on stiffness, pain, and psychomotor performance in ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*, 13(1), 73-78.
- Jones, B.E. Kryger, M.E. Roth, T. Dement, W.C. (2005). Principles and practice of sleep Medicine. Elsevier. Philadelphia
- Jouvet, M. (1962). Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep. *Archives italiennes de biologie*, 100, 125-206.
- Kametani, H., & Kawamura, H. (1990). Alterations in acetylcholine release in the rat hippocampus during sleep-wakefulness detected by intracerebral dialysis. *Life sciences*, 47(5), 421-426.
- Karadağ, M. (2007). Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2). *Turkiye Klinikleri Archives of Lung*, 8(3), 88-91.
- Keane, P. E., Candy, J. M., & Bradley, P. B. (1976). The role of endogenous catecholamines in the regulation of electrocortical activity in the encephale isole cat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 41(6), 561-570.
- Kim, T., Thankachan, S., McKenna, J. T., McNally, J. M., Yang, C., Choi, J. H., ... & McCarley, R. W. (2015). Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), 3535-3540.
- Kirschstein, T., & Köhling, R. (2009). What is the source of the EEG?. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3), 146-149.

- Kripke, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., Klauber, M. R., & Marler, M. R. (2002). Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Archives of general psychiatry*, 59(2), 131-136.
- Kroeger, D., Ferrari, L. L., Petit, G., Mahoney, C. E., Fuller, P. M., Arrigoni, E., & Scammell, T. E. (2017). Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. *Journal of Neuroscience*, 37(5), 1352-1366.
- Krueger, J. M., Clinton, J. M., Winters, B. D., Zielinski, M. R., Taishi, P., Jewett, K. A., & Davis, C. J. (2011). Involvement of cytokines in slow wave sleep. *Progress in brain research*, 193, 39-47.
- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369-377.
- Lavie, P., Epstein, R., Tzischinsky, O., Gilad, D., & Nahir, M. (1992). Actigraphic Measurements of Sleep in Rheumatoid Arthr Comparison of Patients with Low Back Pain and Healthy Controls. *J Rheumatol*, 19, 362-5.
- Lazarus, M., Shen, H. Y., Cherasse, Y., Qu, W. M., Huang, Z. L., Bass, C. E., ... & Chen, J. F. (2011). Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 31(27), 10067-10075.
- Lewis, L. D., Voigts, J., Flores, F. J., Schmitt, L. I., Wilson, M. A., Halassa, M. M., & Brown, E. N. (2015). Thalamic reticular nucleus induces fast and local modulation of arousal state. *elife*, 4, e08760.

- Luppi, P. H., Aston-Jones, G., Akaoka, H., Chouvet, G., & Jouvet, M. (1995). Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, 65(1), 119-160.
- Luppi, P. H., Clement, O., Sapin, E., Peyron, C., Gervasoni, D., Léger, L., & Fort, P. (2012). Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 463(1), 43-52.
- Mahowald, M. W., Mahowald, M. L., Bundlie, S. R., & Ytterberg, S. R. (1989). Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 32(8), 974-983.
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., Fà, M., Giagheddu, M., ... & Gessa, G. L. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain research*, 671(2), 329-332.
- McNab, A. A. (2005). The eye and sleep. *Clinical & experimental ophthalmology*, 33(2), 117-125.
- McNamara, P., Johnson, P., McLaren, D., Harris, E., Beauharnais, C., & Auerbach, S. (2010). REM and NREM sleep mentation. *International review of neurobiology*, 92, 69-86.
- Michel, C. M., & He, B. (2019). EEG source localization. *Handbook of clinical neurology*, 160, 85-101.
- Moldofsky, H. (2001). Sleep and pain. *Sleep medicine reviews*, 5(5), 385-396.

- Moldofsky, H., Lue, F. A., & Smythe, H. A. (1983). Alpha EEG sleep and morning symptoms in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 10(3), 373-379.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 37(4), 341-351.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(1-4), 455-473.
- Motamedi-Fakhr, S., Moshrefi-Torbati, M., Hill, M., Hill, C. M., & White, P. R. (2014). Signal processing techniques applied to human sleep EEG signals—A review. *Biomedical Signal Processing and Control*, 10, 21-33.
- Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., Terasawa, Y., Enomoto, M., Katayose, Y., ... & Mishima, K. (2013). Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PloS one*, 8(2), e56578.
- Murray, N. M., Buchanan, G. F., & Richerson, G. B. (2015). Insomnia caused by serotonin depletion is due to hypothermia. *Sleep*, 38(12), 1985-1993.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral cortex*, 19(5), 1158-1166.
- Ouyang, M., Hellman, K., Abel, T., & Thomas, S. A. (2004). Adrenergic signaling plays a critical role in the

- maintenance of waking and in the regulation of REM sleep. *Journal of neurophysiology*, 92(4), 2071-2082.
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 591-605.
- Pagel, J. F., & Parnes, B. L. (2001). Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(3), 118.
- Paré, D., Collins, D. R., & Pelletier, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends in cognitive sciences*, 6(7), 306-314.
- Park, S. P. (2002). In vivo microdialysis measures of extracellular norepinephrine in the rat amygdala during sleep-wakefulness. *Journal of Korean medical science*, 17(3), 395.
- Parmentier, R., Zhao, Y., Perier, M., Akaoka, H., Lintunen, M., Hou, Y., ... & Lin, J. S. (2016). Role of histamine H1-receptor on behavioral states and wake maintenance during deficiency of a brain activating system: a study using a knockout mouse model. *Neuropharmacology*, 106, 20-34.
- Parvizi, J., & Damasio, A. R. (2003). Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 126(7), 1524-1536.
- Platt, B., & Riedel, G. (2011). The cholinergic system, EEG and sleep. *Behavioural brain research*, 221(2), 499-504.
- Posner, J. B. (2007). *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma* (Vol. 71). OUP USA.
- Prather, A. A., Bogdan, R., & Hariri, A. R. (2013). Impact of sleep quality on amygdala reactivity, negative affect, and

- perceived stress. *Psychosomatic medicine*, 75(4), 350-358.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Katz, L., LaMantia, A., McNamara, J., & Williams, S. (2001). *Neuroscience* 2nd edition. Sunderland (ma) sinauer associates. *Types of Eye Movements and Their Functions*, 3.
- Rabbi, A. F., Ivanca, K., Putnam, A. V., Musa, A., Thaden, C. B., & Fazel-Rezai, R. (2009, September). Human performance evaluation based on EEG signal analysis: a prospective review. In *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1879-1882). IEEE.
- Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & therapeutics*, 113(3), 523-536.
- Ranson, S. W. (1939). Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 41(1), 1-23.
- Raymond, I., Nielsen, T. A., Lavigne, G., Manzini, C., & Choinière, M. (2001). Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *PAIN®*, 92(3), 381-388.
- Read, G. L., & Innis, I. J. (2017). Electroencephalography (eeg). *The international encyclopedia of communication research methods*, 1-18.
- Rechtschaffen, A., & Bergmann, B. M. (2002). Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*.
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., ... & Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides

- and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-585.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switch. *Neuron*, 66(2), 296-306.
- Sauvet, F., Leftheriotis, G., Gomez-Merino, D., Langrume, C., Drogou, C., Van Beers, P., ... & Chennaoui, M. (2010). Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *Journal of applied physiology*, 108(1), 68-75.
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 93(4), 747-765.
- Schneider, L. (2017). Anatomy and physiology of normal sleep. In *Sleep and neurologic disease* (pp. 1-28). Academic Press.
- Schneider-Helmert, D., Whitehouse, I., Kumar, A., & Lijzenga, C. (2001). Insomnia and alpha sleep in chronic non-organic pain as compared to primary insomnia. *Neuropsychobiology*, 43(1), 54-58.
- Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., DeLoach, K. E., ... & Luo, L. (2015). Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature*, 524(7563), 88-92.
- Shouse, M. N., Staba, R. J., Saquib, S. F., & Farber, P. R. (2000). Monoamines and sleep: microdialysis findings in pons and amygdala. *Brain research*, 860(1-2), 181-189.
- Siegel, J. M. (2005). REM sleep. *Principles and practice of sleep medicine*, 4, 120-135.
- Siegel, J. M., Nienhuis, R., & Tomaszewski, K. S. (1984). REM sleep signs rostral to chronic transections at the

- pontomedullary junction. *Neuroscience letters*, 45(3), 241-246.
- Sowho, M., Amatoury, J., Kirkness, J. P., & Patil, S. P. (2014). Sleep and respiratory physiology in adults. *Clinics in chest medicine*, 35(3), 469-481.
- Steriade, M., Dossi, R. C., Pare, D., & Oakson, G. (1991). Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(10), 4396-4400.
- Sullivan, G. M., Coplan, J. D., Kent, J. M., & Gorman, J. M. (1999). The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biological psychiatry*, 46(9), 1205-1218.
- Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *European journal of pharmacology*, 583(2-3), 194-203.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344), 443-447.
- Wang, H. L., & Morales, M. (2009). Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 29(2), 340-358.
- Webb, W. B., & Cartwright, R. D. (1978). Sleep and dreams. *Annual review of psychology*.
- Weissbourd, B., Ren, J., DeLoach, K. E., Guenther, C. J., Miyamichi, K., & Luo, L. (2014). Presynaptic partners of

- dorsal raphe serotonergic and GABAergic neurons. *Neuron*, 83(3), 645-662.
- Wisor, J. P., Nishino, S., Sora, I., Uhl, G. H., Mignot, E., & Edgar, D. M. (2001). Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 21(5), 1787-1794.
- Wittig, R. M., Zorick, F. J., Blumer, D., Heilbronn, M., & Roth, T. (1982). Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. *The Journal of nervous and mental disease*, 170(7), 429-431.
- Xu, M., Chung, S., Zhang, S., Zhong, P., Ma, C., Chang, W. C., ... & Dan, Y. (2015). Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature neuroscience*, 18(11), 1641-1647.
- Zhong, X., Hilton, H. J., Gates, G. J., Jelic, S., Stern, Y., Bartels, M. N., ... & Basner, R. C. (2005). Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *Journal of applied physiology*, 98(6), 2024-2032.
- Zhuang, Z., Gao, X., & Gao, S. (2005). The relationship of HRV to sleep EEG and sleep rhythm. *International journal of neuroscience*, 115(3), 315-327.

STRUCTURAL ANATOMY OF THE SHOULDER¹

Ömer Can KIZILAY¹

1. INTRODUCTION

The shoulder represents a highly complex joint complex and offers the widest range of motion in the human body. This remarkable mobility enables a wide variety of functional tasks, yet it also creates a delicate balance between stability and movement. Because of these demands, shoulder function depends on the precise interaction of its bony framework, ligamentous support, dynamic muscular control, and neurovascular supply. As highlighted by Bakhsh and Nicandri (2018), a clear understanding of this anatomical organization is essential for interpreting normal biomechanics and recognizing the pathways through which injuries and dysfunctions develop.

This chapter will present a overview of the osteology, muscular anatomy, ligamentous structures, and neurovascular components of the shoulder region. The following pages will also discuss the functional roles of these structures in maintaining joint stability and coordinated movement. In addition, common clinical conditions such as rotator cuff pathology, shoulder impingement, instability, fractures, and nerve compressions will be briefly reviewed to emphasize the practical relevance of shoulder anatomy in clinical assessment and treatment.

¹ MD, Assistant Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, ORCID: 0000-0002-3526-858X.

2. OSTEOLOGY OF THE SHOULDER

The bony framework of the shoulder is formed by three main structures: the clavicle, scapula, and proximal humerus. Working as a unit, these bones build the core structure of the shoulder and help balance its stability. This section presents the main anatomical characteristics of these structures and explains how they relate to one another within the shoulder complex.

2.1. Clavicle

The clavicle, with its distinctive S-shaped curve, forms the primary anterior bone of the shoulder girdle. The medial end meets the manubrium to form the sternoclavicular joint, whereas the lateral end connects with acromion. Key anatomical points on the clavicle are the sternal end, acromial end, its long shaft, and the structures on its lower surface like the conoid tubercle and trapezoid line where the coracoclavicular ligaments attach. Several muscles originate or insert along the clavicle, including the sternocleidomastoid and pectoralis major medially, the deltoid and trapezius laterally, and the subclavius inferiorly.

The clavicle's distinctive S-curve increases the bone's capacitance to axial compression and allows rotation along its longitudinal axis during arm elevation. The medial convexity provides broad attachment surfaces for strong thoracic muscles and ligaments, whereas the lateral concavity facilitates scapular positioning and upper-limb mobility. With all these features working together, the clavicle serves as a brace that keeps the shoulder stable while still allowing wide motion (Ljunggren, 1979).

Clavicle fractures presentation often includes severe pain with shoulder or arm movements, swelling, bruising, and tenderness over the fracture site. Because the bone can no longer support the limb properly, the shoulder may appear to drop forward and downward in many patients. Management strategies

are generally divided into conservative and surgical approaches. Fractures that are only slightly displaced usually don't require an operation because they heal predictably with rest and gradual activity. However, treatment decisions should also take into account the patient's biological age, functional demands, and the specific characteristics of the lesion (Paladini et al., 2012).

2.2. Proximal Humerus

The proximal humerus comprises the head, anatomical neck, both tubercles with the groove between them, and the surgical neck. The head of the humerus serves as the “ball” of the shoulder joint, fitting into the glenoid cavity to form the articulation. Just below the humeral head is the anatomical neck, a slight groove where the joint capsule attaches. The greater tubercle sits on the lateral of the proximal humerus and provides the attachment point for three rotator cuff muscles: teres minor, , infraspinatus, and supraspinatus. The wide tendon of the subscapularis attaches to the smaller tubercle, which is located on the front of the humerus. The difference in muscular attachments contributes to the relative bulk of the greater tubercle when compared with the lesser tubercle.

The long head of the biceps tendon sits in the intertubercular sulcus—a groove between the two tubercles that also carries the ascending branch of the anterior circumflex humeral artery. Distal to these structures is the surgical neck, a common site of fractures due to its narrowed shape and biomechanical vulnerability. The anatomical neck is the actual border between the humeral head and the tubercles, but the surgical neck is so called because injuries in this area often result in neurovascular findings.

People who sustain fractures of the proximal humeral head usually arrive with sudden pain and difficulty using the arm after an injury, most often from falling onto an outstretched hand

or taking a direct hit to the shoulder. The pain is often intense and becomes worse with almost any arm movement. A visible deformity may be present, especially in displaced fractures, and the patient often supports the injured arm with the contralateral hand to reduce discomfort. Range of motion is markedly restricted, and crepitus may be felt with passive movement. Neurovascular symptoms such as numbness or weakness can occur if the axillary nerve or surrounding vessels are involved. Proximal humerus fracture management ranges from conservative treatment to advanced arthroplasty, depending on fracture displacement, the integrity of the bone's cortical structure, bone quality, rotator cuff function, and patient-related factors. Minimally displaced injuries are generally managed nonoperatively, while in surgical approaches used for reconstructable two-, three-, or select four-part fractures. Arthroplasty options are reserved for irreparable articular damage, severe comminution, poor bone stock, or rotator cuff insufficiency (Attum & Thompson, 2025).

2.3. Scapula

The scapula has two major surfaces, each providing important structural and functional features. The anterior (costal) surface is marked by the subscapular fossa, a broad concavity that accommodates the subscapularis muscle. Several oblique ridges traverse this fossa, enhancing muscular attachment and force transmission. The posterior surface is divided by the prominent scapular spine into two fossae: the supraspinous fossa superiorly, which houses the supraspinatus muscle, and the infraspinous fossa inferiorly, which serves as the origin site for the infraspinatus muscle. They provide secure starting points for the rotator cuff muscles and significantly influence how the scapula moves.

The scapula has two major bony projections that serve as critical anatomical and clinical landmarks. The acromion extends laterally from the scapular spine, creating the topmost part of the shoulder and meeting the clavicle to form the acromioclavicular joint. Its shape and orientation influence subacromial space dimensions and may contribute to impingement syndromes. The coracoid process extends forward and slightly to the side, providing attachment points for three muscles along with ligaments such as the coracoacromial and coracoclavicular ligaments. Its proximity to neurovascular structures makes it an important landmark during surgical approaches.

Numerous upper-limb muscles take origin from the scapula, reflecting its central role in shoulder function. These muscles include the deltoid, the long head of the triceps brachii, the teres muscles, supraspinatus, infraspinatus, subscapularis, coracobrachialis, the long and short heads of the biceps brachii, latissimus dorsi (through its attachment near the inferior angle), and the omohyoid.

Several muscles insert onto the scapula to stabilize and position it during upper-limb movement. Key insertions include the trapezius, levator scapulae, serratus anterior, pectoralis minor, and rhomboids. Together, these muscles coordinate scapulothoracic motion and maintain the alignment necessary for efficient glenohumeral function.

The scapula carries considerable clinical relevance because of its complex anatomy, extensive muscular attachments, and proximity to major neurovascular structures.

Scapular fractures are not seen very often because the bone is well protected by surrounding muscles. Fractures involving the body often heal conservatively, whereas fractures of the glenoid, scapular neck, or acromion may require surgical

intervention due to their impact on glenohumeral mechanics (Noguchi et al., 2017).

Scapular dyskinesis, a disruption in normal scapular motion, can arise from muscular imbalance, trapezius or serratus anterior weakness, or nerve injury. Dysfunction of the long thoracic nerve leads to medial winging of the scapula, while spinal accessory nerve injury produces lateral winging. These abnormalities can contribute to impingement syndromes, rotator cuff pathology, and altered shoulder mechanics (Longo et al., 2020).

The suprascapular notch is an important location for potential nerve entrapment, which can cause weakness in the muscles supplied by the suprascapular nerve. The coracoid process may also be implicated in coracoid impingement or serve as an essential reference point during anterior surgical approaches.

Additionally, abnormal scapular positioning such as anterior tilt or downward rotation can narrow the subacromial space, predisposing individuals to supraspinatus tendinopathy or subacromial bursitis. Because it is connected to so many important structures, the scapula acts as a key reference point during both open and arthroscopic shoulder procedures.

3. MYOLOGY OF THE SHOULDER

A variety of muscles around the shoulder help keep the joint steady, allow movement, and ensure coordinated function. The rotator cuff muscles help stabilize the humeral head; the deltoid powers arm abduction; and scapulothoracic muscles adjust the scapula to support efficient upper-limb movement. Additional contributors include the pectoralis major and minor, latissimus dorsi, teres major, biceps brachii, triceps brachii, and

the coracobrachialis, all of all of which cooperate to allow the shoulder its remarkably wide motion (Drake et al., 2010). The functional contributions of these supplementary muscles are acknowledged; however, their detailed anatomy lies outside the focus of this section.

3.1. Deltoid Muscle

Known as the main abductor of the shoulder, this muscle also gives the lateral aspect of the arm its characteristic rounded appearance. The deltoid is composed of anterior, middle, and posterior fibers that move the arm in different planes, originating from the clavicle, the acromion, and the scapula, respectively, before all ends on the humerus.

Functionally, the middle fibers primarily produce abduction after the first 15 degrees initiated by the supraspinatus while the anterior fibers assist in flexion and medial rotation, and the posterior fibers contribute to extension and lateral rotation.

Clinically, deltoid integrity is essential for normal shoulder function. Injury to the axillary nerve often associated with anterior shoulder dislocation or surgical neck fractures of the humerus results in weakened abduction and loss of shoulder contour. Atrophy of the deltoid may be a key sign of chronic axillary neuropathy (Tessler et al., 2023). In addition, the deltoid's superficial position makes it a frequent site for intramuscular injections, with the thick central portion providing a safe zone above the axillary nerve.

3.2. Supraspinatus Muscle

This muscle is one of the four rotator cuff muscles and is especially important for starting arm elevation at the shoulder joint. It begins in the supraspinous fossa of the scapula, occupying the whole hollow area above the scapular spine. Its fibers run laterally, passing beneath the acromion and the superior

glenohumeral ligament, and then attach to the superior part of the humerus' greater tubercle.

Functionally, the supraspinatus is primarily responsible for initiating the first 10–15 degrees of abduction, after which the deltoid becomes the dominant abductor.

Supraspinatus tendinopathy and tears are often seen in practice, with a higher prevalence in overhead athletes and older individuals. Impingement beneath the acromion or at the coracoacromial arch is a frequent predisposing factor, making knowledge of this muscle's anatomy essential for diagnosis and treatment (Desmeules et al., 2025).

3.3. Infraspinatus Muscle

It serves as one of the key muscles that produce external rotation of the arm. This muscle originates from the entire infraspinous fossa, and its fibers converge laterally to form a strong tendon that passes behind the shoulder and inserts onto the middle facet of the humerus' greater tubercle.

Clinically, posterior shoulder pain and weakness in external rotation may originate from infraspinatus tendinopathy or tears. (Desmeules et al., 2025).

3.4. Teres Minor Muscle

This elongated muscle is considered one of the rotator cuff muscles and lies along the lateral border of the scapula. Originating from lateral scapular border, the fibers course outward and slightly upward to form a tendon that anchors to greater tubercle. The muscle lies immediately superior to the teres major and works closely with the infraspinatus.

Functionally, the teres minor contributes to external rotation of the arm and assists in adduction and stabilization of the humeral head. Although smaller than the infraspinatus, it

plays an essential role in fine control of external rotation, particularly in positions of abduction (Williams et al., 2018).

In practice, pure teres minor atrophy is quite rare, occurring in roughly 5% of patients, and its symptoms commonly overlap with those of general rotator cuff disease (Chambers et al., 2022).

3.5. Subscapularis Muscle

The subscapularis is the broadest of the rotator cuff muscles and fills the subscapular fossa. It originates from the whole subscapular fossa, attaching along several fibrous ridges that help provide a wide and secure origin. Its broad tendon travels ends at lesser tubercle.

This muscle takes part in internal rotation and helps prevent forward displacement of the humeral head.

Although isolated subscapularis injuries have a relatively low incidence, patients frequently present late in the clinical course, often because symptoms mimic general shoulder pain or because the initial trauma is underestimated. These factors may contribute to delayed diagnosis and progression of dysfunction (Richards et al., 2003)

3.6. Trapezius Muscle

This muscle is a superficial and triangular muscle that spans the posterior neck, shoulders, and upper thorax. It originates frominion, the ligamentum nuchae, and the spinous processes of the lower cervical vertebrae. Its fibers extend from this large origin to reach the lateral clavicle, the acromion, and the spine of the scapula.

This muscle is functionally divided into three regions. The upper fibers elevate the scapula and contribute to upward rotation. The middle fibers primarily retract the scapula. The lower fibers depress the scapula and assist with upward rotation.

The trapezius plays a key role in scapulothoracic rhythm, coordinating scapular motion during arm elevation (Flores-Hernandez et al., 2019).

Trapezius muscle dysfunction typically presents with significant shoulder pain and is characterized by lateral scapular winging, whereas serratus anterior dysfunction results in medial scapular winging, a distinction that is essential for accurate differential diagnosis (Didesch & Tang, 2019).

3.7. Serratus Anterior Muscle

This muscle is broad and fan-shaped structure positioned along the lateral thoracic Wall. The muscle begins on the external surfaces of ribs one through nine, and its fibers travel posteriorly and medially to reach scapula's medial border.

Functionally, this muscle is involved in protraction of the scapula, upward rotation, and fixation of the medial border against the thoracic wall. It plays a key role in scapulothoracic rhythm during overhead motion and works synergistically with the trapezius to produce efficient arm elevation.

Loss of serratus anterior function leads to medial scapular winging (Didesch & Tang, 2019).

3.8. Rhomboid Major and Minor Muscles

These muscles sit deep in the scapulothoracic region, positioned between the spine and the medial of scapula. The minor originates from the nuchal ligament and the spinous processes of C₇ to T₁, whereas the major arises from the spinous processes of T₂ through T₅. Both muscles send their fibers downward and outward to the medial scapular border. Rhomboid minor reaches the spine's root, and rhomboid major inserts farther down the same border.

Functionally, the rhomboids work together to retract the scapula, elevate the medial border, and contribute to downward

rotation of the scapula. They stabilize the scapula against the thoracic wall during upper-limb movements, acting synergistically with the trapezius muscle.

Weakness of the rhomboid muscles can contribute to scapular dyskinesis and altered shoulder mechanics (Longo et al., 2020).

3.9. Levator Scapulae Muscle

This thin, elongated muscle lies in the posterior cervical region and takes origin from the posterior tubercles of the transverse processes of C₁ through C₄. From this upper origin, the fibers run downward to attach to the superior portion of the scapula's medial border.

Functionally, the levator scapulae muscle acts to elevate the scapula. When the scapula is stabilized, the muscle can contribute to bilateral flexion of the neck. It plays a supportive role in maintaining scapular posture and works synergistically with the rhomboids muscles.

Clinically, levator scapulae tightness or dysfunction is a common source of neck and upper scapular pain, often seen in patients with poor posture, muscle imbalance, or repetitive overhead activities (Vongsirinavarat et al., 2023).

4. LIGAMENTOUS ANATOMY OF THE SHOULDER

The ligamentous anatomy of the shoulder plays a critical role in maintaining the stability of the glenohumeral and acromioclavicular joints while allowing the upper limb to achieve its extensive range of motion. These ligaments function together with the dynamic stabilizers of the shoulder to resist excessive rotation of the humeral head and to support the scapular and clavicular articulations. Key components include the

glenohumeral ligaments, which reinforces the anterior capsule; the coracohumeral and coracoacromial ligaments, which contribute to superior stability; and the acromioclavicular and coracoclavicular ligaments, which stabilize the clavicle and the scapula within the shoulder girdle. Understanding the structure, attachments, and biomechanical functions of these ligaments is essential for interpreting mechanisms of instability, impingement, and injury patterns within the shoulder complex (Moore et al., 2014).

4.1. Glenohumeral Ligaments

The superior, middle, and inferior glenohumeral ligaments reinforce the anterior capsule and act as the main static stabilizers limiting anterior and inferior movement of the humeral head.

The superior part helps prevent downward subluxation of the humeral head in adduction and helps stabilize the joint in neutral. The middle part, which shows considerable anatomical variation, provides anterior restraint in mid-range abduction and external rotation. The inferior part is the most important stabilizer, consisting of anterior and posterior bands connected by an axillary pouch. The anterior band becomes tense in abduction and external rotation making it the key structure injured in Bankart lesions (Mutlu et al., 2013)

4.2. Coracohumeral Ligament

Originating from the lateral aspect of the coracoid process, the coracohumeral ligament spans toward the greater and lesser tubercles of the humerus.

Functionally, the coracohumeral ligament provides superior stability to the glenohumeral joint. It also contributes to limiting external rotation in the neutral position.

Clinically, pathology of the coracohumeral ligament is most frequently associated with adhesive capsulitis, or “frozen shoulder,” where thickening of the ligament contributes to stiffness and restriction of external rotation (Ramirez, 2019).

4.3. Coracoacromial Ligament

This sturdy ligament forms a triangular band that stretches from the lateral edge of the coracoid process to the acromion. Along with the acromion and the coracoid process, this ligament forms a protective arch above the humeral head.

The coracoacromial ligament plays minimal role in dynamics glenohumeral stability but prevents superior dislocation of the humeral head.

Thickening of the coracoacromial ligament, with or without acromial morphological variations such as a “hooked acromion,” may contribute to subacromial impingement syndromes (von Schroeder et al., 2001).

4.4. Acromioclavicular Ligament

It is a dense thickening of the joint capsule that covers the superior and inferior sides of the acromioclavicular joint. Acromioclavicular ligament connects the acromion of the scapula to clavicle. It reinforces the joint capsule and contributes primarily to horizontal stability of the acromioclavicular joint.

Functionally, the acromioclavicular ligament limits anteroposterior rotation and shear forces at the acromioclavicular joint, working with the coracoclavicular ligaments, together provide vertical stability.

Acromioclavicular joint injuries also acromioclavicular ligament damage are frequently observed. Disruption of the acromioclavicular ligament, usually classified as Rockwood type I-II, leads to pain, tenderness, and localized joint instability (Flores et al., 2020).

4.5. Coracoclavicular Ligament

It is the key stabilizer of the acromioclavicular joint and firmly connects the clavicle to the coracoid process. It consists of two distinct components: the conoid ligament, which is more medial and vertically oriented, and the trapezoid ligament, which is more lateral and obliquely oriented.

Functionally, the conoid ligament resists superior displacement of the clavicle and restricts excessive anterior rotation, while the trapezoid ligament limits horizontal displacement.

Clinically, rupture of the coracoclavicular ligaments is a hallmark of Rockwood type III–VI acromioclavicular joint injuries (Flores et al., 2020).

5. NEUROVASCULAR ANATOMY OF THE SHOULDER

The neurovascular anatomy of the shoulder supports the extensive muscular and ligamentous structures that facilitate upper-limb mobility. Blood flow to the region mainly comes from axillary artery branches that supply the deltoid, proximal humerus, and surrounding tissues. Originating from the thyrocervical trunk, the suprascapular artery feeds the supraspinatus and infraspinatus. The dorsal scapular artery provides circulation to the levator scapulae and the rhomboid muscles. Further contributions are provided by subscapular artery branches to the subscapularis and teres major, and by the lateral thoracic artery to the serratus anterior.

The lymphatic drainage of the shoulder region primarily flows into the axillary lymph nodes, particularly the anterior (pectoral), lateral (humeral), and posterior (subscapular) groups, which receive lymph from the skin, superficial tissues, and

muscular structures of the shoulder girdle. Deeper structures, including the glenohumeral joint, drain into the central and apical axillary nodes.

These muscles are innervated by brachial plexus. The axillary nerve supplies the teres minor and deltoid muscles whereas the suprascapular nerve innervates the infraspinatus and supraspinatus muscles. The long thoracic nerve drives the serratus anterior, and the dorsal scapular nerve innervates the rhomboids and the levator scapulae. The trapezius receives its motor input from the spinal accessory nerve, with additional proprioceptive fibers contributed by C₃ and C₄.

Clinically, neuropathies affecting neurovascular pathways such as axillary nerve injury after dislocation, suprascapular nerve entrapment or long thoracic nerve palsy resulting in medial scapular winging combine with regional lymphatic involvement in cases of infection, tumor spread, or postoperative edema, emphasizing the integrated importance of the shoulder's neurovascular systems (Moore et al., 2014).

6. CONCLUSION

The shoulder is a uniquely mobile and functionally complex region, relying on the coordinated interaction of its bony architecture, ligamentous stabilizers, muscular components, and neurovascular structures. Understanding the osteology, myology, and ligamentous anatomy of the shoulder provides the foundation for recognizing normal biomechanics as well as the mechanisms underlying common injuries and disorders. Detailed knowledge of the region's neurovascular and lymphatic pathways further enhances diagnostic accuracy and guides safe surgical and rehabilitative approaches. As clinical conditions such as instability, rotator cuff pathology, impingement syndromes, and nerve entrapments remain prevalent across diverse populations, a

comprehensive anatomical perspective is essential for effective patient evaluation and management. This chapter aims to integrate these anatomical principles with relevant clinical correlations, supporting both academic understanding and practical application in the assessment and treatment of shoulder disorders.

REFERENCES

- Attum, B., & Thompson, J. H. (2025). Humerus fractures overview. In StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482281/>
- Bakhsh, W., & Nicandri, G. (2018). Anatomy and physical examination of the shoulder. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 26(3), e10–e22. <https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000202>
- Chambers, M. M., Khan, A. Z., & Namdari, S. (2022). Teres minor muscle atrophy: Anatomy, patterns, and clinical manifestations. *JBJS Reviews*, 10(12), Article e22.00130. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.22.00130>
- Desmeules, F., Roy, J.-S., Lafrance, S., Charron, M., Dubé, M.-O., Dupuis, F., ... Michener, L. A. (2025). Rotator cuff tendinopathy diagnosis, non-surgical medical care and rehabilitation: A clinical practice guideline. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 55, 235–274. <https://doi.org/10.2519/jospt.2025.13182>
- Didesch, J. T., & Tang, P. (2019). Anatomy, etiology, and management of scapular winging. *The Journal of Hand Surgery*, 44(4), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.08.008>
- Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A. W. M. (2010). *Gray's anatomy for students* (3rd ed., pp. 655–657). Churchill Livingstone/Elsevier.
- Flores-Hernandez, C., Eskinazi, I., Hoenecke, H. R., & D'Lima, D. D. (2019). Scapulothoracic rhythm affects glenohumeral joint force. *JSES Open Access*, 3(2), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.jses.2019.03.004>

- Longo, U. G., Risi Ambrogioni, L., Berton, A., Candela, V., Massaroni, C., Carnevale, A., ... Denaro, V. (2020). Scapular dyskinesis: From basic science to ultimate treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 2974. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082974>
- Ljunggren, A. E. (1979). Clavicular function. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 50, 261–268.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2014). Clinically oriented anatomy (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mutlu, S., Mahiroğulları, M., Güler, O., Uçar, B. Y., Mutlu, H., Sönmez, G., & Mutlu, H. (2013). Anterior glenohumeral instability: Classification of pathologies of anteroinferior labroligamentous structures using MR arthrography. *Advances in Orthopedics*, 2013, Article 473194. <https://doi.org/10.1155/2013/473194>
- Noguchi, T., Mautner, J. F., & Duncan, S. F. M. (2017). Dorsal plate fixation of scapular fracture. *Journal of Hand Surgery*, 42(10), 843.e1–843.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2017.06.008>
- Okereke, I., & Abdelfatah, E. (2022). Surgical management of acute Rockwood grade III acromioclavicular joint dislocations: A systematic review. *Cureus*, 14(9), e28657. <https://doi.org/10.7759/cureus.28657>
- Paladini, P., Pellegrini, A., Merolla, G., Campi, F., & Porcellini, G. (2012). Treatment of clavicle fractures. *Translational Medicine UniSa*, 2, 47–58.
- Ramirez, J. (2019). Adhesive capsulitis: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 99(5), 297–300.

- Richards, A. P., Burkhart, S. S., & Lo, I. K. Y. (2003). Subscapularis tears: Arthroscopic repair techniques. *Orthopedic Clinics of North America*, 34(4), 485–498. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(03\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(03)00096-8)
- Tessler, J., & Talati, R. (2023). Axillary nerve injury. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/>
- von Schroeder, H. P., Kuiper, S. D., & Botte, M. J. (2001). Osseous anatomy of the scapula. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (383), 131–139. <https://doi.org/10.1097/00003086-200102000-00015>
- Vongsirinavarat, M., Wangbunkhong, S., Sakulsriprasert, P., & Petviset, H. (2023). Prevalence of scapular dyskinesis in office workers with neck and scapular pain. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 29(1), 50–55. <https://doi.org/10.1080/10803548.2021.2018855>
- Williams, M. D., Edwards, T. B., & Walch, G. (2018). Understanding the importance of the teres minor for shoulder function: Functional anatomy and pathology. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 26(5), 150–161. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00258>

SPLEN (LIEN) ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Mehmet SELÇUK¹

1. GİRİŞ

Dalak (splen veya lien) en büyük lenfoid organ olup regio hypocondrica sinistrada bulunur. Erişkinlerde dalak kama şeklinde, kalınlık/uzunluk/genişlik sırasıyla yaklaşık 3×12×7 cm boyutlarında ve 150 gr ağırlığındadır ve pürüzsüz bir serozal yüzeye sahiptir. Organın visseral ve parietal yüzeyler olmak üzere iki yüzeyi ve üst, alt ve orta sınırlar olarak bilinen üç sınırı vardır (Skandalakis, 2004; Standring, 2005).

Splen, hem innate hem de adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir işleve sahiptir ve özellikle kapsüllü bakteriler, mantarlar ile kan yoluyla yayılan diğer patojenlere karşı etkin savunmanın sağlanmasında kritik bir rol üstlenir (Chen ve ark., 2019; Crane ve ark., 2021).

Dalak, antijenlere karşı immün yanıtı başlatan ve kanı yabancı partiküller ile hasarlı eritrositlerden arındıran temel bir filtrasyon organıdır. Eritrosit yıkımı sonucu açığa çıkan demir, yeni eritrositlerin yapımında kullanılır (Arıncı ve Elhan, 2016). Fagositoz, immün yanıt, hücre üretimi ve kan depolama işlevleri, yapısal olarak farklı iki bölmesi; beyaz pulpa ve kırmızı pulpa tarafından yürütülür (Ozan, 2014). Kırmızı pulpa, yabancı maddeleri ve hasarlı eritrositleri uzaklaştırırken, demirin geri kazanımı ve eritrosit/trombosit depolanmasında rezervuar

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0798-1772.

görevi görür. Beyaz pulpa ise kanda antijen ve antikor varlığında immün yanıtı aktive eder (Cesta, 2006).

Dalağın anatomik yapısının, fizyolojik işlevlerinin ve embriyolojik gelişiminin ayrıntılı olarak kavranması, splenik hastalıklar ile konjenital varyasyonların temelinde yer alan patofizyolojik süreçlerin doğru biçimde yorumlanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Künt karın travması vakalarında dalağın morfolojisi ve anatomisinin bilinmesi hayati önem taşır. Radyologların ve cerrahların dalağın anatomisini (arter, bağlar, segmentler ve loblar dahil) ve çevredeki diğer yapılara göre konumunu anlamaları dalak yaralanmalarında seçilecek tedavi protokollerini belirlemesi açısından önemlidir. Yine dalağın bazı anatomik varyasyonları ve boyutları hakkında edinilen bilgiler cerrahlara önemli bilgiler sağlayacaktır.

2. SPLEN (LIEN) EMBRİYOLOJİSİ

İnsan dalak gelişimi, gebeliğin dördüncü haftasında küçük kesenin mezogastriumundaki mezenkimal yoğunlaşma ile başlar; mezenkimal hücreler lobüller oluşturarak lenfoid organı meydana getirir (Larsen, 1997; Moore ve Persaud, 1998). Lobüllerin füzyonu üst sınırdaki çentik oluşumuna yol açar (Gayer ve ark., 2006; Das ve ark., 2008). Fetal dalak tipik olarak lobludur, ancak çoğu lob doğumdan önce kaybolur; bazıları hilusta aksesuar dalak olarak kalabilir. Aksesuar dalak, en sık görülen konjenital dalak anomalilerindendir ve bazen böbreğin üst polünde yerleşerek renal kitle veya tümörle karışabilir (Rabushka, 1994; Gayer ve ark., 2001; Elsayes, 2005; Ungör ve ark., 2007).

Bazı durumlarda, üst kenarda embriyolojik gelişim sırasında çentikler oluşabilir; orta veya alt kenarlarda ise nadirdir (Larsen, 1997; Standring, 2005; Skandalakis, 2004). Üst sınırdaki çentikler, büyümüş dalağı palpe etmek için klinik

kılavuz olarak kullanılabilir (Moore ve Persaud, 1998). Bazı dalaklarda çentikler, dalağı iki veya daha fazla loba ayırarak kosta ve iç organ yüzeylerinde fissürler oluşturur (Nayak ve ark., 2011). Alt sınır çentikleri ise dalak ve komşu organ sınırlarının belirlenmesinde komplikasyonlara yol açabilir; derin fissürlerde sıvı birikmesi, radyolojik incelemelerde laserasyonla karışabilir (Dodds ve ark., 1990).

Arumugam ve Subbiah (2020), yaptığı bir kadavra çalışmasında 50 dalağın %40'ında üst kenarda çentik, %10'unda alt kenarda çentik olduğunu ve %50'sinde hiçbir kenarda çentik olmadığını belirtti. Yarıkların beş dalakta (%10) olduğunu belirten bu çalışmada; bunlardan üçü tamamlanmamış çatlaklar ve geri kalan ikisinde dalağı iki loba bölen tam çatlaklar olduğunu bildirdi.

3. SPLEN (LIEN) ANATOMİSİ

Dalak, regio hypocondrica sinistra'da derinde bulunur. Fundus gastricus ile diaphragma arasında, lig. phrenicolicum'un hemen üzerinde bulunan dalak damardan zengindir (Arıncı ve Elhan, 2016). Vücuttaki en büyük lenfoid dokudur. Sağlıklı dalak, yumuşak, kırılğan, koyu mor renkli ve pürüzsüz bir yüzeyi olan organdır (Mahadevan, 2019).

Dalak, diyaframın sol kubbesi altında konumlanan intraperitoneal bir organ olup, anatomik olarak dokuzuncu, onuncu ve on birinci kostalarla komşuluk göstermektedir. Uzun eksen, soldaki onuncu costaya karşılık gelir. Oval şekillidir ve arkadan ve üstten (arka kutup) öne ve alta (ön kutup) eğik olarak yerleştirilmiştir. Dalağın boyutu, şekli ve ağırlığı değişkendir. Uzunluğu, genişliği ve kalınlığı sırasıyla yaklaşık 12, 7 ve 3 cm'dir. Kanın içeriğine bağlı olarak ağırlığı ortalama 150 gramdır. Erkeklerde biraz daha ağırdır. Sindirimden sonra dalağın hacmi artar, yine alınan besine bağlı dalağın boyutu

değişmektedir (Ozan, 2014; Arıncı ve Elhan, 2016; Varga ve ark., 2018; Mahadevan, 2019).

3.1. Dalağın yüzü, kenarı ve ucu

İki yüzü, iki ucu ve iki kenarı bulunan splen'in yüzlerinden diaphragma ile komşuluğu bulunan konveks yüzüne *facies diaphragmatica*, organlar ile komşuluğu bulunan konkav yüzüne ise *facies visceralis* denilir (Arıncı ve Elhan, 2016).

Facies diaphragmatica, diaphragma'nın alt yüzüne yaslanır ve diaphragma aracılığıyla sol tarafta 9-11. kostalarla komşuluk gösterir. Bu bölgede diaphragma ile kostalar arasında *pleura*'nın *kostodiyafragmatik resesi* yer almakta olup, akciğerin alt sınırı istirahat halinde bu seviyenin üzerinde sonlanır. Bu yüzün üst ucuna yakın kısmı hafifçe *mediale* doğru kıvrılmıştır. *Facies visceralis* üzerinde damar ve sinirlerin geçtiği yarık şeklindeki geçite *hilum splenicum* adı verilir. *Hilum splenicum*'un önünde yer alan çukur alan *facies gastrica* olarak adlandırılır ve buraya midenin arka yüzünün sol bölümü komşuluk yapar. *Hilum splenicum*'un arkasında bulunan çukur yüz ise *facies renalis* olarak tanımlanır ve sol böbreğin (*ren sinister*) ön yüzü ile ilişkilidir. Bu yüzün alt kısmında yer alan küçük yüz *facies colica* olup, buraya *flexura coli sinistra* oturur (Arıncı ve Elhan, 2016).

Hilum splenicum dışında, bütünü peritonla sarılıdır. Peritoneum, *hilum splenicum* aracılığı ile arkada diaphragma'ya (lig. *phrenicosplenicum*) ve ön tarafta da mideye (lig. *gastrosplenicum*) bağlanır (Arıncı ve Elhan, 2016).

Facies diaphragmatica'yı *facies gastrica*'dan ayıran ön kenara *margo superior* denilir. Lateral uca yakın bölgede bir ya da iki adet çentiğin bulunması, dalağın erken fetal dönemde lobüler bir organizasyona sahip olduğuna işaret eden morfolojik bir bulgu olarak kabul edilmektedir. *Margo inferior*, *facies diaphragmatica*'yı, *facies renalis*'ten ayırır. Üst kenardan daha

künt ve yuvarlaktır. Diaphragma ile sol böbreğin üst parçası arasındadır ve 11. costanın alt kenarının pozisyonuna uyur (Ozan, 2014).

Flexura coli sinistra ve lig. phrenicocolicum ile komşuluğu bulunan ön ucuna *extremitas anterior*, columna vertebralisle bakan arka ucuna ise *extremitas posterior* denilir (Ozan, 2014).

3.2. Dalağı saran tabakalar

Dalak, fibröz bağ dokusu ile elastik lifler ve düz kas hücreleri içeren, yapısal olarak dayanıklı bir kapsül tarafından sarılmaktadır. Organı dıştan saran iki ayrı tabaka bulunmaktadır. Bunlardan dışta yer alan seröz tabaka *tunica serosa*, içte bulunan fibröz tabaka ise *tunica fibrosa* olarak adlandırılır. Dalağı örten periton tabakası *tunica serosa* olarak tanımlanır; ince ve düzgün yapıda olup alttaki *tunica fibrosa* ile sıkı bir bağlantı gösterir. Periton, *hilum splenicum* ile *ligamentum gastrosplenicum* ve *ligamentum phrenicosplenicum*'un dalağa tutunduğu alanlar dışında, dalağın tamamına yakını sarar (Cesta, 2006; Arıncı ve Elhan, 2016).

Tunica fibrosa, dalak parankimi içine doğru uzanan septalar gönderir; bu yapılar *trabeculae splenicae* olarak adlandırılır. Dalak dokusu içerisinde yer alan retiküler boşluklar, *pulpa splenica (lienalıs)* adı verilen fonksiyonel dokularla doldurulmuştur. Renk ve yapı özelliklerine göre pulpalar iki gruba ayrılır: *pulpa rubra* ve *pulpa alba*. Beyaz pulpa, arteriollerini çevreleyen lenfoid dokudan oluşur ve antijenik uyarı sonrasında yaklaşık 24 saat içinde belirgin şekilde genişleyerek makroskopik olarak izlenebilen germinal merkezler meydana getirir. Bu yapılar splenik lenfatik nodüller ya da *Malpighian cisimleri* olarak bilinir. Kırmızı pulpa ise *Billroth kordonları* olarak adlandırılan bağ dokusu elemanları ile kanla dolu venöz

sinüzoidlerden oluşur. Normal bir dalakta parankimin yaklaşık %76–79'unu kırmızı pulpa oluşturur (Ozan, 2014).

3.3. Dalağın topografik ilişkileri

Posterolateral olarak dalak, sol hemidiafragmanın alt yüzeyi ile ilişkilidir ve periton boşluğunun sol üst sınırı ile ayrılır. Sol hemidiafragma bir yanda dalak ile diğer yanda sol akciğerin tabanı olan plevra ve 9. 10. ve 11. sol costalar arasına karışır. Sol alt göğsün posterolateral tarafında bir pnömotoraks, yırtılmış bir akciğer ve yırtılmış bir dalakla sonuçlanan bir bıçak yaralanması ihtimali düşünmek kolaydır (Mahavedan, 2019).

Dalağın arka kutbu, sol paravertebral oluğun içinde veya hemen yanında, 1. lumbal vertebra ile aynı seviyede yer alır. Dalağın ön kutbu, kolonun splenik bükülmesinin hemen superolateralinde ve lig. phrenicocolica'nın hemen üzerinde yer alır. İkincisi, sol hemidiafragmanın alt yüzeyinde periton ile sürekli hale gelmek için dalak bükülmesinden yanal ve yukarı doğru uzanan kısa, çift katmanlı bir periton kıvrımıdır (Mahavedan, 2019).

3.4. Dalağın dolaşımı

Dalak, yoğun damar ağına sahip bir kan filtresi olarak işlev görür. Kan, a. splenica yoluyla hilustan girer ve trabeküler arterlere dallanır. Bunlar küçük arteriyollere ayrılarak kırmızı pulpaya girer ve merkezi arteriyolleri oluşturur; daha küçük arteriyoller beyaz pulpa kılcal yataklarını besler (Satodate ve ark., 1986; Valli ve ark., 2002).

Sinüzoidlerden çıkan pulpa venleri birleşerek trabeküler venleri oluşturur. Trabeküler venlerin birleşmesiyle segmental venler meydana gelir ve bu venler bir araya gelerek v. splenica'yı oluşturur. V. splenica, v. mesenterica inferior'u aldıktan sonra pankreas boynunun (collum pancreatis) arkasında

v. mesenterica superior ile birleşerek v. portae hepatis'i meydana getirir (Ozan, 2014).

Periarterial lenfatik doku ile Malpighi cisimciklerinden başlar ve kapsülün altında bir ağ oluşturur. Hilusdan çıkan lenf damarları nodi splenicive nodi coeliaci'ye açılır. Buradan da pankreasın lenf nodüllerine açılır (Arıncı ve Elhan, 2016).

Dalağın otonom innervasyonu parasempatik ve sempatik liflerden oluşur. Parasempatik lifler *nervus vagus* kaynaklı iken, sempatik lifler *nervi splanchnici* aracılığıyla gelir. Bu lifler *plexus coeliacus*'tan ayrıldıktan sonra *arteria splenica* çevresinde örgü şeklinde bir yapı oluşturarak *plexus splenicus* aracılığıyla dalağa ulaşır. Sempatik sinir liflerinin aktivasyonu, dalak kapsülü ve trabeküllerdeki düz kasların kasılmasına yol açarak, organda depolanmış kanın sistemik dolaşıma verilmesini sağlar. Buna karşılık parasempatik uyarı, dalakta kanın depolanmasını desteklerken lenfoid dokunun fonksiyonel aktivitesini artırıcı etki gösterir (Arıncı ve Elhan, 2016).

4. SPLENİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Dalağın şekli, konumu, sayısı ve büyüklüğü ile birlikte çok çeşitli anomalileri olabilir. Bu anomalilerin çoğu doğuştan olmakla birlikte sonradan kazanılan türleri de vardır. Dalak şeklini etkileyen konjenital anomaliler lobulasyonlar, çentikler ve yarıklardır. Dalağın füzyon ve yerleşim anomalileri aksesuar dalak, splenopankreatik füzyon ve gezici dalaktır. Polispleni bir sendromla ilişkilendirilebilir. Splenosis ve küçük dalak sırasıyla travma ve orak hücre hastalığının sebep olduğu kazanılmış anomalilerdir (Yildiz ve ark., 2013).

Dalağa ait bazı konjenital varyasyonlar, özellikle lobülasyonun devam etmesi ya da aksesuar dalak varlığı, görece sık karşılaşılan bulgulardır. Buna karşın dolaşan dalak

(*wandering spleen*) ve polispleni gibi gelişimsel anomaliler oldukça nadir görülür. Splenik konjenital varyasyon ve anomalilerin sınıflandırılması, Latince ve İngilizce terminolojiyi içeren, uluslararası düzeyde kabul görmüş resmi embriyolojik adlandırma sistemi olan *Terminologia Embryologica (TE)* esas alınarak yapılmaktadır (Varga ve ark., 2018).

4.1. Aspleni, polispleni, hipospleni

Dalağa ilişkin çok sayıda nadir görülen konjenital anomali tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan *aspleni*, dalağın tamamen yokluğu ile karakterizedir ve literatürde *Ivemark sendromu* olarak da adlandırılmaktadır. *Polispleni* ise birden fazla, genellikle küçük ve birbirine benzer boyutlarda dalak dokusunun bulunması ile tanımlanır ve sıklıkla organ heterotaksisi ile birlikte görülür. Heterotaksi (diğer adıyla *situs ambiguus*), organların ne normal anatomik yerleşimlerinde ne de tam ayna görüntüsü şeklinde konumlandığı bir dizilim bozukluğunu ifade eder. Erken embriyogenez döneminde sağ-sol aksın oluşumunu etkileyen genetik mutasyonların bu tabloya katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte, heterotaksinin etiyojisi günümüzde hâlen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Tawfik ve ark., 2013).

Otopsi verilerine göre, aspleni ya da polispleni ile birlikte heterotaksi bulunan olguların yaklaşık %40–70’inde, dalak dışındaki organlar ve organ sistemlerine ait ek anomaliler saptanmaktadır. Klinik sonuçlar değerlendirildiğinde, aspleni tanısı olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %35 iken, polispleni olgularında bu oranın %61 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (Kothari, 2014).

Asplenisi bulunan pediatrik hastaların çeşitli sepsis tablolarına karşı artmış bir duyarlılık gösterdiği bilinmektedir. Ancak mevcut verilerin sınırlı olması nedeniyle, koruyucu yaklaşımlar konusunda literatürde ortak bir görüş oluşmamıştır.

Waldman ve ark. (1977), asplenili çocuk hastalarda enfeksiyonlara bağlı mortalite riskinin, özellikle konjenital kardiyak anomalilere bağlı ölüm riskinden daha yüksek olduğunu bildirmiş ve bu nedenle yaşam boyu antibiyotik profilaksisi uygulanmasını önermiştir. Ayrıca, Chiu ve ark. (2014), özellikle *Pneumococcus* sp. ve *Citrobacter freundii* organ heterotaksisi olan hastalarda daha yüksek mortaliteye yol açmıştır. Bu sadece aspleni vakalarını değil, aynı zamanda polispleniye de içeriyordu.

Polisplenide, hastalarda iki ila on altı dalak daha bulmak mümkündür. Genellikle, her bir dalak aynı boyuttadır ve genellikle midenin büyük eğriliğinde bulunurlar (Tawfik ve ark., 2013).

Hiposplenizm çoğunlukla edinilmiş olup, orak hücreli anemi, çölyak hastalığı, Plasmodium malariae enfeksiyonu ve alkolik sirozla ilişkilidir; nadiren doğuştan da görülebilir (William & Corazza, 2007; Hommel ve ark., 2013; Mathew ve ark., 2015). Dalak küçülmesi ve patolojik değişikliklerle karakterize olan bu durum, özellikle çocuklarda ciddi immün yetmezliğe yol açabilir (Scheuerman ve ark., 2014). Tanı Howell-Jolly cisimcikleri veya dalak sintigrafisi ile desteklenir (Kirkineska ve ark., 2014). Hiposplenik hastalarda başlıca ölüm nedeni pnömokokal sepsistir; ayrıca vasküler, otoimmün, trombotik hastalıklar ve bazı tümörler için artmış risk mevcuttur (William & Corazza, 2007).

4.2. Dalağın lobulasyonu

Dalağın lobülasyon göstermesi (lobulatio splenis), fizyolojik bir varyant olup patolojik bir süreçle ilişkilendirilmez (Karakaş ve ark., 2005). Literatürde “crenae splenis” olarak adlandırılan derin yarık ve çentikler genellikle diyafragmatik yüzün üst kenarında bulunur ve klasik anatomide “krenat marj” olarak tanımlanır (Yıldız ve ark., 2013). Bu lobulasyonlar karın

travmalı hastalarda dalak laserasyonu ile karışabilir; bu nedenle anatomik varyasyonun rüptürü taklit edebileceği unutulmamalıdır (Benelli ve ark., 1992). Bu varyasyonlar, fetal gelişimde lobülleri ayıran olukların kalıntılarıdır ve nadiren diğer konjenital varyasyonlarla veya abdominal tümörlerle karışabilir (Drut ve ark., 1993; De Rosa ve Lapicciarella, 1994; Mandosse ve ark., 2000).

4.3. Aksesuar dalak ve aksesuar dalak nodülleri

Aksesuar dalak, popülasyonun %10–30’unda tesadüfen saptanır ve tekil veya çok sayıda olabilir. Genellikle kiraz büyüklüğünde olup vakaların %75’inde dalak hilumunda yer alır; nadiren gastrosplenik, splenorenal bağlarda veya pankreas kuyruğunda görülür. Morfolojik ve fonksiyonel olarak normal dalağa eşdeğer olan aksesuar dalak, muhtemelen dorsal mezogastriyumda mezenşimin ayrılmış şişkinliklerinin füzyonunun başarısızlığı sonucu embriyonik kökenli olarak oluşur (Varga ve ark., 2018).

Hipersplenizm veya splenektomi endikasyonu olan olgularda aksesuar dalak tanımlanması klinik açıdan önemlidir (Peddu ve ark., 2004; Orlando ve ark., 2005). Bu yapılar, sol böbreküstü bezi, pankreas, mide, bağırsak, retroperiton ve nadiren pelvis neoplazmaları ile lenfadenopatiyi taklit edebilir (Marchant ve ark., 1995; Lehtinen ve ark., 2013; Wang ve ark., 2016; Toutziaris ve ark., 2013; Taskin ve ark., 2015). Çok nadiren torsiyon gelişebilir ve akut veya kronik karın ağrısına yol açabilir (Impellizzeri ve ark., 2009).

4.4. Gezici dalak (dolaşan dalak)

Gezici bir dalak (splen migrans), dalağın karnın alt kısmına ve hatta pelvik boşluğa kaydığı nadir bir varyasyondur. Morfolojik incelemeler, bu kusurun normalde dalağı diyaframın sol kubbesinin altındaki bölgeye sabitleyen bağların yapısındaki ve hatta muhtemelen elastikiyetindeki

malformasyonlardan kaynaklandığını ortaya koymuştur. Bu bağlar dorsal mezogastriyumdan kaynaklanır ve dalağı böbreğe (splenorenal bağ), mideye (gastrosplenik bağ), sol kolik fleksura (splenokolik bağ) ve diyaframa (frenikosplenik bağ) sabitler (Varga ve ark., 2018).

Gezici dalak olgularının yaklaşık üçte biri 10 yaşına kadar olan çocuklarda görülür ve çocuklardaki ilk tanımlar 1854'te Polonyalı doktor Józef Dietl tarafından yapılmıştır (Magowska, 2013). Üreme çağındaki kadınlarda ise yaklaşık on kat daha sık teşhis konur, bu durum cinsiyet hormonlarının dalakla ilişkili bağların elastikiyetini etkileyebileceğini düşündürür (Soleimani ve ark., 2007; Richman ve ark., 2014). Gezici dalak, travma sonrası vasküler torsiyon veya rüptür riskini artırmasına rağmen vakaların %50'sine kadar teşhis edilmeden kalabilir (Soleimani ve ark., 2007; Richman ve ark., 2014). Aralıklı vasküler torsiyon vakaları dikkat çekicidir; örneğin, Vermeylen ve ark. (1983) 13 yaşındaki bir kızda dalak sabah sol arcus costa'nın altında hissedilip öğleden sonra umbilicus'a göç ettiğini ve gazlı içeceklerle ağrıya neden olduğunu bildirmiştir.

4.5. Füzyon anomalileri

Splenopankreatik füzyon (conjunctio splenopancreatica), dalağın tipik olarak pankreas kuyruğu ile nadiren başka pankreatik bölgelerle füzyonudur. Tanı, aksesuar intrapancreatik dokunun dalak dokusundan ayırt edilmesini gerektirir. Çoğu vakada kromozom 13 trizomisi, Schinzel-Giedion sendromu, trizomi 21 veya diğer ciddi konjenital anomalilerle ilişkilidir (Gomi ve ark., 2009; Lehman ve ark., 2008; Peres ve ark., 2004), ancak literatürde başka bir ciddi anomali ile ilişkili olmayan bir vaka da bildirilmiştir (Balli ve ark., 2009). Splenektomi veya distal pankreatektomi yapılan hastalarda bu varyasyonun tanısı klinik olarak önemlidir ve embriyolojik

olarak, dalak primordium ile dorsal pankreas tomurcuğu arasındaki küçük mesafeye bağlı gelişir (Varga ve ark., 2018).

Splenogonadal füzyon (conjunctio splenogonadalis), ilk olarak 1883'te Bostroem tarafından tanımlanan nadir bir doğuştan varyasyondur (Khairat ve Ismail, 2005). Bugüne kadar 200'den az vaka bildirilmiştir ve dalağın gonad veya mezonefroz kalıntısıyla füzyonu sonucu oluşur. Özellikle erkeklerde testis inişini bozarak kriptorşidizm ile ilişkilidir; vakaların üçte birinden fazlasında görülür. Genellikle cerrahlar kasık fıtığı onarımı sırasında tesadüfen keşfeder veya skrotumda/kanalda ağırlı kitleler olarak palpe edilir (Lakshmanan ve ark., 2014; Sountoulides ve ark., 2014). Doğru preoperatif tanı, gonadın korunmasını sağlayabilir; aksi halde vakaların %37'si gereksiz orşiektomi ile sonuçlanmaktadır (Cirillo ve ark., 1999).

Splenogonadal füzyonun etiyolojisi henüz net değildir. Embriyonik dalak sola döndükten sonra, gelişmekte olan dalak ile gelişmekte olan testisi sabitleyen geçici embriyonik sol diyafragmatik bağ arasındaki mesafe, dalak dokusunun bir kısmının yakın çevrede olması nedeniyle "yapışabilmesi" için azaltılır (Malik, 2013).

4.6. Splenozis

Buchbinder ve Lipkoff, splenik dokunun heterotopik ototransplantasyonunu tanımlamak için ilk kez 1939'da "splenosis" terimini kullandılar (Buchbinder ve Lipkoff, 1939). Dalak yırtılması (delme ve ateşli silah yaralanmaları, araba kazaları gibi) veya dalağı içeren ameliyatlardan sonra ortaya çıkabilen iyi huylu bir durumdur. Bu dalak implantları en sık karın ve pelvik boşluklarda görülür ve en yaygın olarak parietal periton, mezenter, büyük omentum, ince ve kalın bağırsağın serozal yüzeyi ve diyafragmatik yüzeyi içerir (Ribeiro ve ark., 2006; Younan ve ark., 2015).

Splenosis erkeklerde daha sık saptanır, bunun nedeni genç erkeklerde daha yüksek travma insidansı olabilir. Daha az yaygın olarak, yeni doğan bebeklerde ciddi hemolitik hastalığa bağlı olarak ve ergenlerde enfeksiyöz mononükleoza sekonder olarak spontan travmatik olmayan dalak rüptürü meydana gelebilir (Ksiadzyna ve Pena, 2011).

Dalak travması geçirmiş hastaların %67'ye varan oranında splenoz olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu durumun gerçek insidansı, genellikle görüntüleme veya cerrahi sırasında tesadüfi bir bulgu olduğu için bilinmemektedir (Imbriaco ve ark., 2008).

Splenozisli hastalar tipik olarak asemptomatiktir ve durum tesadüfen görüntüleme ile saptanır. Splenosis çoğu hastada cerrahi rezeksiyon gerektirmez. Aslında, bu etki sınırlı olmasına rağmen, bu dalak implantlarının asplenik hastalarda koruyucu bir bağışıklık tepkisi sergileyebileceği teorize edilmiştir (Pearson ve ark., 1978). Nadir vakalarda, yerleşim yerine bağlı olarak, splenozun belirsiz tekrarlayan testiküler veya karın ağrısına, gastrointestinal kanamaya veya adezyona sekonder bağırsak obstrüksiyonuna yol açabileceği bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2006; Imbriaco ve ark., 2008).

4.7. Küçük dalak

Küçük dalağı olan yetişkinlerde genellikle kronik dalak enfarktüsüne neden olan homozigot orak hücre hastalığı bulunur. Dalak yoğun şekilde kalsifiye olabilir ve radyografilerde ve BT'de küçük olabilir. Otosplenektomi durumunda dalak boyutu 0,5–1 cm kadar küçük olabilir ve ayrıca kronik kan transfüzyonları ve/veya kalsifikasyonlardan kaynaklanan demir birikimine bağlı olarak T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde azalmış sinyal yoğunluğu gösterebilir (Rabushka ve ark., 1994; Elsayes ve ark., 2005).

5. SONUÇ

Bu bölümde dalak anatomisi, embriyolojik gelişimi ve konjenital anomalileri üzerine yapılan kapsamlı bir değerlendirme sunulmuştur. Anatomi ve gelişimle ilgili temel konular ile aksesuar dalak, lobülasyon, polizpleni ve aspleni gibi varyasyonlar klinik örneklerle ele alınmıştır. Bölümün temel mesajı, dalak anatomisinin derinlemesine kavranmasının klinik uygulamalarda doğru tanı ve tedavi sürecini doğrudan etkilediğidir. Bu bağlamda, normal anatomik varyasyonların farkında olunması, yanılgıya düşmeyi önleyerek ayırıcı tanı sürecini iyileştirir. Bölümden edinilen en önemli kazanım, dalak anatomisindeki varyasyon ve anomalilerin cerrahi ve radyolojik değerlendirmelerde mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğinin vurgulanmasıdır.

Dalak, immün ve hematopoetik sistemin aktif bir parçası olarak dolaşımdaki patojenleri süzer ve antijen sunar. Travma veya hasar sonrası splenik fonksiyon kaybı enfeksiyon ve hematolojik riskleri artırır. Cerrahi açıdan ise dalak anatomisinin varyasyonları, özellikle hilum splenicum ve çevresindeki damar yapıları, splenektomi veya lezyon rezeksiyonunda kanama riskini etkiler; bu nedenle cerrahların bu varyasyonlardan haberdar olması kritik önemdedir.

Sonuç olarak, dalak anatomisi ve konjenital anomalilerine ilişkin farkındalığın artırılması çok disiplinli bir yaklaşım gerektiren bir klinik önceliktir. Gelecekteki araştırmalar, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve genetik analizlerle nadir görülen dalak anomalilerinin erken tanısını mümkün kılacak; böylece yanlış tanı ve gereksiz cerrahi müdahaleler önlenecektir. Klinik uygulamada dalak anatomisi bilgisinin hasta güvenliğini doğrudan etkilediği unutulmamalıdır. Bu nedenle cerrahlar ve radyologlar literatürdeki yeni vaka serileri ışığında bilgilerini güncel tutmalı

ve konjenital dalak varyasyonlarını her zaman ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmalıdır. Dalak anatomisi ve anomalileri üzerine gerçekleştirilecek çok merkezli çalışmalar ve eğitim programları, mevcut bilgi birikimini derinleştirerek klinik farkındalığı artıracak ve hasta bakımında kaliteyi yükseltecektir.

KAYNAKÇA

- Arıncı, K., & Elhan, A. (2016). *Anatomi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
- Arumugam, S., & Subbiah, N. K. (2020). A cadaveric study of splenic fissures and bilobed spleen. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20(4), e346–e351. <https://doi.org/10.18295/squmj.2020.20.04.011>
- Balli, O., Karcaaltincaba, M., Karaosmanoglu, D., & Akata, D. (2009). Multidetector computed tomography diagnosis of fusion of pancreas and spleen confirmed by magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 33(2), 291–292.
- Benelli, G., Bonardi, R., Parziale, M., & Campari, P. F. (1992). Role of echography in the differential diagnosis of accessory lobulations and small capsular traumatic fissures of the spleen. *Radiologia Medica*, 84(6), 770–773.
- Buchbinder, J. H., & Lipkoff, C. J. (1939). Splenosis: Multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury. *Surgery*, 6, 927–934.
- Cesta, M. F. (2006). Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicologic Pathology*, 34(5), 455–465.
- Chen, Z., Bozec, A., Ramming, A., & Schett, G. (2019). Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(1), 9–17.
- Chiu, S. N., Shao, P. L., Wang, J. K., Chen, H. C., Lin, M. T., Chang, L. Y., ... Wu, M. H. (2014). Severe bacterial infection in patients with heterotaxy syndrome. *Journal of Pediatrics*, 164(1), 99–104.

- Cirillo, R. L., Jr., Coley, B. D., Binkovitz, L. A., & Jayanthi, R. V. (1999). Sonographic findings in splenogonadal fusion. *Pediatric Radiology*, 29, 73–75.
- Crane, G. M., Liu, Y. C., & Chadburn, A. (2021). Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 38, 112–124.
- Das, S., Abd Latiff, A., Suhaimi, F. H., Ghazalli, H., & Othman, F. (2008). Anomalous splenic notches: A cadaveric study with clinical importance. *Bratislavské Lekárske Listy*, 109, 513–516.
- De Rosa, F., & Lapicciarella, G. (1994). Splenic lobulation simulating a gastric neoformation: The diagnostic value of echography. *Radiologia Medica*, 87(4), 521–522.
- Dodds, W. J., Taylor, A. J., Erickson, S. J., Stewart, E. T., & Lawson, T. L. (1990). Radiologic imaging of splenic anomalies. *American Journal of Roentgenology*, 155, 805–810.
- Drut, R. M., Drut, R., Gilbert-Barness, E., & Reynolds, J. F., Jr. (1993). Abnormal spleen lobulation and short pancreas. *Birth Defects: Original Article Series*, 29(1), 345–352.
- Elsayes, K. M., Narra, V. R., Mukundan, G., Lewis, J. S., Menias, C. O., & Heiken, J. P. (2005). MR imaging of the spleen: Spectrum of abnormalities. *Radiographics*, 25(4), 967–982.
- Gayer, G., Hertz, M., Strauss, S., & Zissin, R. (2006). Congenital anomalies of the spleen. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 27, 358–369. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.06.002>

- Gayer, G., Zissin, R., Apter, S., Atar, E., Portnoy, O., & Itzhak, Y. (2001). CT findings in congenital anomalies of the spleen. *British Journal of Radiology*, 74(884), 767–772.
- Gomi, K., Sato, Y., Tanaka, M., Ijiri, R., Kato, K., Aoki, I., & Tanaka, Y. (2009). Specificity of splenopancreatic field abnormality in trisomy 13 syndrome: Macroscopic and histological analysis in 21 autopsy cases. *Pathology International*, 59(3), 147–151.
- Hommel, B., Galloula, A., Simon, A., & Buffet, P. (2013). Hyposplenism revealed by *Plasmodium malariae* infection. *Malaria Journal*, 12, 271.
- Imbriaco, M., Camera, L., Manciuria, A., et al. (2008). A case of multiple intra-abdominal splenosis with computed tomography and magnetic resonance imaging correlative findings. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 1453–1455.
- Impellizzeri, P., Montalto, A. S., Borruto, F. A., Antonuccio, P., Scalfari, G., Arena, F., & Romeo, C. (2009). Accessory spleen torsion: Rare cause of acute abdomen in children and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(9).
- Karakaş, H. M., Tunçbilek, N., & Ökten, Ö. Ö. (2005). Splenic abnormalities: An overview on sectional images. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 11, 152–158.
- Khairat, A. B., & Ismail, A. M. (2005). Splenogonadal fusion: Case presentation and literature review. *Journal of Pediatric Surgery*, 40(8), 1357–1360.
- Kirkineska, L., Perifanis, V., & Vasiliadis, T. (2014). Functional hyposplenism. *Hippokratia*, 18(1), 7–11.

- Kothari, S. S. (2014). Non-cardiac issues in patients with heterotaxy syndrome. *Annals of Pediatric Cardiology*, 7(3), 187–192.
- Książczyńska, D., & Peña, A. S. (2011). Abdominal splenosis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103, 421–426.
- Lakshmanan, P. M., Reddy, A. K., & Nutakki, A. (2014). A surprising content of congenital hernia: Complete splenogonadal fusion band. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014>
- Larsen, W. J. (1997). *Human embryology* (2nd ed., pp. 229–259). Philadelphia, PA: Saunders.
- Lehman, A. M., McFadden, D., Pugash, D., Sangha, K., Gibson, W. T., & Patel, M. S. (2008). Schinzel-Giedion syndrome: Report of splenopancreatic fusion and proposed diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(10), 1299–1306.
- Lehtinen, S. J., Schammel, C. M., Devane, M., & Trocha, S. D. (2013). Intrapancreatic accessory spleen presenting as a pancreatic mass. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 4(4), E23–E26.
- Magowska, A. (2013). Wandering spleen: A medical enigma, its natural history and rationalization. *World Journal of Surgery*, 37, 545–550.
- Mahadevan, V. (2019). Anatomy of the pancreas and spleen. *Surgery (Oxford)*, 37(6), 297–301.
- Malik, R. D., & Liu, D. B. (2013). Splenogonadal fusion: An unusual case of an acute scrotum. *Reviews in Urology*, 15(4), 197–201.

- Mandosse, P., Bourg, S., Paulhac, P., Dumas, J. P., & Colombeau, P. (2000). Splenic lobulation and pseudo-cancer of the left kidney. *Progrès en Urologie*, 10(2), 291–294.
- Marchant, L. K., Levine, M. S., & Furth, E. E. (1995). Splenic implant in the jejunum: Radiographic and pathologic findings. *Abdominal Imaging*, 20(6), 518–520.
- Mathew, H., Dittus, C., Malek, A., & Negroiu, A. (2015). Howell-Jolly bodies on peripheral smear leading to the diagnosis of congenital hyposplenism in a patient with septic shock. *Clinical Case Reports*, 3(8), 714–717.
- Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (1998). *The developing human: Clinically oriented embryology* (6th ed., pp. 271–302). Philadelphia, PA: Saunders.
- Nayak, B. S., Somayaji, S. N., & Soumya, K. V. (2011). A study on the variations of size, shape and external features of the spleen in South Indian population. *International Journal of Morphology*, 29, 675–677.
- Orlando, R., Lumachi, F., & Lirussi, F. (2005). Congenital anomalies of the spleen mimicking hematological disorders and solid tumors: A single-center experience of 2650 consecutive diagnostic laparoscopies. *Anticancer Research*, 25(6C), 4385–4388.
- Ozan, H. (2014). *Anatomi*. Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri.
- Pearson, H. A., Jonston, D., Smith, K. A., et al. (1978). The born-again spleen: Return of splenic function after splenectomy for trauma. *New England Journal of Medicine*, 298, 1389–1392.
- Peddu, P., Shah, M., & Sidhu, P. S. (2004). Splenic abnormalities: A comparative review of ultrasound,

- microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography. *Clinical Radiology*, 59, 777–792.
- Peres, L. C., Barbosa, G. H., Careta, R. S., Nassif, C. M., de Pina-Neto, J. M., Giuliani, L. R., Martinhago, C. D., & Gomy, I. (2004). Splenopancreatic field abnormality is not unique to trisomy 13. *Pediatric and Developmental Pathology*, 7(1), 91–94.
- Rabushka, L. S., Kawashima, A., & Fishman, E. K. (1994). Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination. *Radiographics*, 14(2), 307–332.
- Ribeiro, J., Silva, C., & Santos, A. (2006). Splenosis: A diagnosis to be considered. *International Brazilian Journal of Urology*, 32, 678–680.
- Richman, M., Hiyama, D. T., & Wasson, E. (2014). Wandering spleen. *Surgery*, 155(4), 728.
- Satodate, R., Tanaka, H., Sasou, S., Sakuma, T., & Kaizuka, H. (1986). Scanning electron microscopical studies of the arterial terminals in the red pulp of the rat spleen. *Anatomical Record*, 215, 214–216.
- Scheuerman, O., Bar-Sever, Z., Hoffer, V., Gilad, O., Marcus, N., & Garty, B. Z. (2014). Functional hyposplenism is an important and underdiagnosed immunodeficiency condition in children. *Acta Paediatrica*, 103(9), e399–e403.
- Skandalakis, J. E. (2004). *Skandalakis' surgical anatomy: The embryologic and anatomic basis of modern surgery* (pp. 1231–1277). Nicosia, Cyprus: Broken Hill Publishers.
- Soleimani, M., Mehrabi, A., Kashfi, A., Fonouni, H., Büchler, M. W., & Kraus, T. W. (2007). Surgical treatment of patients with wandering spleen: Report of six cases with

- a review of the literature. *Surgery Today*, 37(3), 261–269.
- Sountoulides, P., Neri, F., Bellocci, R., Schips, L., & Cindolo, L. (2014). Splenogonadal fusion mimicking a testis tumor. *Journal of Postgraduate Medicine*, 60(2), 202–204.
- Standring, S. (Ed.). (2005). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (39th ed., pp. 1239–1244). London, UK: Churchill Livingstone.
- Taskin, M. I., Baser, B. G., & Adali, E. (2015). Accessory spleen in the pelvis: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 12, 23–25.
- Tawfik, A. M., Batouty, N. M., Zaky, M. M., Eladalany, M. A., & Elmokadem, A. H. (2013). Polysplenia syndrome: A review of the relationship with viscero-atrial situs and the spectrum of extracardiac anomalies. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 35(8), 647–653.
- Toutziaris, C., Kampantais, S., Christopoulos, P., Papaziogas, B., & Vakalopoulos, I. (2013). Compensatory enlargement of an accessory spleen mimicking a retroperitoneal tumor: A case report. *Hippokratia*, 17(2), 185–186.
- Ungör, B., Malas, M. A., Sulak, O., & Albay, S. (2007). Development of spleen during the fetal period. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 29, 543–550.
- Valli, V. E., McGrath, J. P., & Chu, I. (2002). Hematopoietic system. In W. M. Haschek, C. G. Rousseaux, & M. A. Wallig (Eds.), *Handbook of toxicologic pathology* (Vol. 2, pp. 647–679). San Diego, CA: Academic Press.
- Varga, I., Babala, J., & Kachlik, D. (2018). Anatomic variations of the spleen: Current state of terminology, classification,

and embryological background. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 40, 21–29.

Vermeylen, C., Lebecque, P., Claus, D., Otte, J. B., & Cornu, G. (1983). The wandering spleen. *European Journal of Pediatrics*, 140, 112–115.

Waldman, J. D., Rosenthal, A., Smith, A. L., Shurin, S., & Nadas, A. S. (1977). Sepsis and congenital asplenia. *Journal of Pediatrics*, 90(4), 555–559.

Wang, W., Li, W., Sun, Y., Zhao, Y., Zhu, R., Li, J., & Zhang, H. (2016). Intragastric ectopic splenic tissue. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20(1), 218–220.

William, B. M., & Corazza, G. R. (2007). Hyposplenism: A comprehensive review. Part I: Basic concepts and causes. *Hematology*, 12(1), 1–13.

Yildiz, A. E., Ariyurek, M. O., & Karcaaltincaba, M. (2013). Splenic anomalies of shape, size, and location: Pictorial essay. *The Scientific World Journal*, 2013, 321810.

Younan, G., Wills, E., & Hafner, G. (2015). Splenosis: A rare etiology for bowel obstruction—A case report and review of the literature. *Case Reports in Surgery*, 2015, 1–4.

EPİFİZ BEZİNE BÜTÜNCÜL BİR BAKIŞ

Emre UĞUZ¹

Tufan ULCAY²

1. GİRİŞ

René Descartes 17. yüzyılın en etkili zihin–beden kuramcılarından biri olmakla birlikte, epifiz bezini ruhun bedensel düzlemle en dolaysız bağ kurduğu “başlıca makam” olarak tanımlamıştır. Bu tanım, daha sonraları popüler kültürde “ruhun tahtı” formülasyonuna dönüşmüştür. Descartes’ın argümanı, döneminin anatomi bilgisini ve fizyoloji tahayyülünü sentezleyen özgün bir tasarım olarak ele alınmıştır. “Descartes aslında özgün değildi.” iddiasına karşı çıkmış, Descartes’ın epifizi seçme gerekçesinin başkalarının görüşlerinden türetilmiş olmadığı gösterilmiştir (Lokhorst & Kaitaro, 2001).

Descartes’ın epifizi ruhun tahtı olarak seçmesinde kilit rol oynayan cümlesi şudur: “Ruh tektir ve bölünmezdir; o hâlde ruhun en dolaysız bağlandığı yapı da çift olmayan, orta hatta yerleşmiş tekil bir beyin parçası olmalıdır.”. Descartes’ın neden-sonuç zincirinde belirleyici yer tutan faktörler epifizin “küçük ama hareketli” olması (ince hareketlerle beyin ruhsal akımlarının yönünü etkileyebileceği düşüncesi) ve beyin boşlukları ile “spiritus” akışının kesişim noktasına yakın konumudur (Smith, 1998).

¹ Araştırma Görevlisi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, ORCID: 0000-0001-7813-3290.

² Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, ORCID: 0000-0003-2203-3850.

Tarihsel bağlamda sık rastlanan bir yanlış anlamayı aydınlatmak gerekmektedir: Descartes'ın, hayvanlarda epifiz olmadığını düşündüğü iddiası hatalıdır. Descartes'ın çiftlik hayvanlarında epifizi bizzat gördüğü ve argümanının “insanda var-hayvanda yok” gibi bir tür-cins farkına dayanmadığı ifade edilmiştir. Descartes'ın, epifizi “tekil ve merkezî” konumu nedeniyle seçmesi epifizin Descartes'e neden “mekanizma ile zihnin kesişme düğümü” gibi görüldüğünü daha sağlam bir zemine oturtmaktadır (Finger, 1995).

Descartes'ın tasarımı sadece anatomik bir tespit olarak değil, daha geniş çaplı bir ruh-beden mimarisi girişimi olarak değerlendirilmektedir. Descartes'ın beyin ve ruh arasında tekil bir düğüm üzerinden çift yönlü etkileşim fikri çağının bilgisini ileriye doğru zorlayan bir projeye bağlamaktadır. Bu fikir, hem Kartezyen düalizmin hem de modern nörobiyolojik tartışmaların kökenine dair tarihsel bir “niçin epifiz?” cevabıdır (Engelhardt, 2021).

Bu cevabın olduğu yerde bir denge cümlesine yer açmak yararlı olacaktır: “Güncel veriler, epifizin başat rolünün nöroendokrin etkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır; yani “ruhun tahtı” metaforu tarihi-felsefi bir çerçeve sunmakta olup biyolojik bir tanım değildir.”. Yine de, modern çalışmaların bile başlıklarında Kartezyen mirası yankılarının olması bu metaforun bilimsel söylemde dahi bir sınır kavram olarak yaşamaya devam ettiğini gösterir (Bastos Jr. vd., 2020).

Epifizin “zihin-beden düğümü” olarak seçilmesi, sonraki yüzyıllarda bu bezin “üçüncü göz/ruhun tahtı” imgeleriyle yan yana anılmasına zemin hazırlamıştır. Klinik-tarihsel çalışmalar, güncel nöroloji söyleminde dahi bu metaforların başlıklara sızabildiğini; ama bunun biyolojik bir eşitleme değil, kültürel bir yankı olduğunu vurgulamaktadır (Savva & Turner, 2022).

Kültür tarihi cephesinde “üçüncü göz” imgesi, modern dünyada özellikle Theosophy öğretisi ve New Age hareketi ile popülerleşmiştir. Doğu mistik sözlüğündeki iç görüş temaları, 19.–20. yüzyıllarda Batı ezoterik dillerine iyileşme anlatılarıyla tercüme edilmiş ve 1980’lerden itibaren sağlık söyleminden ana akıma sızmıştır. Bu dönüşüm günümüzde din çalışmaları ve sağlık sosyolojisi literatüründe “yeni çağ iyileşmesi” başlığı altında takip edilebilmektedir. “Üçüncü göz”ün modern yorumları, epifizi sembolik merkez olarak işaret etse de bu yorum tarihsel-kültürel bir yeniden çerçeveleme olup anatomi ile bire bir özdeşleşme özelliği taşımamaktadır (Levin, 2022).

Omurgalılar dünyasında bazı soylarda gerçek bir parietal/median göz organı bulunması, memelilerde ise bu fotoreseptif işlevin evrimsel gerilemesinin gösterilmesi, bu sembolik merkez referansının epifiz ile neden bu kadar bütünleştiğine dair bir biyolojik yankıdır. İnsan epifizi fotoreseptif bir göz olmasa da “üçüncü göz” metaforunun kalıcılığı, atalarımızdaki parietal organın izlerine dair evrimsel bilgiyle akılda kalıcı bir köprü kurmaktadır. Böylece, tarihsel-mistik imge ile modern biyolojik gerçeklik çarpışmak yerine, farklı düzlemlerde (sembolik-mekanistik) yan yana konumlanmaktadır (Benoit, Abdala, Manger & Rubidge, 2016).

Sonuç olarak “üçüncü göz/ruhun tahtı” söylemleri tarihsel-sembolik bir anlatıdır. Bu anlatı Descartes’ın teklik ve merkezilikten türettiği seçim gerekçeleriyle retorik uyum içerisinde olup fizyolojik karakter taşımamaktadır (Savva & Turner, 2022).

2. TARİHÇE VE DÜŞÜNCE GELENEĞİ

Epifiz bezi, antik çağdan itibaren anatomik olarak tanımlanmakla birlikte, fonksiyonuna yönelik yorumlar çok uzun yıllarca spekülâtif düzeyde kalmıştır. Antik Yunan ve Roma

metinlerinde genellikle beynin ventriküler sistemine eşlik eden küçük bir oluşum olarak tanımlanmıştır. Bu dönemde ruhsal fonksiyonlar daha çok ventrikül içi akışkanlara ve kalbe atfedilmiş olup epifizin özel bir ruhsal merkez olarak değerlendirilmediği ifade edilmiştir. Epifizin beynin içinde ek bir bez olarak tasvir edildiği, fonksiyonuna yönelik özgün hipotezlerin ise oldukça sınırlı olduğu vurgulanmıştır (Shoja, Hoepfner, Agutter, Singh & Tubbs, 2016).

Orta çağda ve erken Rönesans döneminde, skolastik düşünce ruhun rasyonel, hayvansal ve bitkisel yönlerini birbirinden ayıran çok katmanlı şemaların hakim olmasında etkili olmuştur. Bu dönemlerde ruhun oturduğu yer, daha çok kalp–beyin–ventrikül ekseninde tartışılmıştır. Epifizin ruhsal devrelerin geçidi olduğuna yönelik yorumlar düzenli bir biçimde raporlanmasa da Kartezyen dönemde ruhun tekil makamı olarak seçilmesinin belirginleştiği bildirilmiştir (López-Muñoz, Molina, Rubio & Alamo, 2011).

17. yüzyılda Anatomi ve Fizyoloji’de beynin solid (katı) dokusunun giderek daha fazla önem kazanmaya başlaması zihin–beden ilişkisini beyin üzerinden düşünme çabasını güçlendirmiştir. Bu bağlamda, Descartes beynin solid maddesini ilk kez ayrıntılı teorik bir yapı olarak tasarlayan isimlerden biri olmuş ve epifizi ruhsal devrelerdeki anahtar yapı olarak sahneye sürmüştür. Böylece Descartes, epifizi yalnızca anatomik bir merak objesi olmaktan çıkarmakla kalmamış, aynı zamanda bu yapıyı ruh–beden etkileşiminin merkezi düğümü haline getiren sistematik bir kuramsal inşa geliştirmiştir (Engelhardt, 2021).

Kartezyen dönem ve onu izleyen yüzyılda epifizle ilgili tartışmalara bakıldığında bir tarafta epifizi ruhun tahtı olarak gören gelenekle diğer tarafta bu metaforu eleştirel tarih ve nörofelsefe metinlerinin konusu olarak gören fikirler karşı karşıya gelmiştir. 18. ve 19. yüzyıllarda epifiz melankoli, delilik ve ruhsal

bozukluklarla ilişkilendirilmiş fakat deneysel verinin sınırlı olması bu ilişkilerin hiçbir zaman bilimsel dayanağına sahip olmamasına yol açmıştır (López-Muñoz vd., 2011).

20. yüzyılın ortalarında melatoninin tanımlanması epifizin “ruhun tahtı” gibi metaforik betimlemelerden uzaklaşarak nöroendokrin bir organ olarak ele alınmasına ve Anatomi kitaplarında da bu yönünün ön planda yer almasına öncülük etmiştir. Ruh-beden tartışmasının eksenini epifizin sirkadiyen ritimler, mevsimsel duygudurum değişiklikleri ve birtakım endokrin süreçlerle ilişkilendirilmesi sebebiyle metafizikten fizyolojiye kaymıştır (Shoja vd., 2016).

Tüm bu süreçler yaşanmakla birlikte Kartezyen dönemin mirasının tamamen ortadan kalktığını ifade etmek güçtür. Bu miras bağlamında epifizin yapısal özellikleri ile spiritüel deneyimler arasındaki ilişkiler incelenmek suretiyle metaforik gelenek modern psikobiyolojik araştırmalar çatısı altında yeniden yorumlanmıştır. Bu yorumlar, “ruhun tahtı” söyleminin kelimesi kelimesine bir ontolojik iddiayı yansıtmadığını, kültürel bir miras ve hipotez üretme çağrışımını temsil ettiğini savunmuştur (Bastos Jr. vd., 2020).

Modern dönemde epifizle ilgili söylemler halk sağlığı ve din sosyolojisi tartışmalarında kendine yer edinerek tıbbi literatürün kapsamını aşmıştır. 19. yüzyılda Theosophy hareketinin çakra ve “üçüncü göz” imgelerini Batı’ya taşıdığı, 1960 ve 1970’lerdeki bütüncül sağlık akımlarının ise bu imgeleri modern iyileşme söylemleri ile entegre ettiği belirtilmektedir. 1980’lerden itibaren kullanılan “pineal aktivasyon” gibi ifadeler popüler söylemlerde sık sık yer almaya başlamış ve bu söylemler epifizi çoğu zaman anatomik gerçeklikten kopuk bir enerjistik-ruhsal merkez olarak kurgulamıştır (Levin, 2022).

Epifiz bezine tarihsel akışta bakıldığında çıkarılan sonuç bu yapının antik çağda ve skolastik düşüncenin hakim olduğu

dönemlerde ventriküler sistemin periferik unsuru, Kartezyen dönemde ruh-beden etkileşiminin merkezi düğümü, 18. ve 19. yüzyıllarda ruhsal bozukluklarla ilişkili gizemli bir bez, modern çağda ise bir nöroendokrin organ olarak görüldüğüdür. Tarihçenin bu denli çok katmanlı olması epifizin günümüzde neden bilimsel ve kültürel olarak tartışmalı bir kavram olarak ele alındığının anlaşılması için önemli bir zemin sunmaktadır (Bastos Jr. vd., 2020; Engelhardt, 2021; López-Muñoz vd., 2011; Shoja vd., 2016).

3. KARŞILAŞTIRMALI ANATOMİ VE EVRİMSEL ARKA PLAN

Epifiz bezi, biçim ve işlev yönleriyle omurgalıları arasında en göze çarpan değişimleri gösteren yapılardan biridir. Erken dönem omurgalıları ve pek çok alt tetrapod grupta epifiz, genellikle parietal organ ya da median göz denen fotoreseptif bir kompleksin parçasıdır. “Deriye yakın olup ışığı doğrudan algılayan bir parietal göz ve daha derindeki nöroendokrin bir pineal bileşenin oluşturduğu çift yapıli bir sistem” bu kompleksin tanımıdır. Fotokimyasal ve morfolojik veriler, retina ve pineal fotoreseptör hücreleri arasında yakın evrimsel akrabalık olduğunu doğrulamakla birlikte epifiz kompleksinin ışık algılama ve hormonal yanıt üretme yeteneğini en başından beri birlikte taşıdığını öne sürmektedir (Fejér vd., 2001).

Parietal göz veya median göz olarak adlandırılan üçüncü göz, sürüngenlerde ve özellikle bazı kertenkele türlerinde oldukça belirgindir. Parietal göz terimi üçüncü gözün daha çok parietal kemik bölgesinde yerleşimini vurgularken, median göz terimi ise bu yapının orta hatta, yani başın tam ortasında bulunmasını ifade etmektedir (Labra, Voje, Seligmann & Hansen, 2010).

Üçüncü göz lens benzeri bir yapı, ışığa duyarlı fotoreseptör hücreler ve merkezi sinir sistemine uzanan bir sinir

demeti içermesiyle retinadan tamamen bağımsız olmayan ek bir ışık algılayıcı olarak çalışmaktadır. Çevreden gelen ışık bilgisi böylelikle hem retina hem de parietal göz üzerinden beyne iletilmekte ve hayvanın sirkadiyen ve mevsimsel ritimlerinin daha ince ayarlanmasına katkıda bulunan ek bir kanal oluşmaktadır. Bazı türlerde parietal gözün büyüklüğü ve karmaşıklığı, termoregülasyon ve yaşam alanına uyum açısından ekofizyolojik bir avantaj olarak yorumlanmıştır (Labra vd., 2010).

Memelilerin evrimsel çizgisinde, üçüncü göz ve onunla ilişkili olan parietal foramen (kafatasındaki küçük delik) giderek küçülmüş ve çoğu grupta tamamen kaybolmuştur. Permo-Triyas dönemine ait memeli atalarında yapılan bir çalışmada, parietal deliğin zamanla küçülmesi ve pineal gözün gerilemesinin, bu canlıların vücut ısını sabit tutma yeteneği ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Benoit vd., 2016).

Fotoreseptif üçüncü göz memeli soyunda ortadan kalkmış, epifizin nöroendokrin bileşeni ise varlığını sürdürmüştür. Bunun sonucunda memeli beyinde ışık bilgisi, doğrudan üçüncü göz aracılığıyla değil, retina–nucleus suprachiasmaticus–epifiz hattı üzerinden dolaylı olarak işlenir hale gelmiştir. Bu durum, evrimsel süreçte “ışığı doğrudan algılayan bir üçüncü göz” modelinden, “ışık bilgisini gözden alıp epifize ileten nöroendokrin bir sistem” modeline doğru bir kaymaya işaret etmektedir (Benoit vd., 2016).

Bu çerçevenin sunduğu tablo memelilerde epifizin fotoreseptif organ olmaktan çıkıp, çevresel ışık ritmini hormonal sinyale dönüştüren nöroendokrin transdüser rolünü üstlenmesidir. Memeli epifizinin tanımlayıcı özelliğinin yaklaşık 24 saatlik döngüye göre çalışan bir “melatonin fabrikası” olduğu vurgulanmış; fotoreseptif özelliklerin artık retina ve ilişkili beyin yapıları tarafından üstlenildiği belirtilmiştir (Klein, 2006).

Bu evrimsel dönüşümün izleri karşılaştırmalı histolojik çalışmalarda hücre düzeyinde de gösterilmiştir. Kuşların ve bazı sürüngenlerin hücre popülasyonunda fotosensör ve fotosekretuar fonksiyonların bir arada bulunabildiği, buna karşılık memeli hücrelerinin daha çok yoğun vaskülarizasyon ve sekretuar profille karakterize olduğu ifade edilmiştir (Haldar & Bishnupuri, 2001).

İnsan epifizi, memeli epifizinin tipik özelliklerini taşımakla birlikte, kendine has bazı özellikleriyle de ön plana çıkmaktadır. Makroanatomik olarak epithalamus'un bir parçası olup ventriculus tertius'un arka kısmında, iki thalamus kitlesi arasında orta hatta yer alan epifiz bezi, küçük, konik bir yapı görünümündedir. Histolojik olarak koyu tip pinealositler, destekleyici glial hücreler ve yoğun kapiller ağ içeren lobüllü bir organizasyon göstermektedir. Nörovasküler açıdan, arka koroid dalların sağladığı yoğun kanlanma ve venöz kanın iç serebral venler aracılığıyla drene olması, epifizi vücut ağırlığına oranla en iyi perfüze edilen yapılardan biri haline getirmektedir. Bu zengin damar ağı, başta melatonin olmak üzere epifiz hormonlarının sistemik dolaşıma hızlı ve etkili bir biçimde karışmasını mümkün kılmaktadır (Erlich & Apuzzo, 1985).

Bu evrimsel ve karşılaştırmalı bağlam üçüncü göz kavramının neden hem ilgi çekici hem de kısmen yanıltıcı olduğunu açıklamaya yardımcı olmaktadır. Bir yandan, bazı omurgalılarda gerçek anlamda fotoreseptif bir parietal gözün bulunması, epifiz kompleksini tarihsel olarak “başın üstündeki ek bir göz” haline getirirken öte yandan memeli ve insan epifizinde fotoreseptif işlevin kaybolarak nöroendokrin işlevin güçlenmiş olması, epifiz bezinin anatomik gerçekliğini “ışık algılayan üçüncü göz” olmaktan uzaklaştırmaktadır. Dolayısıyla epifize atfedilen üçüncü göz söylemi, daha çok evrimsel mirası hatırlatan sembolik bir ifade olarak değerlendirilmeli; anatomik ve fizyolojik düzeyde ise, bu bezin retina-nucleus

suprachiasmaticus–epifiz ekseninin bir parçası olan nöroendokrin organ tanımı öne çıkarılmalıdır (Benoit vd., 2016; Haldar & Bishnupuri, 2001; Klein, 2006).

4. EPİFİZİN NÖROANATOMİ HATTI

Çevredeki ışık bilgisi epifize retinadan başlayıp hypothalamus ve sempatik sinir sistemi üzerinden ilerleyen çok basamaklı bir yoldan geçerek ulaşmaktadır. Retinadaki melanopsin içeren intrinsik ışığa duyarlı ganglion hücrelerinin aksonları, tractus retinohypothalamicus aracılığıyla hypothalamus'taki nucleus suprachiasmaticus'a projekte olur. Nucleus suprachiasmaticus memelilerde başat sirkadiyen ana saat kabul edilmekte ve ışık-karanlık döngüsüne duyarlı nöral ağlarıyla organizmanın ritmik fizyolojik süreçlerini eşgüdümlemektedir (Tsuno & Mieda, 2024).

Nucleus suprachiasmaticus ışık bilgisini epifize doğrudan gönderen tek aşamalı bir merkez özelliği taşımamaktadır. Bu çekirdek öncelikle hypothalamus'ta bulunan nucleus paraventricularis hypothalami'ye inhibitör projeksiyonlarla bağlanmakta; nucleus paraventricularis hypothalami'den çıkan lifler medulla spinalis'in torakal segmentlerindeki columna intermediolateralis üzerinden ganglion cervicale superius'a ulaşmaktadır. Ganglion cervicale superius'tan çıkan postganglionik sempatik lifler, epifize uzanarak pineal parenkime noradrenerjik innervasyon sağlamaktadır. Bu çok nöronlu yolak, nucleus suprachiasmaticus'un retinadan aldığı ışık sinyalini epifizdeki melatonin sentezi ile eşleştiren temel anatomik iskeleti oluşturmaktadır (Benarroch, 2008).

Anatomi biliminin bu tarz bağlantısal örgüler üzerinden fonksiyonel sonuçlara ulaşabilmesi, adli antropolojide vücudun çeşitli bölgelerinden alınan metrik ölçümlere dayanarak cinsiyet tayini yapılabilmesini mümkün kılan yaklaşımlarla aynı temel

disipliner zemini paylaşmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, epifiz ve çevresindeki kraniyal taban yapılarının ayrıntılı olarak tanımlanması da, cinsiyet tayini çalışmalarında kullanılan iskelet morfometrisine benzer biçimde, Anatomi'nin klinik uygulamalara açılan ortak dilini temsil etmektedir (Öncü & Ulcay, 2024).

5. FİZYOLOJİ: RİTİM VE MELATONİN

Epifiz bezinin günümüzde en iyi tanımlanmış görevi, özellikle geceleri melatonin salgılamasıdır. Melatonin sentezi, aminoasit kökenli ilerleyen bir yola dayanmaktadır. Besinlerle alınan triptofan, öncelikle beyinde serotonine, ardından epifizde iki temel enzim aracılığıyla melatonine dönüştürülmektedir. Bu enzimlerden ilki aralkilamin N-asetiltransferaz (AANAT), ikincisi ise hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT)'dir. Melatonin sentez yolunun en kritik noktası AANAT basamağıdır; bu basamak normalde zincirin en yavaş çalışan kısmı olması sebebiyle yolun toplam hızını büyük ölçüde belirlemektedir. Gece saatlerinde sempatik uyarı ile AANAT etkinliği arttığında, bu dar basamak genişlemekte ve bütün yol daha hızlı akmaya başladığı için melatonin sentezi de belirgin biçimde artmaktadır (Cipolla-Neto & Amaral, 2018; Rath vd., 2016).

Gece ile gündüz arasındaki melatonin sentezi farkı, esas olarak sempatik sinir sistemi üzerinden kontrol edilmektedir. Epifize gelen noradrenalin miktarı karanlıkta retina—nucleus suprachiasmaticus—sempatik zincir hattı ile artmakta, böylelikle AANAT enzimi uyarılarak melatonin sentezi hızlanmaktadır. Gündüz ışığında ise aynı yolağın baskılanması melatonin sentezini belirgin biçimde azaltmaktadır (Arendt, 2000; Cipolla-Neto & Amaral, 2018; Rath vd., 2016).

Bir günlük melatonin profili oldukça karakteristik bir nitelik taşımaktadır. Sağlıklı bir yetişkinde gündüz saatlerinde

kandaki melatonin düzeyi çok düşüktür; akşam karanlığının başlamasıyla birlikte yükselişe geçmekte, gecenin ortasında tepe noktaya ulaştıktan sonra sabaha doğru tekrar azalmaktadır. Bu dalgalanma, organizmanın iç saatinin dış ortama uyumunu desteklemektedir. Özellikle jet lag, vardiya değişiklikleri gibi durumlarda, melatonin iç saatin yeniden ayarlanmasında önemli bir rol oynamaktadır; bu nedenle melatonin kronobiyotik yani “saat ayarlayıcı” bir ajan olarak görülmektedir (Arendt, 2000; Pevet, Challet & Felder-Schmittbuhl, 2021).

Melatonin sadece uyku-uyanıklık düzeniyle ilişkili olmakla kalmayıp vücut ısısının gece düşüşünü ve bazı metabolik süreçleri etkilemek suretiyle de fonksiyon göstermektedir. Melatoninin bağışıklık sistemi hücreleriyle etkileşimi incelenmiş ve antioksidan-hücre koruyucu etkileri gösterilmiş olsa da bu etkilerin ne ölçüde klinik karşılığı olduğu hala tartışma konusudur (Markus, Sousa, da Silveira Cruz-Machado, Fernandes & Ferreira, 2021; Pevet vd., 2021).

Melatonin epifiz dışında retina, sindirim sistemi ve bazı bağışıklık hücrelerinde de sentezlenebilmektedir. Bu yapılarda üretilen melatoninin daha çok yerel (parakrin/otokrin) düzeyde işlev gördüğü, epifiz kaynaklı melatoninin ise esas olarak sistemik zamanlayıcı sinyal rolü üstlendiği düşünülmektedir. Bu bakış açısı, epifiz melatoninini ile doku içi melatonin üretimini fonksiyonel olarak ayıran yeni bir çerçeve sunmaktadır (Andersen vd., 2025; Markus vd., 2021).

Günlük yaşam açısından bakıldığında melatonin fizyolojisi ile yapay ışık maruziyeti arasındaki ilişki Anatomi ve Fizyoloji için önemli bir örnek teşkil etmektedir. Özellikle kısa dalga boylu, mavi ağırlıklı ışık kaynakları (telefon, tablet, bilgisayar ekranları) ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri ile nucleus suprachiasmaticus bağlantısını güçlü bir şekilde uyarak (biyolojik saate sinyal gitmesine yol açıp, beyne hala gündüz

olduğunu düşündürmek suretiyle) gece melatonin yükselişini baskılayabilir. Bu mekanizma, uykuya dalma süresinin uzaması ve uyku kalitesinin bozulması gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Buna karşılık sabah saatlerinde alınan parlak ışık, melatonin baskılanmasını hızlandırarak biyolojik saatin “gün başladı” sinyalini net bir şekilde almasına sebep olmaktadır. Böylece epifizin nöroanatomik bağlantıları, günlük yaşamla doğrudan ilişkili bir fizyolojik ritim üretmektedir (Arendt, 2000; Tähkämö, Partonen & Pesonen, 2019).

Epifiz bezinin fizyolojisi gece-gündüz ritminin hormon diline çevrilmesi şeklinde anlaşılmalıdır. Triptofandan başlayan sentez yolu, nucleus suprachiasmaticus ve sempatik sistem aracılığıyla ışıkla kontrol edilen bir zaman işareti haline dönüşmekte; bu sinyal hem uyku-uyanıklık düzenini hem de çok sayıda sistemik süreci etkileyen bir mesaj olarak organizmaya yayılmaktadır (Andersen vd., 2025; Arendt, 2020; Cipolla-Neto & Amaral, 2018; Markus vd., 2021; Pevet vd., 2021; Rath vd., 2016; Tähkämö vd., 2019).

6. EPİFİZİN KLİNİK MİNİ ATLASI

6.1. Jet Lag ve Uzun Uçuşlar

Jet lag, biyolojik saatin yeni saat dilimine ayak uydurmakta gecikmesiyle ortaya çıkan, uyku bozukluğu, gündüz uykululuk hali, dikkat dağınıklığı ve sindirim yakınmaları şikayetleri ile karakterize bir tablodur. Jet lag için doğru zamanda verilen melatonin, iç saatin fazını kaydırmaya yardım ettiği için dolaylı olarak melatonin, burada saat ayarlayıcı (kronobiyotik) bir araç olarak görülmektedir.

Özellikle 5 saatten daha fazla süren uçuşlarda, melatoninin jet lag şikayetlerini azaltmada içinde etkin madde olmayan sahte haplara (plaseboya) üstün olduğu gösterilse de

(Auger vd., 2015; Herxheimer & Petrie, 2002) ilacın etkinliği dozdan çok verilif zamanına bağlıdır. Uzun süreli ve her gün kullanıma yönelik veriler yeterli olmadığından klinik kitaplar ve ilaç kılavuzları, genellikle kısa süreli ve hedefe yönelik kullanımı vurgulamaktadır (Auger vd., 2015).

6.2. Vardiya Uykusu ve Sirkadiyen Uyku Bozuklukları

Gece nöbetlerinde, hastane-sanayi gibi ortamlarda vardiyalı çalışanlarda karşılaşılan en sık sorun, uykunun yanlış zamanda istenmesi ve gündüz tam dinlenememektir. Böyle durumlarda zamanlı parlak ışık (uyandırmak istediğimiz saatte) ve zamanlı melatonin (uyku zamanına yakın, düşük dozda) kombinasyonu, iç saati yeni programa yaklaştırmada faydalıdır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında herkes için tek bir sabit şema olmadığına, bireysel planlama ile melatonin ve ışığı birlikte değerlendiren yaklaşımların gerekliliğine dikkati çekmektedir (Auger vd., 2015).

6.3. Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu ve Parlak Işık Tedavisi

Mevsimsel duygudurum bozukluğu genellikle kış aylarında ortaya çıkan, enerji düşüklüğu, artmış uyku ihtiyacı, karbonhidrat isteği ve depresif duygudurum ile karakterize bir tablodur. Sabah uygulanan parlak ışık tedavisinin (fototerapi), sirkadiyen saati öne çekerek belirtileri azaltabildiği, mevsimsel duygudurum bozukluğu tedavisinde plaseboya ve bazı durumlarda standart tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir (Campbell, Miller & Woesner, 2017; Pjrek vd., 2020; Tong, Dong, Lam & Lee, 2024).

Melatonin bu tablodaki rolü ise genellikle ikincil plandadır. Melatonin düzeyleri mevsimsel duygudurum bozukluğuunda bazı değişiklikler gösterse de tedavide en güçlü kanıt parlak ışık tedavisi için vardır (Campbell vd., 2017; Tong

vd., 2024). Bu bozuklukta epifiz ve melatonin devrede olsa da, klinik uygulamada genellikle melatonin vermek yerine hastanın aldığı ışığı düzenlemeye (fototerapiye) odaklanılmaktadır (Baglioni vd., 2020; Campbell vd., 2017; Tong vd., 2024). Bu durum tractus retinohypothalamicus ve nucleus suprachiasmaticus'un sistemin daha üst düzey kontrol merkezleri olduğunu; epifizin ise bu sistemin hormonal dili gibi çalıştığını göstermektedir (Baglioni vd., 2020).

6.4. Kronik Uykusuzluk ve Diğer Uyku Bozuklukları

Yetişkinlerde kronik uykusuzlukta (insomnia) melatonin sınırlı bir etkiye sahiptir. Melatoninin uykuya dalma süresini kısaltmada ve toplam uyku süresini artırmada fayda sağlayabildiği; ancak bu etkinin tipik sedatif ilaçlar kadar güçlü olmadığı bildirilmiştir (Baglioni vd., 2020; Choi, Lee, Park, Je & Suh, 2022; De Crescenzo vd., 2022). AASM melatonin bazı durumlarda değerlendirilebilecek seçenekler arasında sayarken, birinci basamak tedavinin bilişsel davranışçı terapi olduğunu ifade etmektedir (Sateia, Buysse, Krystal, Neubauer & Heald, 2017). Bazı spesifik uyku bozukluklarında (örneğin REM uykusu davranış bozukluğu), melatonin klinik gözetim altında kullanım için önerilmektedir; bu tabloda melatoninin olası etkisi, REM uykusunun yapısını kısmen düzenleyerek gece ortaya çıkan kaba ve ani hareketleri azaltması şeklinde açıklanmaktadır (Coeytaux, Wong, Grunstein & Lewis, 2013; Howell vd., 2023a; Howell vd., 2023b; St Louis & Boeve, 2017).

6.5. Çocuk ve Ergenlerde Melatonin Kullanımı

Çocuk ve ergenlerde melatonin kullanımı daha hassas bir nitelik taşımaktadır. Kısa ve orta vadede melatoninin genel olarak iyi tolere edildiği ancak uzun dönem güvenlik için veri birikiminin hala sınırlı olduğu vurgulanmıştır (Abdelgadir, Gordon & Akobeng, 2018; Edemann-Callesen vd., 2023; Händel vd., 2023; Shenoy, Etcheverry, Ia, Witmans & Tablizo, 2024;

Wei vd., 2020). Çocuklarda en sık görülen yan etkiler olarak baş ağrısı, sabah yorgunluğu ve iritabilite bildirilmekte; doz, süre ve eşlik eden ilaçlara çok dikkat edilmesi gerektiğinin altı çizilmektedir (Abdelgadir vd., 2018; Händel vd., 2023; Shenoy vd., 2024).

Son yıllarda hem çocuklarda hem de erişkinlerde melatonin kullanımındaki ciddi artışa paralel olarak, uzun süreli yüksek doz kullanımların olası kardiyovasküler riskleri konusunda da tartışmalar başlamıştır (Besag & Vasey, 2022; Besag, Vasey, Lao & Wong, 2019; Händel vd., 2023; Shenoy vd., 2024). Bu nedenle, klinik açıdan çocuk ve ergenlerde melatonin mümkünse kısa süreli olarak, uzman hekim gözetiminde ve en düşük etkili dozla kullanılmalı, uzun yıllara yayılan rutin kullanımlarda mutlaka risk-yarar oranı yeniden değerlendirilmelidir (Edemann-Callesen vd., 2023; Händel vd., 2023; Shenoy vd., 2024).

6.6. Güvenlik: Öne Çıkan Başlıklar

Kısa vadede düşük-orta doz melatonin, yetişkinlerde genellikle iyi tolere edilmektedir. Yetişkinlerde melatonin kullanımına bağlı olarak hafif baş ağrısı, sabah sersemliği ve yorgunluk bildirilmiştir (Besag & Vasey, 2022; Besag vd., 2019; Händel vd., 2023; Shenoy vd., 2024).

Takviye ürünlerin içerik ve doz tutarlılığı birçok ülkede sıkı denetlenmemektedir; piyasa ürünlerinde etiketlenen dozdan çok daha fazla/az melatonin saptanabilmektedir (Cohen, Avula, Wang, Katragunta & Khan, 2023; Grigg-Damberger & Ianakieva, 2017). Kardiyovasküler riskler ve ruhsal durum üzerine uzun dönem etkiler hakkında henüz net bir tablo olmaması da melatonin kullanımına ilişkin şu dört temel ilkenin sık sık tekrar edilmesi gerekliliğini doğurmuştur:

1. Kısa süreli ve amaca yönelik kullan (jet lag, belirli sirkadiyen bozukluklar).

2. En düşük etkili dozu tercih et.
3. Eşlik eden hastalıklar ve ilaçlarla etkileşimi kontrol et (özellikle antikoagülanlar, antiepileptikler ve antihipertansifler).
4. Uzun süreli kullanımda mutlaka hekim gözetimi altında ol (Besag & Vasey, 2022; Besag vd., 2019; Händel vd., 2023; Shenoy vd., 2024).

7. SONUÇ

Epifiz bezi, tarihsel ve biyolojik düzlemlerde “sınırdan duran” bir yapı olarak karşımıza çıkmaktadır. Descartes’ın onu ruh–beden etkileşiminin tekil düğümü ve “ruhun tahtı” olarak konumlandırması, daha sonra “üçüncü göz” söylemleriyle birleşerek güçlü bir sembolik miras üretmiştir. Buna karşın modern bilim, epifizin başat rolünün fotoreseptif bir organ olmaktan ziyade, çevresel ışık bilgisini melatonin aracılığıyla hormon diline çevirmek olduğunu açık bir biçimde ortaya koymaktadır.

Karşılaştırmalı anatomi ve evrimsel bakış, karşıt görüşleri anlamlandırmak için güçlü bir çerçeve sunmaktadır. Bazı omurgalılarda gerçek anlamda fotoreseptif bir parietal-median gözün mevcudiyeti, “başın üstündeki üçüncü göz” metaforunu biyolojik bir kökene bağlarken; memelilerde bu fotoreseptif bileşenin gerileyip nöroendokrin fonksiyonun öne çıkması epifizi çevresel ışık bilgisini hormonal sinyale dönüştüren bir “melatonin fabrikası”na dönüştürmüştür. İnsan epifizi, bu evrimsel çizginin sonunda küçük hacmine karşın yoğun damar ağı, merkezi yerleşimi ve geniş sistemik etkileriyle “küçük ama stratejik” bir organ niteliği taşımaktadır.

Retina–nucleus suprachiasmaticus–sempatik sistem–epifiz hattı, çevresel ışık bilgisinin sinir sistemi üzerinden endokrin bir mesaja çevrilmesini sağlayan yolaktır. Melatonin

sentezinin gece–gündüz ritmi, uyku–uyanıklık döngüsü, jet lag, vardiya uykusu ve mevsimsel duygudurum bozukluğu ile ilişkisi, epifizi salt teorik bir kavram olmaktan çıkarp günlük hayat ve klinik uygulamayla doğrudan ilişkili bir yapı haline getirmektedir. Bununla birlikte, melatoninin “masum bir takviye” olarak sınırsız kullanımının değil, kısa süreli, amaca yönelik ve hekim gözetiminde kullanımın güvenli olduğu vurgulanmalıdır.

Sonuç olarak epifiz, bir yandan “ruhun tahtı/üçüncü göz” gibi tarihsel-sembolik anlatıların taşıyıcısı, diğer yandan modern nörobilimde sirkadiyen ritmin kilit nöroendokrin düğümü olarak iki düzlemde aynı anda varlığını sürdürmektedir. Bu ikili karakter taşıyan kimlik, Anatomi eğitimi açısından bir anatomik yapının kültür tarihi, evrimsel biyoloji, nöroanatomi, fizyoloji ve klinik pratik arasında nasıl bir köprü kurabildiğini göstermesi bakımından öğretici bir örnek teşkil etmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdelgadir, I. S., Gordon, M. A., & Akobeng, A. K. (2018). Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 103(12), 1155-1162. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314181>
- Andersen, C. C., Kjær, E. K. R., Vase, C. B., Mathiasen, R., Debes, N. M., Jørgensen, N. R., & Jennum, P. J. (2025). Melatonin secretion across puberty: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 173(9), 107281. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2025.107281>
- Arendt, J. (2000). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *The New England Journal of Medicine*, 343(15), 1114-1116. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431510>
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M., & Sharkey, K. M. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199-1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>
- Baglioni, C., Bostanova, Z., Bacaro, V., Benz, F., Hertenstein, E., Spiegelhalder, K., Rücker, G., Frase, L., Riemann, D., & Feige, B. (2020). A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the evidence base of melatonin, light exposure, exercise, and complementary and alternative medicine for patients with

- insomnia disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1949. <https://doi.org/10.3390/jcm9061949>
- Bastos, M. A. V. Jr., Bastos, P. R. H. O., E Paez, L. E. F., de Souza, E. O., Bogo, D., Perdomo, R. T., Portella, R. B., Ozaki, J. G. O., Iandoli, D. Jr., & Lucchetti, G. (2020). “Seat of the soul”? The structure and function of the pineal gland in women with alleged spirit possession-results of two experimental studies. *Brain and Behavior*, 10(7), e01693. <https://doi.org/10.1002/brb3.1693>
- Benarroch, E. E. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*, 71(8), 594-598. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324283.57261.37>
- Benoit, J., Abdala, F., Manger, P. R., & Rubidge, B. S. (2016). The sixth sense in mammalian forerunners: variability of the parietal foramen and the evolution of the pineal eye in South African Permo-Triassic eutheriodont therapsids. *Acta Palaeontologica Polonica*, 61(4), 777-789. <https://doi.org/10.4202/app.00219.2015>
- Besag, F. M. C., & Vasey, M. J. (2022). Adverse events in long-term studies of exogenous melatonin. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(12), 1469-1481. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2160444>
- Besag, F. M. C., Vasey, M. J., Lao, K. S. J., & Wong, I. C. K. (2019). Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs*, 33(12), 1167-1186. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00680-w>
- Campbell, P. D., Miller, A. M., & Woesner, M. E. (2017). Bright light therapy: seasonal affective disorder and beyond. *The Einstein Journal of Biology and Medicine*, 32, E13-E25.

- Choi, K., Lee, Y. J., Park, S., Je, N. K., & Suh, H. S. (2022). Efficacy of melatonin for chronic insomnia: systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Medicine Reviews*, 66, 101692. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101692>
- Cipolla-Neto, J., & Amaral, F. G. D. (2018). Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*, 39(6), 990-1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
- Coeytaux, A., Wong, K., Grunstein, R., & Lewis, S. J. (2013). REM sleep behaviour disorder – more than just a parasomnia. *Australian Family Physician*, 42(11), 785-788.
- Cohen, P. A., Avula, B., Wang, Y. H., Katragunta, K., & Khan, I. (2023). Quantity of melatonin and CBD in melatonin gummies sold in the US. *JAMA*, 329(16), 1401-1402. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2296>
- De Crescenzo, F., D'Alò, G. L., Ostinelli, E. G., Ciabattini, M., Di Franco, V., Watanabe, N., Kurtulmus, A., Tomlinson, A., Mitrova, Z., Foti, F., Del Giovane, C., Quesada, D. J., Cowen, P. J., Barbui, C., Amato, L., Efthymio, O., & Cipriani, A. (2022). Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 400(10347), 170-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9)
- Edemann-Callesen, H., Andersen, H. K., Ussing, A., Virring, A., Jennum, P., Debes, N. M., Laursen, T., Baandrup, L., Gade, C., Dettmann, J., Holm, J., Krogh, C., Birkefoss, K., Tarp, S., & Händel, M. N. (2023). Use of melatonin in children and adolescents with idiopathic chronic insomnia: a systematic review, meta-analysis, and clinical

- recommendation. *eClinicalMedicine*, 61(5 Pt 1), 102048.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102048>
- Engelhardt, E. (2021). DESCARTES and his project of a fantasized brain. *Dementia & Neuropsychologia*, 15(2), 281-285. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-020017>
- Erlich, S. S., & Apuzzo, M. L. (1985). The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *Journal of Neurosurgery*, 63(3), 321-341.
<https://doi.org/10.3171/jns.1985.63.3.0321>
- Fejér, Z., Röhlich, P., Szél, A., Dávid, C., Zádori, A., Manzano, M. J., & Víg, B. (2001). Comparative ultrastructure and cytochemistry of the avian pineal organ. *Microscopy Research and Technique*, 53(1), 12-24.
<https://doi.org/10.1002/jemt.1064>
- Finger, S. (1995). Descartes and the pineal gland in animals: a frequent misinterpretation. *Journal of the History of the Neurosciences*, 4(3-4), 166-182. <https://doi.org/10.1080/09647049509525637>.
- Grigg-Damberger, M. M., & Ianakieva, D. (2017). Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 163-165.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6434>
- Haldar, C., & Bishnupuri, K. S. (2001). Comparative view of pineal gland morphology of nocturnal and diurnal birds of tropical origin. *Microscopy Research and Technique*, 53(1), 25-32. <https://doi.org/10.1002/jemt.1065>
- Händel, M. N., Andersen, H. K., Ussing, A., Virring, A., Jennum, P., Debes, N. M., Laursen, T., Baandrup, L., Gade, C., Dettmann, J., Holm, J., Krogh, C., Birkefoss, K., Tarp, S.,

- Bliddal, M., & Edemann-Callesen, H. (2023). The short-term and long-term adverse effects of melatonin treatment in children and adolescents: a systematic review and GRADE assessment. *eClinicalMedicine*, 61(4), 102083. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102083>
- Herxheimer, A., & Petrie, K. J. (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002(2), CD001520. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001520>
- Howell, M., Avidan, A. Y., Foldvary-Schaefer, N., Malkani, R. G., During, E. H., Roland, J. P., McCarter, S. J., Zak, R. S., Carandang, G., Kazmi, U., & Ramar, K. (2023). Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(4), 759-768. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10424>
- Howell, M., Avidan, A. Y., Foldvary-Schaefer, N., Malkani, R. G., During, E. H., Roland, J. P., McCarter, S. J., Zak, R. S., Carandang, G., Kazmi, U., & Ramar, K. (2023). Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(4), 769-810. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10426>
- Klein, D. C. (2006). Evolution of the vertebrate pineal gland: the AANAT hypothesis. *Chronobiology International*, 23(1-2), 5-20. <https://doi.org/10.1080/07420520500545839>
- Labra, A., Voje, K. L., Seligmann, H., & Hansen, T. F. (2010). Evolution of the third eye: a phylogenetic comparative study of parietal-eye size as an ecophysiological adaptation in *Liolaemus* lizards. *Biological Journal of the*

- Linnean Society*, 101(4), 870-883.
<https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.2010.01541.x>
- Levin, J. (2022). New age healing: origins, definitions, and implications for religion and medicine. *Religions*, 13(9), 777. <https://doi.org/10.3390/rel13090777>
- Lokhorst, G. J., & Kaitaro, T. T. (2001). The originality of Descartes' theory about the pineal gland. *Journal of the History of the Neurosciences*, 10(1), 6-18. <https://doi.org/10.1076/jhin.10.1.6.5629>.
- López-Muñoz, F., Molina, J. D., Rubio, G., & Alamo, C. (2011). An historical view of the pineal gland and mental disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(8), 1028-1037. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.11.037>
- Markus, R. P., Sousa, K. S., da Silveira Cruz-Machado, S., Fernandes, P. A., & Ferreira, Z. S. (2021). Possible role of pineal and extra-pineal melatonin in surveillance, immunity, and first-line defense. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12143. <https://doi.org/10.3390/ijms222212143>
- Öncü, R., & Ulcay, T. (2024). Üst Ekstremité Tuzak Nöropatileri. S. Demirel & T. Akarsu (Ed.), *Teori ve Uygulamada Sağlık Bilimleri 2* içinde (ss. 201-212). İzmir, Duvar Yayınları.
- Pevet, P., Challet, E., & Felder-Schmittbuhl, M. P. (2021). Melatonin and the circadian system: keys for health with a focus on sleep. *Handbook of Clinical Neurology*, 179, 331-343. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00021-2>
- Pjrek, E., Friedrich, M. E., Cambioli, L., Dold, M., Jäger, F., Komorowski, A., Lanzenberger, R., Kasper, S., & Winkler, D. (2020). The efficacy of light therapy in the

- treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(1), 17-24. <https://doi.org/10.1159/000502891>
- Rath, M. F., Coon, S. L., Amaral, F. G., Weller, J. L., Møller, M., & Klein, D. C. (2016). Melatonin synthesis: Acetylserotonin O-Methyltransferase (ASMT) is strongly expressed in a subpopulation of pinealocytes in the male rat pineal gland. *Endocrinology*, 157(5), 2028-2040. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1888>
- Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 307-349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
- Savva, C., & Turner, M. R. (2022). Pineal gland as the source of the soul and third eye. *Practical Neurology*, 22(2), 168-169. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003246>
- Shenoy, P., Etcheverry, A., Ia, J., Witmans, M., & Tablizo, M. A. (2024). Melatonin use in pediatrics: a clinical review on indications, multisystem effects, and toxicity. *Children*, 11(3), 323. <https://doi.org/10.3390/children11030323>
- Shoja, M. M., Hoepfner, L. D., Agutter, P. S., Singh, R., & Tubbs, R. S. (2016). History of the pineal gland. *Child's Nervous System*, 32(4), 583-586. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2636-3>
- Smith, C. U. (1998). Descartes' pineal neuropsychology. *Brain and Cognition*, 36(1), 57-72. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0954>.

- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(11), 1723-1736. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.007>
- Tähkämö, L., Partonen, T., & Pesonen, A. K. (2019). Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiology International*, 36(2), 151-170. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
- Tong, H., Dong, N., Lam, C. L. M., & Lee, T. M. C. (2024). The effect of bright light therapy on major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Asian Journal of Psychiatry*, 99(9), 104149. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104149>
- Tsuno, Y., & Mieda, M. (2024). Circadian rhythm mechanism in the suprachiasmatic nucleus and its relation to the olfactory system. *Frontiers in Neural Circuits*, 18, 1385908. <https://doi.org/10.3389/fncir.2024.1385908>
- Wei, S., Smits, M. G., Tang, X., Kuang, L., Meng, H., Ni, S., Xiao, M., & Zhou, X. (2020). Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine*, 68, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.017>

UNDERREPRESENTED BONES IN ANATOMY EDUCATION ACCESSORY, VARIANT, AND DEVELOPMENTAL SKELETAL ELEMENTS BEYOND STANDARD TEXTBOOKS

Ömer Can KIZILAY¹

1. INTRODUCTION

Human anatomy education traditionally focuses on the description of a standardized skeletal framework. This approach is essential for establishing a common anatomical language and for supporting clinical communication. As a result, anatomy textbooks and undergraduate courses tend to emphasize the major bones of the skeleton while presenting the human skeleton as a fixed and uniform structure. However, this representation only partially reflects biological reality.

In addition to the well-known components of the skeleton, numerous bones and ossified structures exist that are either variably present, developmentally transient, or considered minor in size and function. Accessory bones, variant ossification centers, and sesamoid elements are frequently omitted or only briefly mentioned in standard anatomy curricula. These structures are not pathological; rather, they represent normal variations of human skeletal development. Their limited coverage in anatomy education is largely a pedagogical choice aimed at reducing complexity during early training (Young et al., 2014).

From a developmental perspective, many of these bones emerge as independent ossification centers during embryonic or

¹ MD, Assistant Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, ORCID: 0000-0002-3526-858X.

fetal life. In most individuals, they fuse with neighboring bones or regress during postnatal growth. In some cases, however, they persist into adulthood, forming accessory skeletal elements such as the os centrale of the carpus, accessory tarsal bones, or sutural bones of the skull. The presence or absence of these elements reflects the dynamic nature of skeletal morphogenesis rather than anatomical abnormality.

The clinical relevance of underrepresented bones is often underestimated. In radiological imaging, accessory bones may be misinterpreted as fractures or pathological calcifications. In orthopedics and sports medicine, certain variant bones are associated with pain syndromes, biomechanical alterations, or tendon dysfunction. A lack of familiarity with these structures may therefore lead to diagnostic uncertainty or unnecessary interventions (Mellado & Ramos, 2003).

Beyond clinical considerations, these bones also carry educational value. Exposure to skeletal variation during anatomy training can enhance students' understanding of developmental biology, anatomical diversity, and the limits of "standard" anatomical descriptions. Recognizing that the human skeleton is not identical in all individuals encourages a more flexible and realistic anatomical mindset, which is essential for both clinical practice and anatomical research (Bergman et al., 2011).

The aim of this chapter is to review bones that receive limited attention in anatomy education, with a focus on accessory, variant, and developmentally transient skeletal elements. Rather than providing an exhaustive catalog, the chapter emphasizes representative examples from different anatomical regions, discusses their developmental origins, and highlights their clinical and educational significance. By doing so, it seeks to bridge the gap between standardized anatomy teaching and the biological variability observed in the human skeleton.

2. CONCEPTUAL FRAMEWORK AND CLASSIFICATION OF UNDERREPRESENTED BONES

Bones that receive limited attention in anatomy education do not represent a single, uniform group. Instead, they encompass a heterogeneous collection of skeletal elements that differ in their developmental origin, anatomical location, persistence, and clinical relevance. For clarity and educational usefulness, these bones can be classified according to their embryological background and morphological characteristics rather than their size or perceived importance.

A first major category includes accessory bones, which arise from independent ossification centers and remain separate from adjacent bones throughout life. These structures are most commonly observed in the carpus and tarsus, where complex developmental patterns favor the persistence of additional ossicles. Examples such as the os centrale carpi or accessory tarsal bones illustrate how normal skeletal variation may diverge from the standardized anatomical model presented in textbooks.

A second category consists of developmentally transient bones or ossification centers. During embryonic and fetal development, the human skeleton forms through multiple primary and secondary ossification centers. In most individuals, these centers fuse in a predictable manner, resulting in the adult skeletal configuration. However, incomplete fusion or persistence of these centers may give rise to variant skeletal elements. Although these structures are developmentally normal, they are rarely emphasized in undergraduate anatomy teaching.

A third group comprises sesamoid and intratendinous bones, which develop in response to mechanical stress within tendons or joint capsules. While the patella is universally recognized, many smaller sesamoid bones are often overlooked

despite their functional and clinical significance. Their variable presence and size contribute further to interindividual skeletal diversity.

Finally, sutural and accessory cranial bones represent a distinct category shaped by both genetic and mechanical factors during skull development. These bones, commonly referred to as sutural or Wormian bones, are frequently encountered in osteological and radiological contexts but receive minimal attention in standard anatomy curricula unless associated with specific pathological conditions.

This classification provides a structured framework for understanding bones that are underrepresented in anatomy education. Rather than treating them as anomalies or marginal findings, grouping these elements according to developmental and morphological principles allows for a more coherent integration of skeletal variation into anatomical teaching. In the following sections, representative examples from different anatomical regions will be discussed to illustrate the developmental basis, anatomical features, and clinical relevance of these underrepresented bones.

3. UNDERREPRESENTED BONES OF THE UPPER LIMB

The upper limb, particularly the hand and wrist, exhibits a high degree of developmental complexity and anatomical variability. This complexity arises from the presence of multiple ossification centers and intricate fusion patterns during embryonic and postnatal development. As a result, the upper limb is one of the regions in which accessory and variant bones are most frequently encountered. Despite this, many of these structures receive limited attention in standard anatomy education.

3.1. Accessory Bones of the Carpus

The carpal region represents the most prominent site for underrepresented bones in the upper limb. During early development, the carpal bones originate from separate cartilaginous precursors that later ossify and organize into the familiar adult configuration. Variations in this process may lead to the persistence of accessory carpal bones.

Among these, the os centrale carpi is one of the most well-documented examples. It is located between the scaphoid, capitate, and trapezoid bones and represents a separate ossification center that normally fuses with the scaphoid during development (Poznanski & Holt, 1971). When it persists into adulthood, it constitutes a normal anatomical variant rather than a pathological finding. Because it is not included in the standard carpal bone count, it is rarely addressed in undergraduate anatomy courses.

Other accessory carpal bones, such as the os styloideum (Greditzer et al., 2017), os epilunatum (Hartig-Andersen & Munk, 2018), and os hypotriquetrum (Yeo et al., 2016), are less commonly discussed but may be encountered in osteological specimens and radiological imaging. These bones are typically small and asymptomatic; however, in certain cases, they may be associated with localized pain or mechanical stress, particularly in individuals engaged in repetitive manual activities. Their omission from routine teaching reflects curricular prioritization rather than anatomical insignificance.

3.2. Developmental Variants of the Distal Upper Limb

In addition to true accessory bones, the upper limb also displays variation related to incomplete fusion of ossification centers. Secondary ossification centers of the distal radius, ulna, and carpal bones may occasionally persist as separate elements. Such variants are developmentally normal but may mimic

fractures in imaging studies, especially in pediatric patients, if their anatomical basis is not recognized (Kim & Gauguet, 2018).

From an educational standpoint, these developmental variants challenge the notion of a uniform skeletal pattern. Introducing selected examples during anatomy training can help students appreciate the dynamic nature of skeletal development and improve their ability to interpret anatomical findings beyond textbook norms.

3.3. Sesamoid Bones of the Upper Limb

Sesamoid bones constitute another underrepresented group within the upper limb. While their functional role in modifying tendon mechanics is well recognized, most anatomy courses focus primarily on the patella, leaving smaller sesamoid bones largely unexplored. In the hand, sesamoid bones are commonly found at the metacarpophalangeal and interphalangeal joints, particularly of the thumb (Yammine, 2014).

The number, size, and exact location of these sesamoid bones vary considerably among individuals. Although often clinically silent, they may influence joint mechanics or be involved in pain syndromes following trauma or overuse (Yammine, 2014). Their variable presentation further underscores the limitations of a rigid, standardized skeletal model in anatomy education.

4. UNDERREPRESENTED BONES OF THE LOWER LIMB

Compared with the upper limb the lower limb, particularly the foot and ankle, exhibits an even greater diversity of accessory and variant bones. This variability reflects the complex functional demands placed on the foot, which must simultaneously provide stability, flexibility, and efficient load transmission during

locomotion. Despite their frequency and clinical relevance, many of these bones receive limited or no attention in standard anatomy education.

4.1. Accessory Bones of the Tarsus

The tarsal region is the most common site for accessory bones in the human skeleton. During development, the talus, calcaneus, navicular, and cuboid arise from multiple ossification centers that must fuse in a coordinated manner. Variations in this process may result in the persistence of additional ossicles.

One of the most frequently encountered accessory tarsal bones is the os trigonum, which develops from a secondary ossification center of the posterior talus. While often asymptomatic, it may become clinically significant in individuals exposed to repetitive plantar flexion, such as sport-related activities. Os trigonum shows relatively high prevalence, up to 7% (McAlister & Urooj, 2021).

Another common variant is the accessory navicular bone (os naviculare accessorium), which exists in several morphological types. This bone is closely related to the insertion of the tibialis posterior tendon and may influence medial arch mechanics. Its clinical relevance contrasts sharply with its minimal representation in anatomy textbooks, where it is rarely discussed beyond a cursory note (Stolarz et al., 2024).

Less frequently described accessory tarsal bones include the os peroneum (Hindi & Byerly, 2025), os vesalianum (Beil et al., 2017), os supranaviculare (Osiowski et al., 2025), and os calcanei secundarius (Keles-Celik et al., 2017). Although small in size, these bones may alter local biomechanics or complicate radiological interpretation, particularly when unfamiliar to the examiner.

4.2. Sesamoid Bones of the Lower Limb

Sesamoid bones are more numerous and functionally prominent in the lower limb than in the upper limb. While the patella is universally recognized and extensively described, smaller sesamoid bones of the foot are often overlooked in anatomy education.

The sesamoid bones of the hallux, embedded within the tendons of the flexor hallucis brevis, play an important role in weight distribution and propulsion during gait. Variations in their number, size, and degree of ossification are common (Garrido et al., 2008).

The fabella, a sesamoid bone located within the lateral head of the gastrocnemius muscle, represents another underrepresented structure. Although often incidental, it has been associated with posterior knee pain and may interfere with certain orthopedic procedures (Kim et al., 2018).

4.3. Developmental Variants and Ossification Patterns

Beyond true accessory bones, the lower limb also demonstrates variation related to developmental ossification patterns. Incomplete fusion of secondary ossification centers may produce bipartite or multipartite bones, most notably in the patella. Bipartite patella is a well-recognized variant that is frequently mistaken for fracture in clinical settings, underscoring the importance of developmental knowledge (McMahon et al., 2015).

Similarly, accessory ossification centers at the distal tibia and fibula may persist and be encountered incidentally on imaging studies (Ogden & Lee, 1990).

5. UNDERREPRESENTED BONES AND VARIANTS OF THE AXIAL SKELETON

Compared with the appendicular skeleton, the axial skeleton is often presented in anatomy education as a relatively stable and uniform framework. The skull, vertebral column, and thoracic cage are typically taught using a standardized model that emphasizes protection of vital organs and axial support. However, this approach tends to underrepresent a range of skeletal variants and accessory elements that arise from developmental segmentation and ossification processes.

5.1. Sutural and Accessory Bones of the Skull

One of the most characteristic examples of underrepresented axial skeletal elements is sutural bones, commonly referred to as Wormian bones. These small bones develop within cranial sutures as a result of additional ossification centers and are most frequently observed in the lambdoid suture. Although they are well documented in osteological and anthropological literature, they are usually mentioned only briefly in anatomy courses unless associated with specific pathological conditions (Bellary et al., 2013).

Another axial skeletal variant is the os interparietale (Inca bone), which results from incomplete fusion of ossification centers in the occipital region. While of limited clinical consequence in most cases, its anthropological and developmental significance is substantial (Hanihara & Ishida, 2001).

5.2. Vertebral Column: Segmental and Ossification Variants

The vertebral column exhibits a wide spectrum of developmental variations related to segmentation and ossification. These include cervical ribs, lumbar ribs, transitional

vertebrae, hemivertebrae, and butterfly vertebrae. Such variants arise from alterations in somitic differentiation and vertebral body formation.

Cervical ribs are supernumerary ribs arising most commonly from the seventh cervical vertebra. They result from abnormal persistence or overdevelopment of the costal process, which normally remains rudimentary in the cervical region. Cervical ribs may be unilateral or bilateral and vary considerably in size, ranging from small fibrous bands to fully formed ribs articulating with the first thoracic rib or the sternum. Although often asymptomatic, they may have clinical relevance due to their potential association with thoracic outlet syndrome, emphasizing the importance of recognizing this variant as a developmental rather than pathological structure (Fliegel & Menezes, 2023).

Lumbar ribs represent an analogous variation occurring in the lumbar region, most frequently arising from the first lumbar vertebra. Similar to cervical ribs, they originate from anomalous development of the costal elements that typically regress during normal vertebral formation. Lumbar ribs are usually small and asymptomatic and are often discovered incidentally on imaging studies. Their principal significance lies in their potential to cause vertebral level misidentification, particularly in surgical and radiological contexts, highlighting the need for careful anatomical orientation (Carcamo, 2016).

Transitional vertebrae occur at junctional regions of the vertebral column, most commonly at the lumbosacral junction. These vertebrae display morphological characteristics of adjacent spinal regions, reflecting incomplete or altered segmentation during development. Lumbosacral transitional vertebrae may exhibit partial or complete sacralization of the lowest lumbar vertebra or lumbarization of the uppermost sacral segment. While often incidental findings, transitional vertebrae have been

associated with altered spinal biomechanics and may contribute to lower back pain in certain individuals (Lian et al.,2018).

Hemivertebrae arise from the failure of one half of a vertebral body to form, resulting in a wedge-shaped vertebra. This condition reflects asymmetric development of the vertebral ossification centers and represents a true segmentation defect. Hemivertebrae are typically identified in childhood and may lead to congenital scoliosis due to the resulting imbalance in spinal growth. The severity of spinal curvature depends on the location and number of affected vertebrae, underscoring the clinical relevance of this developmental anomaly (Bao et al., 2022).

Butterfly vertebrae are characterized by a sagittal cleft within the vertebral body, giving rise to a distinctive butterfly-shaped appearance on imaging. This variant results from failure of fusion between the two lateral halves of the vertebral body due to persistent notochordal tissue. Butterfly vertebrae are most commonly observed in the thoracic and lumbar regions and are often asymptomatic. However, they may be mistaken for compression fractures, particularly in trauma settings, making developmental awareness essential for accurate diagnosis (Katsuura & Kim, 2018).

In anatomy education, vertebral variants are often reserved for radiology or orthopedic teaching rather than integrated into core anatomy instruction. As a result, students may first encounter these variations in clinical imaging, where they may be mistaken for fractures, degenerative changes, or pathological deformities. Recognizing these variants as developmental rather than pathological is essential for accurate interpretation.

Secondary ossification centers of the vertebral bodies and processes may also show variability in timing and fusion. Persistent accessory ossification centers, although uncommon,

further illustrate that vertebral anatomy exists along a developmental continuum rather than as a fixed structure.

5.3. Thoracic Skeleton and Sternal Variants

The thoracic cage is another region in which skeletal variability is often underemphasized. Variations such as sternal foramina and accessory sternal ossicles are well documented but rarely incorporated into routine anatomy teaching. These features originate from incomplete fusion of sternal bars during embryogenesis.

Sternal foramina are congenital defects resulting from incomplete fusion of the paired sternal bars during embryonic development. They are most commonly located in the lower part of the sternal body and are usually asymptomatic. Despite their benign nature, sternal foramina are clinically relevant because they may be misinterpreted as fractures or lytic lesions on imaging studies and may pose a risk during invasive procedures involving the sternum (Pasioka et al., 2023).

Accessory sternal ossicles develop from additional or persistent ossification centers within the sternum. They are typically small, asymptomatic, and discovered incidentally during imaging or osteological examination. Although functionally insignificant, these ossicles may complicate radiological interpretation by resembling fracture fragments or pathological calcifications. They may also be used in forensic sciences (Macaluso & Lucena, 2014).

While typically asymptomatic, sternal variants carry practical clinical implications, particularly in imaging interpretation and invasive procedures. Lack of awareness may lead to misdiagnosis or procedural complications, highlighting the importance of including representative examples in anatomy education.

6. CONCLUSION

The bones discussed in this chapter illustrate an important but often underappreciated aspect of human anatomy: variability is not an exception to the skeletal system but an inherent feature of its development. Standard anatomy education, by necessity, relies on simplified and standardized models to establish foundational knowledge. However, exclusive reliance on these models may unintentionally convey the impression that the human skeleton is uniform and fixed, rather than developmentally dynamic.

From an educational perspective, underrepresented bones such as accessory ossicles, variant ossification centers, and segmental anomalies provide valuable opportunities to integrate developmental anatomy into routine teaching. Rather than being presented as isolated curiosities or rare findings, these structures can be used to demonstrate core principles of skeletal morphogenesis, fusion patterns, and anatomical diversity. This approach reinforces conceptual understanding without overwhelming learners with excessive detail.

Curriculum integration of skeletal variants does not require exhaustive coverage or memorization. A selective, example-based strategy is more effective. Introducing representative variants from the upper limb, lower limb, and axial skeleton allows students to recognize recurring developmental themes across different anatomical regions. Such an approach supports vertical integration, linking basic anatomy with radiology, orthopedics, pediatrics, and forensic medicine.

Exposure to anatomical variation during undergraduate education may also reduce diagnostic uncertainty in clinical practice. Many accessory and variant bones are first encountered incidentally on imaging studies, where unfamiliarity may lead to misinterpretation as fractures or pathological lesions. Early

awareness fosters pattern recognition and encourages a cautious, developmentally informed approach to anatomical assessment.

Importantly, the inclusion of underrepresented bones aligns with contemporary trends in medical education that emphasize clinical relevance, critical thinking, and adaptability over rote memorization. By acknowledging variability, anatomy teaching can better reflect real-world clinical experience, where deviation from the textbook norm is common rather than exceptional.

In conclusion, incorporating selected underrepresented bones into anatomy curricula enhances anatomical literacy by bridging standardized teaching models with biological reality. Such integration promotes a more flexible and realistic anatomical mindset, preparing students not only to recognize normal structures but also to understand and interpret variation as an expected component of human anatomy.

REFERENCES

- Bao, B., Yan, H., & Tang, J. (2022). A review of the hemivertebrae and hemivertebra resection. *British Journal of Neurosurgery*, 36(5), 546–554. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1859088>
- Beil, F. T., Burghardt, R. D., Strahl, A., Ruether, W., & Niemeier, A. (2017). Symptomatic os vesalianum: A case report and review of the literature. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 107(2), 162–165. <https://doi.org/10.7547/15-160>
- Bellary, S. S., Steinberg, A., Mirzayan, N., Shirak, M., Tubbs, R. S., Cohen-Gadol, A. A., & Loukas, M. (2013). Wormian bones: A review. *Clinical Anatomy*, 26(8), 922–927. <https://doi.org/10.1002/ca.22262>
- Bergman, R. A., Afifi, A. K., & Miyauchi, R. (2011). *Illustrated encyclopedia of human anatomic variation*. Wiley-Liss.
- Carcamo, C. R. (2016). Lumbar rib causing chronic pain after minor thoracic injury. *Pain Medicine*, 17(11), 2149–2151. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw095>
- Fliegel, B. E., & Menezes, R. G. (2023). Anatomy, thorax, cervical rib. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Greditzer, H. G., 4th, Hutchinson, I. D., Geannette, C. S., Hotchkiss, R. N., Kelly, B. T., & Potter, H. G. (2017). Prevalence of os styloideum in National Hockey League players. *Sports Health*, 9(5), 419–423. <https://doi.org/10.1177/1941738117707914>
- Hanihara, T., & Ishida, H. (2001). Os incae: Variation in frequency in major human population groups. *Journal of Anatomy*, 198(2), 137–152. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19820137.x>

- Hartig-Andersen, C., & Munk, B. (2018). Ugeskrift for Laeger, 180(51), V08180569.
- Hindi, H. F., & Byerly, D. W. (2025). Os peroneum. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Katsuura, Y., & Kim, H. J. (2018). Butterfly vertebrae: A systematic review of the literature and analysis. *Global Spine Journal*, 9(6), 666–679. <https://doi.org/10.1177/2192568218801016>
- Keles-Celik, N., Kose, O., Sekerci, R., Aytac, G., Turan, A., & Güler, F. (2017). Accessory ossicles of the foot and ankle: Disorders and a review of the literature. *Cureus*, 9(11), e1881. <https://doi.org/10.7759/cureus.1881>
- Kim, H. H., & Gauguet, J.-M. (2018). Pediatric elbow injuries. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 39(4), 384–396. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.03.005>
- Kim, T., Chung, H., Lee, H., Choi, Y., & Son, J. H. (2018). A case report and literature review on fabella syndrome after high tibial osteotomy. *Medicine*, 97(4), e9585. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009585>
- Lian, J., Levine, N., & Cho, W. (2018). A review of lumbosacral transitional vertebrae and associated vertebral numeration. *European Spine Journal*, 27(5), 995–1004. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5554-8>
- Macaluso, P. J., Jr., & Lucena, J. (2014). Morphological variations of the anterior thoracic skeleton and their forensic significance: Radiographic findings in a Spanish autopsy sample. *Forensic Science International*, 241, 220.e1–220.e7. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.05.009>
- Martínez Garrido, I., Navarro Bosch, M., Sánchez González, M., & Vicent Carsí, V. (2008). Osteochondritis of the hallux

- sesamoid bones. *Foot and Ankle Surgery*, 14(4), 175–179.
<https://doi.org/10.1016/j.fas.2008.02.004>
- McAlister, J. E., & Urooj, U. (2021). Os trigonum syndrome. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 38(2), 279–290. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2020.12.011>
- McMahon, S. E., LeRoux, J. A., Smith, T. O., & Hing, C. B. (2015). The management of the painful bipartite patella: A systematic review. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 23(10), 2798–2806. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3498-z>
- Mellado, J. M., & Ramos, A. (2003). Accessory ossicles and sesamoid bones of the ankle and foot: Imaging findings, clinical significance and differential diagnosis. *European Radiology*, 13(Suppl 6), L164–L177.
- Ogden, J. A., & Lee, J. (1990). Accessory ossification patterns and injuries of the malleoli. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 10(3), 306–316. <https://doi.org/10.1097/01241398-199005000-00003>
- Osiowski, M., Osiowski, A., Preinl, M., Fibiger, G., Majka, K., Jasiewicz, B., & Tattera, D. (2025). Prevalence of the os supranaviculare: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 14(17), 5934. <https://doi.org/10.3390/jcm14175934>
- Pasieka, P., Pasieka, P. M., Komosa, A., Barnowska, A., Pękala, J., Malinowski, K., & Tomaszewski, K. (2023). Prevalence and morphometry of sternal and xiphoid foramen: A meta-analysis on 16,666 subjects. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 45(5), 623–635. <https://doi.org/10.1007/s00276-023-03116-9>

- Poznanski, A. K., & Holt, J. F. (1971). The carpals in congenital malformation syndromes. *American Journal of Roentgenology*, 112(3), 443–459.
- Stolarz, K., Osowski, A., Preinl, M., Osowski, M., Jasiewicz, B., & Tattera, D. (2024). The prevalence and anatomy of accessory navicular bone: A meta-analysis. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 46(10), 1731–1743. <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03459-x>
- Yammine, K. (2014). The prevalence of the sesamoid bones of the hand: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Anatomy*, 27, 1291–1303. <https://doi.org/10.1002/ca.22378>
- Yeo, C. J., Bain, G. I., & Perilli, E. (2016). Osseous anatomy and microanatomy of the lunate. In D. Lichtman & G. Bain (Eds.), *Kienböck's disease* (pp. 17–32). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-34226-9_2
- Young, J. Q., Van Merrienboer, J., Durning, S., & Ten Cate, O. (2014). Cognitive load theory: Implications for medical education: AMEE Guide No. 86. *Medical Teacher*, 36(5), 371–384. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.889290>

GİZEMLİ BİR ORGANIN ANATOMİSİ: TİMUS

Ruken ÖNCÜ¹

Tufan ULCAY²

1. GİRİŞ

Timus, Yunancada ruh anlamına gelen "thymos" kelimesi ile aynı anlama gelmektedir ve bu nedenle eski Yunanlılar tarafından timus, ruhun merkezi olarak kabul edilmiştir (Jacobs, Frush, & Donnelly, 1999; Liu & Ellis, 2016). Bergamalı Galen ise timusun özellikle genç hayvanlarda büyük olduğu ve büyümeyle birlikte giderek küçülen bir yapı olduğunu ilk kez tanımlamıştır. Aynı şekilde Galen tarafından timus için ortaya “gizemli bir organ” tanımını ortaya atılmıştır (Jacobs et al., 1999). Timus bezinin işlevinin kesin olarak tanımlanmasının ve insan vücudundaki rolünün kapsamlı biçimde anlaşılmasının üzerinden elli yılı aşkın süre geçmiştir (Liu & Ellis, 2016). Bu ilerlemede Miller’ın The Lancet’te yayımlanan çığır açıcı “Timusun İmmünolojik İşlevi” başlıklı makalesini (J. F. A. P. Miller, 1961) sunduğu bildirinin (Jacques Francis Albert Pierre Miller, 1962) büyük bir etkisi olmuştur. Bununla birlikte, timusun bu döneme kadarki tarihsel serüveni hem ilgi çekici hem de bir o kadar gizemlidir (Liu & Ellis, 2016). Antik dönemlerde miyastenia gravis ile ilişkisine, ruhun merkezi olduğuna dair inançlara (Morse, 1928) yakın zamana dek ani bebek ölümlerinin patolojik

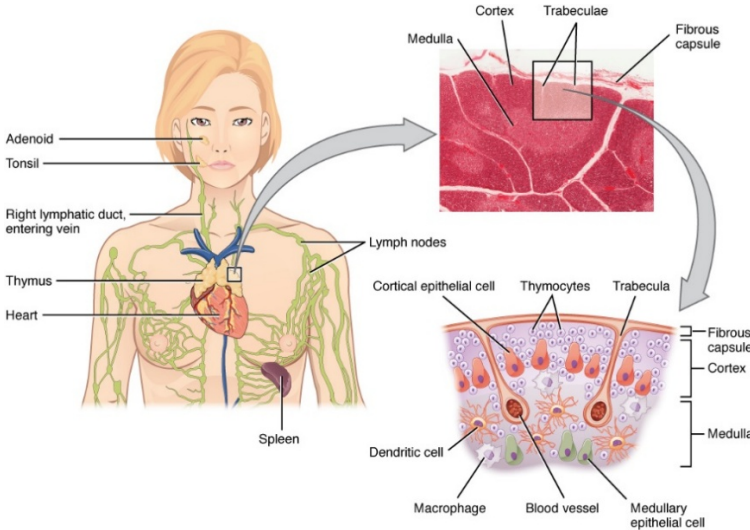
¹ Arş. Gör., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye. ORCID: 0009-0001-4896-7822.

² Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye. ORCID: 0000-0003-2203-3850.

nedeni olarak görülmesine kadar uzanan geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir (Liu & Ellis, 2016; Paltauf, 1889).

Lenfoid organlar primer ve sekonder olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Timus ve kemik primer lenfoid organlarken; dalak, lenf düğümleri, sindirim sistemindeki Peyer plakları ve respiratuar sistemdeki lenfoid dokular sekonder lenfoid organlar olarak kabul edilmektedir (Ozan, 2004) (Şekil 1).

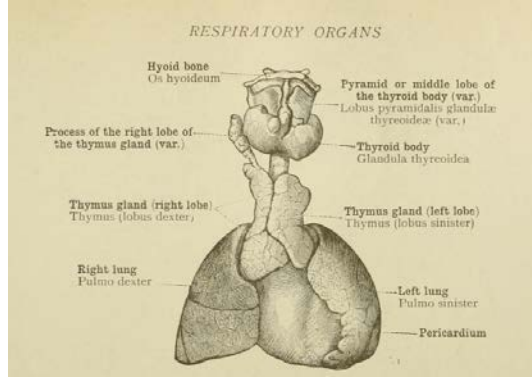
Galen'in döneminden günümüze kadar geçen süreçte yapılan araştırmalar, timusun immunoloji alanındaki işlevine ilişkin önemli kavrayışlar sağlamıştır. Modern bilimsel veriler ışığında timus; kırmızı kemik iliğinde üretilen ve kan dolaşımı aracılığıyla organa ulaşan T lenfosit progenitörlerinin burada çoğalma, farklılaşma ve seçim süreçlerinden geçirilerek olgun, immunokompetent T hücrelerine dönüştürüldüğü primer lenfoid organ olarak tanımlanmaktadır. Bu bulgular, timusun adaptif bağışıklık sisteminin şekillenmesinde merkezi ve vazgeçilmez bir role sahip olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Ceylan, 2014).



Şekil 1. Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, OpenStax College.

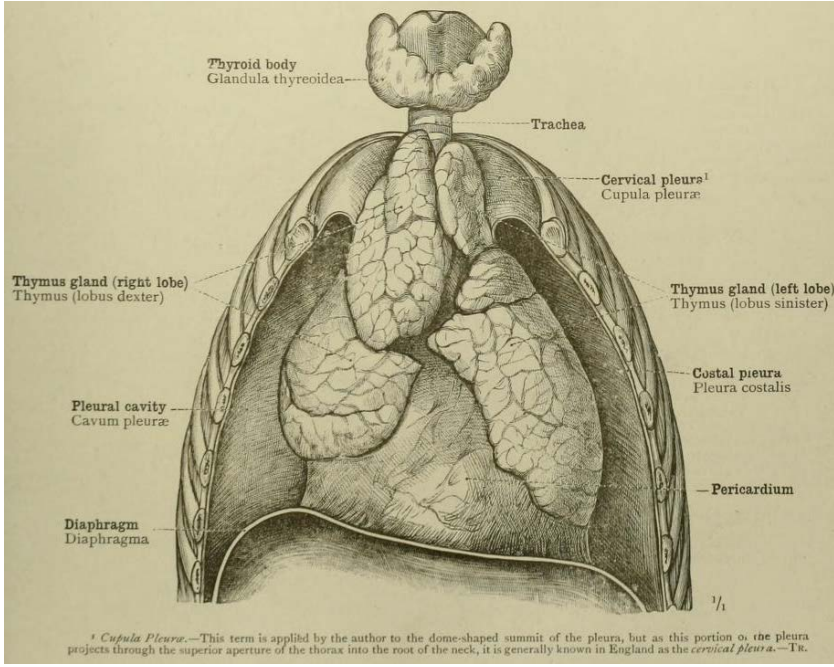
Fonksiyonel kriterlere göre timus gibi primer lenfoid organlarda lenfosit hücrelerinin oluşumu gerçekleşir (Boehm, Hess, & Swann, 2012). Lenfatik sistemin önemli bir parçası olarak kabul edilen timus, mediastinum superius ve inferiusta yerleşim gösterir ve yerleşimi 4. kıkırdak costadan gl.thyroidea'ya kadar uzanabilmektedir. Bulunduğu mediasten bölgesinde yerleşim gösteren birçok önemli yapı ile komşuluğu bulunmaktadır. Önde m. sternothyroideus, m. sternohyoideus ve sternum ile; arkada ise trachea, v. brachiocephalica sinistra, arcus aorta, pericardium ile komşudur. Pembe-gri renkli olan timus yaş ilerledikçe sarı- gri renk alır. Tükürük bezleri gibi lobüllerin sınırları dıştan görülebilir biçimdedir (Arıncı & Elhan, 2014a, 2014b; Elma).

Büyüklük ve boyutu yaş ile birlikte önemli ölçüde değiştiği görülmekle birlikte ortalama boyutu 5 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğindedir (Arıncı & Elhan, 2014a, 2014b; Elma). Yenidoğanda yaklaşık ağırlığı 10-15 gr arasında değişiklik gösterir (Şekil 2 ve 3). Puberteye kadar 30-40 gr ağırlığa kadar büyür (Ozan, 2004). İleri yaşlarda ise timus yerini yağ dokusuna bırakarak ağırlığı 10-15 gr'a kadar düşer.



Şekil 2. İnsan fetüsünün intrauterin yaşamının altıncı ayında görülen timus bezi, tiroid bezi, perikard ve akciğerleri.

<https://www.flickr.com/photos/internetarchivebookimages/20158517849>



Şekil 3. 5 haftalık bir çocuğun akciğerlerin pericardium ile birlikte tamamen çıkarılmış Timus bezinin çizimi
<https://www.flickr.com/photos/internetarchivebookimages/20158517849>

2. TİMUS HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Üçüncü yutak kavsinin ventral ve dorsal kısımları olmak üzere iki kısmı bulunur. Beşinci haftada, üçüncü kavsinin dorsal bölgesinin epiteli alt paratiroid bezini oluştururken, ventral bölge timusu oluşturur (Kaplanoğlu, Kaplanoğlu, Karataş, & Demirkan, 2020; Sadler, 2012).

Timus ve paratiroid bezlerinin taslakları, farinksle olan bağlantılarını kaybeder. Daha sonra, alt paratiroid bezleri timüsten ayrılarak tiroid bezinin dorsal yüzeyinde yer alırken, timus üst mediastene doğru iner. Timus taslağını çevreleyen

mezenkim, nöral krest hücrelerinden türemiştir (Moore, Persaud, & Torchia, 2016).

Timusun kortikal kısmı, büyük ölçüde olgunlaşmamış T lenfositlerden oluşan yoğun bir hücresel popülasyonun yanı sıra, bu hücreleri destekleyen epitelyal retiküler hücreler ve sınırlı sayıda makrofaj içerir. Epitelyal retiküler hücrelerin alt grupları ve bu hücrelere ait spesifik fonksiyonlar günümüzde henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Kortekste yer alan immatür T lenfositlerin çoğu apoptoz ile elimine edilirken, yalnızca küçük bir kısmı medullaya geçerek venüller yoluyla sistemik dolaşıma ulaşır. Dolaşıma katılan bu hücreler, timus dışındaki lenfoid organlara yönelerek belirli alanlarda fonksiyonel T lenfositler şeklinde yerleşir (Elma).

Timusun medüller bölgesi, bu bölgeye özgü morfolojik yapılar olan Hassall cisimciklerinin varlığı ile karakterizedir ancak bu yapıların fizyolojik rolleri henüz kesin olarak ortaya konmamıştır. Hassall cisimciklerinin hücresel sinyal iletiminde, gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesinde ve hücresel metabolik süreçlerde aktif işlevler üstlendiğini ortaya koymuştur (Erdem, Dabak, & Ozan, 2017). Medulla, kortekse benzer hücresel bileşenler içermekle birlikte, epitelyal retiküler hücrelerin daha baskın olduğu bir organizasyon sergiler (Elma).

Timus lobus dexter ve sinister olmak üzere iki lobdan oluşur bu loblar bir bağ dokusu ile biebiriye bağlı durumdadır. İki loblu olmasına rağmen bireyler arasında önemli morfolojik farklılıklar gösterir (Liu & Ellis, 2016). Bu loblar da küçük lobuluslardan oluşmaktadır. Lobuluslar merkezde açık renkli olan medullar (medulla thymi) ve dışta koyu renkli olan kortikal (cortex thymi) cevherden oluşur. Medullalar birbiriyle devamlılık gösterir ve dışta koyu renkli olan kortikal (cortex thymi) hücrelerden kan- timus bariyeri oluşur (Ozan, 2004).

3. TİMUSUN BESLENMESİ VE İNNERVASYONU

Beslenmesini a. thoracica interna ve a.thyroidea inferior'dan sağlar. Vv. thymicae adı verilen venleri ise v. brachiocephalica sinistra ve v. thyroidea inferior'a açılır. Nodi mediastinales anteriores, nodi tracheobronchiales ve nodi sternales'e açılan lenf damarları vardır. Ayrıca timus, dalak, waldeyer halkasını oluşturan tonsiller ve peyer plaklarının afferent lenf damarları yoktur (Arifoğlu, 2017; Arıncı & Elhan, 2014a, 2014b; Ozan, 2004).

Parasempatik inervasyon, n. vagus'tan sağlanırken, sempatik inervasyon ise ggl. cervicothoracicum ve ansa subclavia aracılığıyla gerçekleşir. N. hypoglossus'un ön dalı (r. descendens hypoglossi) ile n. phrenicus, bezin kapsülüne dallar gönderir. Ancak bu dallar, bezin iç dokusuna ulaşmazlar (Arıncı & Elhan, 2014b).

4. TİMUSUN FONKSİYONLARI

T hücreleri, kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerden farklılaşan T-lenfoid öncü hücrelerden köken alır (Nitta, Murata, Ueno, Tanaka, & Takahama, 2008). Timusta geçirdikleri olgunlaşma süreci sırasında hücre membranlarında TCR (T hücre antijen reseptörü) ve CD (yüzey farklılaşma antijenleri) gibi özgül yüzey reseptörlerini eksprese eder. Bu moleküllerin kazanılmasıyla birlikte antijen tanıma ve özgül immün yanıt oluşturma kapasitesine sahip, fonksiyonel olarak olgun T lenfositlerine dönüşürler (Köse, 2023). Bu seleksiyon mekanizmaları sonucunda antijen tanıma kapasitesi kazanmış olgun T lenfositleri, kan dolaşımı yoluyla periferik lenfoid organlara gönderilir (Özbek, 2014).

Timus, lenfosit üretimi sağlayan yapısıyla bilinse de, endokrin sistemle güçlü bir ilişkiye sahiptir. Hipofiz ön lobunun

salgıladığı büyüme hormonu ve tiroit hormonu, timusun gelişimini teşvik ederken, cinsiyet hormonları bu süreci inhibe etmektedir. Gelişimsel süreçte timus, lenfatik sistemin sağlıklı gelişimi ve bağışıklık sisteminin temel bileşenleri olan antikorların üretimi açısından önemli bir rol üstlenir (Tuncay & Belgin).

Organın büyük mediastinal yapılara yakın konumu ile Miyastenia Gravis, DiGeorge Sendromu gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkisi gibi tablolar timusun klinik önemini sürdürmesine neden olmaktadır. Timusun anatomisi ve işlevine yönelik kapsamlı bir bilgi birikimi, mediastinal kitlelerin doğru şekilde tanımlanması, görüntüleme bulgularının sağlıklı biçimde yorumlanması ve bu organı etkileyen patolojilere bağlı immünolojik bozukluklar tanısında kritik bir rol oynamaktadır (Bosticardo & Notarangelo, 2023; Gulla et al., 2023; Remien, Jozsa, & Jan, 2025). Bunun yanı sıra, timus, özellikle C vitamini gibi bazı vitaminleri depolayan bir organ olarak da önemli bir rol oynar; bu vitaminler immünizasyon süreçlerinde kullanıldıktan sonra yeniden depolanır. Bu şekilde timus, hem bağışıklık hem de endokrin sistem açısından önemli bir organ olarak karmaşık bir işlevsel rol üstlenir (Arıncı & Elhan, 2014a; Tuncay & Belgin)

5. TİMUSUN KLİNİK ANATOMİK PERSPEKTİFTEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Timus, doğumdan hemen sonra vücut ağırlığına oranla en yüksek göreceli hacmine ulaşır ve ergenlik dönemine kadar fizyolojik olarak büyüyerek bu dönemde en yüksek ağırlığına erişir. Ergenlik sonrasında başlayan timik involüsyon sürecinde ise organ progresif olarak küçülür; epitelyal yapı geriler ve timik parankim büyük ölçüde yağ dokusu içinde dağılmış lenfositlerden oluşan bir yapıya dönüşür. Yaşa bağlı bu dinamik morfolojik değişiklikler, timusun fizyolojik varyasyonları ile patolojik

durumlarının ayırt edilmesini güçleştirmektedir. Genç bireylerde manyetik rezonans görüntülemeye normal timus, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda kas dokusuna benzer sinyal özellikleri gösterirken, yaş ilerledikçe glandüler dokunun atrofiye uğraması ve yağ infiltrasyonunun artması sonucu her iki sekansda da sinyal intensitesi belirgin şekilde yükselir. Bilgisayarlı tomografide timik hiperplazi genellikle düzgün kontürlü, diffüz ve simetrik genişleme şeklinde izlenir. Timusun yaşa bağlı değişken radyolojik özelliklerinin bilinmesi, anterior mediasten yerleşimli kitlelerin ayırıcı tanısında doğru ve güvenilir değerlendirme yapılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Esme, 2020; Sklair-Levy, Agid, Sella, Strauss-Liviatan, & Bar-Ziv, 2000).

5.1. Ektopik Timus

Timus, toraksa doğru inişi sırasında timusun üst ucu lateral yöne doğru çekilir ve zamanla regresyona uğrayarak kaybolur. Ancak bu embriyolojik göç süreci esnasında öncül timus dokusunun bir kısmı boyun bölgesinde kalabilir ve servikal bir kitle tablosu olarak ortaya çıkabilmektedir. Literatürde “anormal” ve “ektopik” terimlerinin kullanımında zaman zaman kavramsal karışıklıklar bulunmakla birlikte, timusun normal embriyolojik iniş yolu üzerinde ancak alışılmış konumunun dışında yer alması durumunda “anormal konumlu timus” teriminin, farenks, trakea, posterior servikal bölge veya özofagus gibi normal göç yolunun dışında bir lokalizasyonda bulunması halinde ise “ektopik timus” teriminin kullanılması daha uygun olduğu bilinmektedir (Song, Yoo, Kim, Hong, & Yoon, 2011). Bu migrasyon sırasında meydana gelen gelişimsel anomaliler sonucunda, timus dokusunun bir kısmının veya tamamının normal yerleşim yerinde değilde embriyonun servikal bölgesinde kalması, servikal ektopik timus anomalisinin ortaya çıkmasına neden olur (Bale & Sotelo-Avila, 1993; Çeltik, Divarcı, Dökümcü, Kalın, & Çelik, 2018; Kaplanoğlu et al., 2020).

Olguların yaklaşık %90'ı asemptomatik seyir göstermekte olup, kalan %10'luk kesimde yutma disfonksiyonu, disfaji, solunum güçlüğü ve tortikolis gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Tanısal yaklaşımlar ve hasta yönetiminde zaman içerisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir bu bağlamda anormal servikal timus, günümüzde yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin birincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasıyla bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine ek ya da alternatif olarak güvenilir ve noninvaziv biçimde kolaylıkla tanımlanabilir hale gelmiştir (Çeltik et al., 2018).

5.2. Myasthenia Gravis ve Timus İlişkisi

Miyastenia Gravis, kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma ile karakterize antikor aracılı otoimmün bir hastalıktır. Hastaların çoğunda timus anomalileri görülür. Miyastenia Gravis patogeneğinde, humoral bağışıklık yanıtının başlatıcı adımlarının genellikle timus dokusu ve timomlarda gerçekleştiği düşünülmektedir. Timoma olgularının % 30'unda Miyastenia Gravis görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda Miyastenia Gravis olgularının %5-15'inde timoma görülmektedir (Çelik & Kutlay).

Timus hücrelerinde ifade edilen belirli epitoplara karşı gelişen bağışıklık yanıtı, aynı epitopu paylaşan nöromusküler kavşak bileşenlerine yayılır ve bu süreç humoral otoimmünite ile antikor üretimini tetikler. Miyastenia Gravis'de en sık rastlanan patojenik antikorlar asetilkolin reseptör (AChR) antikorlarıdır. Klinik belirtiler, otoantikorun türüne ve timoma varlığına göre değişiklik gösterir (Dresser, Wlodarski, Reznica, & Soliven, 2021). Klinik ve immünolojik özellikler göz önünde bulundurularak Miyastenia Gravis, farklı alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflama başlangıç yaşı, klinik bulgular, timus patolojisi ve antikor profili gibi kriterlere dayanmaktadır. Her alt grubun immünolojik profili, mevcut antikor varlığı ve tipiyle

belirlenmektedir, bu da tanı ve tedavi stratejilerini şekillendirmede kritik öneme sahiptir (Berker Özkan; Dresser et al., 2021; Romi, Hong, & Gilhus, 2017; Toker; Türköz, Baltarlı, & Şağban, 1997).

5.3. DiGeorge Sendromu

DiGeorge Sendromu, en sık görülen mikrolelesyon sendromlarından biri olup prevalansı 1/4000–1/6000 arasında bildirilmektedir. Embriyogenez sürecinde 22q11.2 kromozomal bölgesinde yaklaşık 3 megabaytlık bir segmentin delesyonu sonucunda gelişen bu sendrom, genetik heterojeniteye bağlı olarak geniş ve değişken bir klinik fenotip yelpazesi ile karakterizedir (Tunas, Uğur, Zeynep, & Üneri, 2016). DiGeorge Sendromu, timus ve paratiroid bezlerinin konjenital yokluğu ya da yetersiz gelişimi ile karakterize edilen bir sendromdur. Bu sendromda görülen timus aplazisi veya hipoplazisi, embriyolojik gelişim sürecinde özellikle gestasyonun yaklaşık 12. haftasında meydana gelen bir gelişimsel duraklama ya da bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır (Kılıç & Aydoğdu, 2004).

DiGeorge Sendromlu hastalarda timus çoğunlukla aplaziktir; ancak bazı olgularda ektopik yerleşimli ya da hacmi belirgin ölçüde azalmış timus dokusu saptanabilmektedir. Histolojik olarak yapı korunmuş olsa dahi, bir gramdan küçük timus hacmi yeterli T-hücre fonksiyonunun sağlanmasını engellemekte ve buna bağlı olarak T-hücre aracılı immün yanıt bozulmaktadır. Bu nedenle hastalarda T-hücre sayısındaki azalma veya fonksiyonel yetersizlik sonucu tekrarlayan enfeksiyonlara sık rastlanır. Ektopik lokalizasyonlu ya da küçük boyuttaki timus varlığında tablo “Parsiyel DiGeorge Sendromu” olarak tanımlanır ve bu sendromda timus büyüyerek zaman içerisinde normal T-hücre immünitesi kazanılabilir. Buna karşılık “Komplet DiGeorge Sendromu”, total timus ve paratiroid aplazi ile karakterizedir ve ciddi hipokalsemi ile ağır immün yetmezlik

nedeniyle kötü prognoz gösterir. Bu alt tip tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Kılıç & Aydoğdu, 2004). Parsiyel DiGeorge Sendromunda prognoz genellikle daha olumludur; timus dokusu zamanla gelişim gösterebilir ve buna bağlı olarak hastalarda normal ya da normale yakın T hücre aracılı immünitenin kazanılması mümkündür (Tunas et al., 2016).

5.4. Epitelial Hücre Tümörleri (Timomalar)

Timomaların yaklaşık %95'i mediastinum anteriorda lokalizedir. Nadir olgularda boyun bölgesinde, sol hilum pulmonis çevresinde, akciğer parankiminde yerleşim gösterebilirler. Timik tümörler erişkinlerde mediastinum anterior tümörlerinin yaklaşık %47'sini oluşturdukları rapor edilmiştir. Bu grup içerisinde timik epitelyal hücre kökenli timomalar, en sık görülen tümör tipini temsil etmektedir. Timüsün immün regülasyondaki rolü nedeniyle, timüs kaynaklı tümörler olan timomalar özellikle sinir-kas kavşağı, periferik sinirler ve limbik bölgeler gibi sinir sistemi ve kas hücrelerinin yüzeyinde yoğun şekilde bulunan ve genellikle transmembran protein özelliği taşıyan proteinlere karşı otoimmün antikor oluşumunu tetikler. Bu bağlamda, nörolojik tutulumlar arasında en sık gözlenen tablo Miyastenia Gravidir. Miyastenia Graviden sonra en sık bildirilen immünopatolojiler arasında saf kırmızı hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi yer almaktadır (İşeri & Komsuoğlu; Marx, Müller-Hermelink, & Ströbel, 2003; Metin; Mullen & Richardson, 1986).

Klinik olarak, timomalı hastaların çoğu asemptomatiktir. Olguların yaklaşık %30'u belirti vermezken yaklaşık %30'unda Miyastenia Gravid'e bağlı bulgular gelişmektedir. Nörolojik açıdan bakıldığında, Miyastenia Gravidli hastaların %10–15'inde timoma saptanmaktadır. Semptomatik olguların yaklaşık %50'si nörolojik paraneoplastik sendromlar ve bu tümörlerle en sık ilişkili olan Myastenia Gravis nedeniyle başvururken %40'ı çevre

dokulara bası sonucu gelişen intratorasik kitle etkileri ile belirti göstermektedir. Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak göğüs ağrısı, öksürük, ses kısıklığı, dispne, vena cava superior sendromu ve nadiren kilo kaybı gibi semptomlar gelişebilir. Daha az sıklıkta diğer paratimik sendromlar gözlenir (İşeri & Komsuoğlu; Marx et al., 2003; Metin; Mullen & Richardson, 1986).

6. SONUÇ

Timus bezi, bağışıklık sistemi açısından kritik bir rol oynayan ve özellikle T hücrelerinin olgunlaşmasında merkezi bir işlev üstlenen bir organdır. Bu bezin yaşla birlikte görülen değişimleri vücudun bağışıklık kapasitesini şekillendirmede önemli bir etkiye sahiptir.

Klinik açıdan timusun anatomik ve histolojik özelliklerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, sadece immünolojik patolojilerin yorumlanması açısından değil, aynı zamanda Myastenia Gravis gibi timik bozuklukların cerrahi ve tıbbi yönetimi, timoma gibi mediastinal tümörlerin tanısı ve tedavi planlaması ile immün modülasyon stratejilerinin geliştirilmesinde de önem taşımaktadır. Klinik uygulamalarda doğru cerrahi yaklaşımın seçilmesi ve tedavi protokollerinin optimize edilmesi, timusun yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin titizlikle değerlendirilmesine bağlıdır. Bu bağlamda, timusun detaylı embriyolojik, anatomik ve histolojik bilgisinin kavranması, hem cerrahi müdahalelerin güvenli ve etkin bir şekilde planlanmasını hem de immün sistem temelli tedavilerin başarısını doğrudan etkileyeceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Arifoğlu, Y. (2017). *Her Yönüyle Anatomi* (1 ed.). İstanbul: İstanbul Kitabevi.
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2014a). *Anatomi: kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar*: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2014b). *Dolaşım Sistemi, Periferik Sinir Sistemi, Merkezi Sinir Sistemi, Duyu Organları*: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Bale, P. M., & Sotelo-Avila, C. (1993). Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatric Pathology*, 13(2), 181-190.
- Berker Özkan, A. T. Myasthenia Gravis ve Videotorakoskopik Timektomi.
- Boehm, T., Hess, I., & Swann, J. B. (2012). Evolution of lymphoid tissues. *Trends in immunology*, 33(6), 315-321.
- Bosticardo, M., & Notarangelo, L. D. (2023). Human thymus in health and disease: Recent advances in diagnosis and biology. *Semin Immunol*, 66, 101732. doi:10.1016/j.smim.2023.101732
- Ceylan, A. (2014). *Domuz timusunda apoptozisin immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel yöntemlerle incelenmesi*. Ankara Üniversitesi (Turkey),
- Çelik, A., & Kutlay, H. Timusun Cerrahi Hastalıkları.
- Çeltik, Ü., Divarcı, E., Dökümcü, Z., Kalın, S., & Çelik, A. (2018). Servikal ektopik timus: Yenidoğanda nadir bir boyun kitlesi. *Ege Tıp Dergisi*, 57(1), 51-53.
- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaia, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and

Clinical Manifestations. *J Clin Med*, 10(11).
doi:10.3390/jcm10112235

Elma, B. Timus Anatomisi.

Erdem, E., Dabak, D. Ö., & Ozan, İ. E. (2017). Timusa Özgü Hassal Cisimcikleri. *Firat Tıp Dergisi*, 22(2).

Esme, H. (2020). Kalıntı veya Hiperplazik Timus Dokusunun Timus Malignitelerinden Ayırımı. *Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences*, 3(Özel Sayı 1), 21-27.

Gulla, S., Reddy, M. C., Reddy, V. C., Chitta, S., Bhanoori, M., & Lomada, D. (2023). Role of thymus in health and disease. *Int Rev Immunol*, 42(5), 347-363.
doi:10.1080/08830185.2022.2064461

İşeri, P., & Komsuoğlu, S. Timoma Ve Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi.

Jacobs, M. T., Frush, D. P., & Donnelly, L. F. (1999). The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology*, 210(1), 11-16.

Kaplanoğlu, V., Kaplanoğlu, H., Karataş, B., & Demirkan, T. H. (2020). Bilateral Ektopik Servikal Timus Olgusu. *Firat Tıp Dergisi*, 25(1).

Kılıç, S. Ş., & Aydoğdu, H. (2004). Digeorge sendromu. *Güncel Pediatri*, 2(2), 98-100.

Köse, H. (2023). T Lenfosit Gelişimi. *Sağlık Bilimleri Araştırmaları*, 23.

Liu, D., & Ellis, H. (2016). The mystery of the thymus gland. *Clin Anat*, 29(6), 679-684. doi:10.1002/ca.22724

Marx, A., Müller-Hermelink, H. K., & Ströbel, P. (2003). The role of thymomas in the development of myasthenia gravis.

- Annals of the New York Academy of Sciences*, 998(1), 223-236.
- Metin, S. K. Timik tümörler. *Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi. Bölüm*, 32, 281-299.
- Miller, J. F. A. P. (1961). Immunological Function Of The Thymus. *The Lancet*, 278(7205), 748-749. doi:10.1016/S0140-6736(61)90693-6
- Miller, J. F. A. P. (1962). Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 156(964), 415-428.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2016). *Before We Are Born E-Book: Essentials of Embryology and Birth Defects With STUDENT CONSULT Online Access*: Elsevier Health Sciences.
- Morse, J. L. (1928). The thymus obsession. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 197(33), 1547-1552.
- Mullen, B., & Richardson, J. D. (1986). Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *The Annals of thoracic surgery*, 42(3), 338-345.
- Nitta, T., Murata, S., Ueno, T., Tanaka, K., & Takahama, Y. (2008). Chapter 3 Thymic Microenvironments for T-Cell Repertoire Formation. In *Advances in Immunology* (Vol. 99, pp. 59-94): Academic Press.
- Ozan, H., Tusdata TUS Hazırlık Merkezleri. (2004). *Ozan Anatomi*: TUSDATA Limited.
- Özbek, M. (2014). T Lenfositlerin Gelişimi. [The Development of T Lymphocytes]. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 2(2), 104-113.

- Retrieved from
<https://dergipark.org.tr/en/pub/maeusabed/article/206497>
- Paltauf, A. (1889). Über die Beziehung der Thymus zum plötzlichen Tod. *Wien Klin Wochenschr*, 2, 877-881.
- Remien, K., Jozsa, F., & Jan, A. (2025). Anatomy, head and neck, thymus. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Romi, F., Hong, Y., & Gilhus, N. E. (2017). Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Current Opinion in Immunology*, 49, 9-13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.006>
- Sadler, T. W. (2012). *Langman's Medical Embryology*: Wolters Kluwer.
- Sklair-Levy, M., Agid, R., Sella, T., Strauss-Liviatan, N., & Bar-Ziv, J. (2000). Age-related changes in CT attenuation of the thymus in children. *Pediatric Radiology*, 30(8), 566-569. doi:10.1007/s002470000245
- Song, I., Yoo, S.-Y., Kim, J., Hong, E., & Yoon, H.-K. (2011). Aberrant cervical thymus: imaging and clinical findings in 13 children. *Clinical radiology*, 66(1), 38-42.
- Toker, A. Myasthenia Gravis ve Videotorakoskopik Timektomi.
- Tunas, S. D., Uğur, Ç., Zeynep, G., & Üneri, Ö. Ş. (2016). Parsiyel DiGeorge Sendromunda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül Öğrenme Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 19(2), 101-104.
- Tuncay, Ç., & Belgin, B. Timus Anatomisi.
- Türköz, R., Baltalarlı, A., & Şağban, M. (1997). Miyasteni Gravis Tedavisinde Genişletilmiş Timektomi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 4(1).

ANATOMİ EĞİTİMİNDE LATİNCE TERMINOLOJİNİN KÖKENİ, ÖNEMİ VE GÜNCEL KULLANIMI

Mehtap ERDOĞAN¹

1. GİRİŞ

Anatomi bilimi, insan vücudunun normal yapısını inceleyen temel tıp bilimlerinden biridir. Bu bilimin doğru ve etkin bir şekilde aktarılabilmesi için evrensel, açık ve standart bir terminolojiye ihtiyaç duyulmaktadır. Tarihsel süreçte bu gereksinim, Latincenin bilim dili olarak kabul edilmesiyle karşılanmıştır. Günümüzde anatomi alanında kullanılan terimlerin büyük bir bölümü Latince kökenlidir ve bu terimler uluslararası düzeyde Terminologia Anatomica aracılığıyla standart hâle getirilmiştir.

Latince anatomik terminoloji, farklı diller konuşan bilim insanları ve sağlık profesyonelleri arasında ortak bir iletişim dili oluşturarak yanlış anlamaların önüne geçmektedir. Bu kitap bölümünde, anatomide Latince terimlerin tarihsel gelişimi, yapısal özellikleri, sistemlere göre kullanımı ve anatomi eğitimindeki yeri ele alınacaktır.

2. ANATOMİK TERMINOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Anatomik terminolojinin kökeni Antik Yunan dönemine kadar uzanmaktadır. Hipokrat ve Galen gibi hekimler, insan vücudunu tanımlarken Yunanca terimler kullanmışlardır. Roma İmparatorluğu döneminde ise Latince, bilim ve tıp alanında

baskın dil hâline gelmiş ve Yunanca terimlerin büyük bir kısmı Latinceye uyarlanmıştır.

Rönesans döneminde Andreas Vesalius'un çalışmaları, anatomik bilginin sistematik hâle gelmesini sağlamış ve Latince terminolojinin yaygınlaşmasına önemli katkıda bulunmuştur. Zamanla farklı ülkelerde farklı adlandırmaların ortaya çıkması terminolojik karmaşaya yol açmış, bu durum 19. ve 20. yüzyıllarda standart bir terminoloji oluşturma gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim sonucunda günümüzde kullanılan Terminologia Anatomica kabul edilmiştir.

3. LATİNCE ANATOMİK TERİMLERİN TEMEL YAPISI

Latince anatomik terimler belirli dilbilgisel kurallara dayanır. Terimler genellikle bir isim ve bu ismi niteleyen bir ya da daha fazla sıfattan oluşur. Latince dilinde sıfatlar, niteledikleri isimlerle cinsiyet, sayı ve hâl bakımından uyum gösterir.

3.1. Tekil ve Çoğul Kullanım

- *Vertebra* (omur) – *Vertebrae* (omurlar)
- *Foramen* (delik) – *Foramina* (delikler)

3.2. Yön ve Konum Bildiren Terimler

- *Anterior*: Önde
- *Posterior*: Arkada
- *Medialis*: Orta hatta yakın
- *Lateralis*: Orta hattan uzak
- *Proximalis*: Gövdeye yakın
- *Distalis*: Gövdeden uzak

Bu terimler, anatomik yapıların birbirlerine göre konumlarını doğru şekilde tanımlamak için kullanılır.

4. SİSTEMLERE GÖRE LATİNCE ANATOMİK TERİMLER

4.1. Kas-İskelet Sistemi

- *Os femoris*: Uyluk kemiği
- *Humerus*: Kol kemiği
- *Musculus biceps brachii*: Kolun ön kısmındaki iki başlı kas
- *Articulatio genus*: Diz eklemi

4.2. Sinir Sistemi

- *Cerebrum*: Beyin
- *Cerebellum*: Beyincik
- *Medulla spinalis*: Omurilik
- *Nervus facialis*: Yüz siniri

4.3. Dolaşım Sistemi

- *Cor*: Kalp
- *Arteria carotis communis*: Ortak şah damarı
- *Vena cava superior*: Üst ana toplardamar
- *Aorta*: Ana atardamar

4.4. Solunum Sistemi

- *Pulmo*: Akciğer
- *Trachea*: Soluk borusu
- *Bronchus*: Bronş
- *Alveolus*: Hava keseciği

5. KLİNİK PRATİKTE LATİNCE TERİMLERİN ÖNEMİ

Latince anatomik terminoloji, klinik uygulamalarda sağlık profesyonelleri arasında standart bir iletişim sağlar. Cerrahi girişimler, radyolojik raporlar ve patoloji sonuçlarında kullanılan anatomik terimler, Latince kökenleri sayesinde evrensel olarak anlaşılabilir niteliktedir. Yanlış veya yerel adlandırmaların kullanımı, klinik hatalara ve iletişim sorunlarına yol açabileceğinden standart terminoloji büyük önem taşır.

6. ANATOMİ EĞİTİMİNDE LATİNCE TERMINOLOJİ

Anatomi eğitimi alan öğrenciler için Latince terimler başlangıçta öğrenilmesi zor bir alan olarak algılanabilir. Ancak bu terimlerin kökenlerinin ve anlamlarının öğretilmesi, öğrenme sürecini kolaylaştırmaktadır. Görsel materyaller, tablo ve eşleştirme yöntemleri ile desteklenen eğitim modelleri, öğrencilerin Latince terminolojiye hâkimiyetini artırmaktadır.

7. SONUÇ

Latince anatomik terminoloji, anatomi biliminin temel yapı taşlarından biridir. Tarihsel süreç içinde gelişerek günümüze ulaşan bu terminoloji, eğitim ve klinik uygulamalarda ortak bir dil oluşturulmasını sağlamaktadır. Anatomide Latince terimlerin doğru ve etkin kullanımı, hem akademik başarıyı hem de klinik güvenliği artıran önemli bir faktördür.

KAYNAKÇA

- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Student Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT). *Terminologia Anatomica: International Anatomical Terminology*. Stuttgart: Thieme; 1998.
- International Federation of Associations of Anatomists (IFAA). *Terminologia Anatomica Online*. IFAA; güncel sürüm.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
- Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Snell RS. *Clinical Anatomy by Regions*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Standring S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. London: Elsevier; 2021.
- Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation*. Hoboken: Wiley; 2016.

TÜRKİYE VE DÜNYADA
ANATOMİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com