T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOYUN BEYNİNİN 3 TESLA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN ÜÇ BOYUTLU REKONSTRÜKSİYONU

Sedat AYDOĞDU

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK ANATOMİSİ ANABİLİM DALI

I. Danışman

Prof. Dr. Emrullah EKEN

II Danışman

Prof. Dr. Mustafa KOPLAY

KONYA-2021

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOYUN BEYNİNİN 3 TESLA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN ÜÇ BOYUTLU REKONSTRÜKSİYONU

Sedat AYDOĞDU

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK ANATOMİSİ ANABİLİM DALI

I. Danışman

Prof. Dr. Emrullah EKEN

II Danışman

Prof. Dr. Mustafa KOPLAY

KONYA-2021

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Arş. Gör. Sedat AYDOĞDU tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Anatomi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı:

Danışman :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …… tarih ve …… sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Manyetik Rezonans Görüntüleme ile beynin anatomisi ve fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar bilimsel alanda çok önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda sinirbiliminde yapılan araştırmalar, bilimsel çalışmalar içinde ilk sıralarda yer almaktadır. Özellikle insan beyni üzerine yapılan araştırmalar birçok üniversite ve araştırma merkezlerinin bir araya gelerek oluşturdukları kapsamlı projelerle yürütülmektedir. Bu araştırmalara temel oluşturması açısından deney hayvanları, çiftlik hayvanları ve primatlar üzerinde yapılan çalışmalar çok büyük öneme sahiptir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen bulguların insanlara uyarlanması bu süreçte çok önemlidir. Bu kapsamda son yıllarda sinirbiliminde, koyun beyninde yapılan çalışmalarda çok fazla artış görülmektedir. Koyun beyninde neocortex'in insana benzer şekilde loblanması, gyrifikasyon indeksinin deney hayvanlarına göre yüksek ve insanlara yakın olması, koyunlarda bazı nörodejeneratif hastalık modellerinin oluşturulabilmesi; koyunların teminin, yetiştirilmesinin ve bilimsel etik sürecinin avantajlı olması, koyun beyni üzerine yapılan çalışmalara olan ilgiyi artırmaktadır.

Mevcut çalışmada, Türkiye'de yaygın olarak yetiştiriciliği yapılan Akkaraman koyununda 3 Tesla Manyetik Rezonans Görüntüleme kullanılarak beynin anatomisinin incelenmesi, üç boyutlu rekonstrüksiyonunun gerçekleştirilmesi ve elde edilen bulguların gelecekte Akkaraman koyun beyninde yapılacak olan deneysel çalışmalara temel oluşturması amaçlanmıştır.

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25/04/2019 tarih ve 2019/38 nolu kararı ile onaylanmıştır (Bkz. EK-B).

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde önemli katkıları olan, bilimsel yardım ve desteklerini esirgemeyen başta danışmanlarım Prof. Dr. Emrullah EKEN ve Prof. Dr. Mustafa KOPLAY'a; bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Saadettin TIPIRDAMAZ, Prof. Dr. Memduh GEZİCİ, Prof. Dr. Kamil BEŞOLUK, Prof. Dr. Sadullah BAHAR ve Doç. Dr. Mustafa Orhun DAYAN'a; materyallerin temini ve laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Mustafa Sedat ARSLAN, Vet. Hek. Ali KOÇYİĞİT ve Arş. Gör. Nimet TURGUT'a; Manyetik Rezonans Görüntüleme sürecinde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Ersin KARAMAN ile kuzenlerim Emre AYDOĞDU, Yusuf AYDOĞDU ve başta Ahmet

BOSTANCI olmak üzere yardımlarını esirgemeyen radyoloji teknikerlerine sonsuz teşekkür ederim. Son olarak doktora ve akademik sürecimde her daim göstermiş oldukları sabır ve manevi desteklerinden dolayı başta annem Sara AYDOĞDU, babam Bahattin AYDOĞDU, abim Ali AYDOĞDU ve kardeşim Mehmet AYDOĞDU olmak üzere AYDOĞDU ailesinin tüm üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sedat AYDOĞDU

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **x**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xiv**
SUMMARY ..... **xvi**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Encephalon (Beyin) 3
1.1.1. Rhombencephalon (Arka Beyin) 3
1.1.2. Mesencephalon (Orta Beyin) 4
1.1.3. Prosencephalon (Ön Beyin) 4
1.2. Koyun Beyninin Morfolojisi 6
1.3. Koyunlarda Neopallium'un Loblanması 10
1.4. Koyunlarda Cortex Cerebri (Cerebral Cortex) 12
1.4.1. Motor Cortex 13
1.4.2. Somatosensoriyel Cortex 14
1.4.3. Prefrontal Cortex 14
1.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme 14
1.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Fiziği 16
1.5.2. MRG'de T1, T2 ve Proton Ağırlıklı Görüntü 17
1.6. Evcil Memelilerde MRG ile Beynin Kesitsel Anatomisi 21
1.7. MRG ile Yapılan *Ex vivo* Çalışmalar 22
1.8. Sinirbiliminde Koyunlar Üzerinde MRG Kullanılarak Yapılan Nöroanatomi Araştırmalar 28
2. GEREÇ VE YÖNTEM **33**
2.1. Beyinlerin Tespiti ve Diseksiyonu 33
2.2. Morfometrik Ölçümler 34
2.3. Manyetik Rezonans Görüntü Elde Etme 37
2.4. Görüntü Analizi ve Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon 40
2.4.1. Segmentasyon Öncesi Görüntülerde Önişleme 41
2.4.2. Segmentasyon 43
2.5. İstatistik Analizler 46
3. BULGULAR **47**
3.1. Koyun Beynine Ait Morfolojik Bulgular 47
3.2. Morfometrik Bulgular 59
3.2.1. Cinsiyetler Arası Karşılaştırma 59
3.2.2. Yönler Arası Karşılaştırma 61

3.2.3. Corpus Callosum'un Cinsiyetler Arası Karşılaştırması 62
3.3. Kesitsel Anatomi 65
3.4. Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon 69
3.4.1. Üç Boyutlu Beyin Modeline Ait Bulgular 71
3.4.2. Segmentasyona Ait Bulgular 79
3.4.3. 3D Yazıcı ile Elde Edilen Bulgular 91
4. TARTIŞMA 93
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 96
6. KAYNAKLAR 98
7. EKLER 111
EK A: Biyoistatistik Ön Değerlendirme 111
EK B: Etik Kurul Kararı 112
8. ÖZGEÇMİŞ 113
9. TURNİTİN RAPORU 114

SİMGELER VE KISALTMALAR

ait: adhaesio interthalamica

alv: alveus

aqm: aqueductus mesencephali

cam: cornu ammonis

cc: corpus callosum

ccc: commissura colliculi caudalis

ccd: commissura caudalis

ce: capsula externa

cf: columna fornisic

cgl: corpus geniculatum laterale

cgm: corpus geniculatum mediale

ci: capsula interna

cin: cingulum

cm: corpus mammillare

cmf: commissura fornicis

co: chiasma opticum

cor: commissura rostralis

cp: corpus pineale

cr: colliculus rostralis

ct: corpus trapezoideum

cu: culmen

D: Dişi

de: declive

dpc: decussatio pedunculorum cerebellarium rostralium

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

E: Erkek

enm: sulcus endomarginalis

fir: fissura rhinalis

flm: fasciculus longitudinalis medialis

flo: flocculus

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

fmt: fasciculus mammilo-thalamicus

fo: fornix

fol: folium vermis

fos: fibrae olfactorii septales

fp: fissura prima

fr: formatio reticularis (reticular formation)

fs: fissura sylvia

fse: fissura secunda

gc: gyrus cinguli

gcc: genu corporis callosi

gp: globus pallidus

gpt: glandula pituitaria

ha: habenula

lc: lobulus centralis

li: lingua vermis

lm: lemniscus medialis

lme: lamina medullaris externa

lp: lobulus paramedianus

mo: medulla oblongata

MR: Manyetik Rezonans

MRA: MR-Anjiografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

n: Nervus

NAV: Nomina Anatomica Veterinaria

nc: nucleus caudatus

nh: neurohypophysis

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

no: nervus opticus

nod: nodulus

nr: nucleus ruber

nrt: nucleus reticularis thalami

ns: nuclei septales

ox: obex

pflo: paraflocculus

po: pons

poa: preoptic area

put: putamen

py: pyramis

pyd: pyramidal tract

racc: radiatio corporis callosi

rcc: rostrum corporis callosi

ro: radiatio optica

sa: sulcus ansatus

sc: sulcus coronalis

scc: splenium corporis callosi

scr: sulcus cruciatus

se: sulcus endogenualis

sec: sulcus ectosylvius

send: sulcus endomarginalis

sent: sulcus ectomarginalis

sg: sulcus genualis

sgc: substantia grisea centralis

sm: sulcus marginalis

smt: stria medullaris thalami

snr: substantia nigra

so: stratum opticum

sp: sulcus presylvius

ss: sulcus splenialis

sss: sulcus suprasylvius

thi: tractus habenulo-interpeduncularis

to: tractus opticus

tp: tractus pyramidalis

tu: tuber vermis

uv: uvula

vl: ventriculus lateralis

vq: ventriculus quartus

vt: ventriculus tertius

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. T1, T2 ve Proton ağırlıklı görüntülerde TR ve TE süreleri

Tablo 1.2. MRG'de bazı dokuların sinyal yoğunluklarına göre görüntü özellikleri

Tablo 1.3. İnsan vücuduna ait bazı doku ve maddelere ait relaksasyon değerleri

Tablo 1.4. MRG ile koyun beyninde yapılan çalışmaların kronolojik sıralaması

Tablo 3.1. Morfometrik ölçüm sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

Tablo 3.2. Erkek beyinlerinde hemispherium cerebri ve lobus piriformis'in ortalama değerlerinin yönler arası karşılaştırılması

Tablo 3.3. Dişi beyinlerinde hemispherium cerebri ve lobus piriformis'in ortalama değerlerinin yönler arası karşılaştırılması

Tablo 3.4. Corpus callosum ölçüm sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

Tablo 3.5. Cinsiyete göre corpus callosum'un yüzey alanı ile beyin ağırlık ve hacmi değişkenleri arasındaki ilişki

Tablo 3.6. Cinsiyet ile yüzey alanı-ağırlık (Y/A) ve yüzey alanı-hacim (Y/H) değişkenlerinin karşılaştırması

Tablo 3.7. Üç boyutlu modellerden elde edilen hacim sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

Tablo 3.8. Medulla oblongata, pons ve glandula pituitaria'ya ait tanımlayıcı istatistikler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Koyunlarda neopallium loblarının sınırları

Şekil 2.1. Pia mater encephali'nin çıkarılması ve nervi craniales

Şekil 2.2. Beyinlerde MR görüntüleme öncesi uygulanan işlemler. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

Şekil 2.3. Formaldehit ile tespit edilmiş koyun beyinlerinden 3T MR ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntü

Şekil 2. 4. Koyun beyinlerinden elde edilen MR görüntülerinin görüntü (imaj) analizi ile 3 boyutlu rekonstrüksiyonuna ait akış diagramı. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

Şekil 3.1. E8 numaralı koyuna ait beynin rostral ucunda diğer beyinlere oranla daha fazla gözlenen daralma

Şekil 3.2. Koyun beyinlerinde temporal ve parietal lob'ların laterale doğru yapmış oldukları genişleme

Şekil 3.3. Encephalon dorsal görünüm

Şekil 3.4. D8 numaralı beyinde gyrus ve sulcus marginalis'in seyri; 1. Gyrus marginalis, 2. Sulcus marginalis

Şekil 3.5. Encephalon lateral görünüm

Şekil 3.6. Gyrus orbitalis ve gyrus frontalis ventralis'in laterale doğru yapmış olduğu genişleme

Şekil 3.7. Encephalon ventral görünüm

Şekil 3.8. Supine pozisyonunda hypophysis'in konumu

Şekil 3.9. Sagittal MR görüntüsünde corpus callosum'da gerçekleştirilen morfometrik ölçümler (Corpus pineale düzeyi)

Şekil 3.10. Koyun beynine ait axial (horizontal) kesit

Şekil 3.11. Koyun beynine ait sagittal kesit

Şekil 3.12. Koyun beynine ait koronal (transversal) kesit

Şekil 3.13. Koyun beyninin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna ait akış diagramı. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

Şekil 3.14. MIMICS kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (A: Lateral görünüm; B: Dorsal görünüm; C: Ventral görünüm)

Şekil 3.15. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Lateral görünüm)

Şekil 3.16. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Dorsal görünüm)

Şekil 3.17. ITK-SNAP tarafından oluşturulan ve Autodesk Meshmixer kullanılarak iyileştirilen koyun beyninin üç boyutlu modeli (Ventral görünüm)

Şekil 3. 18. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Lateral görünüm)

Şekil 3.19. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Dorsal görünüm)

Şekil 3.20. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Ventral görünüm)

Şekil 3.21. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli

Şekil 3.22. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon'a ait üç boyutlu modeller

Şekil 3.23. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan rhombencephalon'a ait üç boyutlu model

Şekil 3.24. Cerebellum'a ait üç boyutlu model

Şekil 3.25. Medulla oblongata'ya ait üç boyutlu model

Şekil 3.26. Pons'a ait üç boyutlu model

Şekil 3.27. Mesencephalon'a ait kısımların üç boyutlu modeli

Şekil 3.28. Mesencephalon'a ait üç boyutlu model

Şekil 3.29. Tractus opticus, chiasma opticum ve nervus opticus'a ait üç boyutlu model

Şekil 3.30. Glandula pituitaria'ya ait üç boyutlu model

Şekil 3.31. Segmentasyon sonucu elde edilen üç boyutlu modeller

Şekil 3.32. Sert madde ile elde edilen baskı modeli

Şekil 3.33. Yumuşak madde ile elde edilen baskı modeli

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Koyun Beyninin 3 Tesla Manyetik Rezonans Görüntülerinin Üç Boyutlu Rekonstrüksiyonu

Sedat AYDOĞDU
Veterinerlik Anatomisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA- 2021

Bu çalışma formaldehit ile tespit edilmiş *ex vivo* koyun beyninden 3 Tesla MRG ile yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesi ve bu görüntüler kullanılarak koyun beyninin üç boyutlu rekonstrüksiyonunun oluşturulması amacıyla gerçekleştirildi.

Bu amaç doğrultusunda erişkin, sağlıklı ve herhangi bir anomalisi bulunmayan 9 adet dişi ve 9 adet erkek olmak üzere toplam 18 adet Akkaraman koyun beyni kullanıldı. Beyinlerin %10 formaldehit ile cavum cranii içerisinde tespiti gerçekleştirildi. Dura mater korunacak şekilde dorsal yaklaşım ile beyinlerin kraniotomisi gerçekleştirildi ve cavum cranii'den çıkarıldı. Beyin zarlarının diseksiyonu sırasında hypophysis'in beynin üzerinde kalması sağlandı. Görüntüleme öncesi beyinlerde morfometrik ölçümler yapıldı. MRG öncesi formaldehitin sinyal yoğunluğu üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için beyinler musluk suyu altında bekletildi. Bu esnada sulcus ve gyrus'lar arasında oluşan ve görüntüde artefakta neden olan hava kabarcılarının beyin dokusundan uzaklaştırılması için beyinler görüntüleme öncesi vakum pompası yağı içerisinde muhafaza edildi. Hypophysis'in zarar görmemesi için beyinlerin 3 Tesla MR görüntülemesi supine pozisyonunda gerçekleştirildi. Gri ve ak madde arasındaki en yüksek kontrast T2 ağırlıklı görüntüde elde edildi. DICOM formatında elde edilen görüntüler NIfTI formatına dönüştürülerek görüntü analizi yapıldı. Görüntü analizinde beyinlerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu ve segmentasyonu gerçekleştirildi.

Morfometrik ölçüm sonuçlarına göre beynin ve sol hemispherium cerebri'nin erkeklerde daha uzun olduğu, benzer şekilde cerebellum ve medulla oblongata'nın erkeklerde daha uzun ve geniş olduğu belirlendi. Yönler (sağ/sol) açısından erkeklerde sol hemispherium cerebri'nin daha uzun, sağ hemispherium cerebri'nin ise daha yüksek olduğu gözlendi. Dişilerde ise sol hemispherium cerebri'nin daha uzun olduğu tespit edildi.

Segmentasyon ve üç boyutlu rekonstrüksiyon sonucu elde edilen hacim sonuçlarına göre cinsiyetler arasında bir fark tespit edilmedi. Prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon'un erkeklerde toplam beyin hacminin sırasıyla %78.49, %4.06 ve %17.44'ünü oluşturduğu belirlendi. Dişilerde ise bu oranın sırasıyla %78.67, %4.19 ve %17.13 olduğu gözlendi.

Sonuç olarak formaldehit ile tespit edilmiş beyin dokusundan 3 Tesla MRG ile yüksek çözünürlükte elde edilen görüntülerin farklı türler için de uyarlanabileceği ve yüksek çöznürlükte görüntü elde etmek için gerekli olan uzun MR görüntüleme süresinde oluşan hareket artefaktı önlenerek, beyine ait küçük yapıların daha detaylı görüntülenebileceği gözlenmiştir. Böylece ruminant, sus veya diğer türlerde oluşturulan nörodejeneratif hastalık modellerinde yapılacak deneysel çalışmalarda, ilgilenilen beyin bölgesindeki hacimsel, morfometrik veya morfolojik değişimlerin daha detaylı incelenebileceği düşünülmektedir. Ayrıca üç boyutlu yazıcı ile elde edilen beyin modelinin anatomi eğitiminde kullanılabileceği tahmin edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Koyun; Beyin; Manyetik Rezonans Görüntüleme; Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Three-Dimensional Reconstruction from 3 Tesla Magnetic Resonance Images of Sheep Brain

Sedat AYDOĞDU
Department of Anatomy

PhD THESİS / KONYA - 2021

This study was carried out to obtain high resolution images with 3 Tesla MRI from *ex vivo* sheep brain fixed with formaldehyde and to obtain three-dimensional reconstruction of sheep brain using these images.

For this purpose, 18 Akkaraman sheep brains (9 males / 9 females) which were adult, healthy and without any anomalies were used in the study. The brains were fixed with %10 formaldehyde in the cavum cranii. Craniotomy of the brains was performed with a dorsal approach while preserving the dura mater and the brains were removed from the cavum cranii. During the dissection of the meninges, the pituitary gland was kept on the brain. Morphometric measurements were obtained from the brains before imaging. Before magnetic resonance imaging, brains were kept under tap water to eliminate the effect of formaldehyde on signal intensity. The brains were immersed in vacuum pump oil before imaging in order to remove the air bubbles formed between the gyri and sulci and causing artifacts from the brain. MR acquisitions were performed in the supine position in the 3T clinical scanner to avoid any deformation of the pituitary gland. Better contrast between gray and white matter was obtained in the T2-weighted image. Before image analysis, images acquired in DICOM file format were first converted into 3D volumes in NIfTI file format. Three-dimensional reconstruction and segmentation of the brains were performed in image analysis.

According to the morphometric measurement results, it was determined that the brain and left cerebral hemisphere were longer in males. Similarly, the cerebellum and medulla oblongata were longer and wider in males. In terms of the right and left sides, it was observed that the left cerebral hemisphere has longer and the right cerebral hemisphere was higher in males. It was detected that the left cerebral hemisphere has longer in females.

There was no difference between genders in the volume results obtained from segmentation and three-dimensional reconstruction. It was determined that prosencephalon, mesencephalon and rhombencephalon were formed 78.49%, 4.06% and 17.44% of the total brain volume in males, respectively. In females, this rate was determined to be 78.67%, 4.19% and 17.13%, respectively.

As a result, it is thought that high-resolution images acquired with 3 Tesla MRI scanner from the brain (formaldehyde-fixed) can be adapted to different species. In the present study, it was observed that the substructures of the brain could be shown in

more detail by preventing the motion artifact that occurs during the long MR imaging time required to obtain high-resolution images. Thus, it is thought that the volumetric, morphometric or morphological changes in the brain region of interest can be examined in more detail in experimental studies to be performed in neurodegenerative disease models created in ruminant, sus or other species. In addition, it is estimated that the brain model obtained with 3D print can be used in anatomy education.

Key words: Sheep; Brain; Magnetic Resonance Imaging; Three Dimensional Reconstruction

1. GİRİŞ

Bütün canlılar çevrelerinden gelen fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı yanıt verebilme kabiliyetindedir. Canlıların bu uyarılara vermiş oldukları yanıtlar gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstersede temel mekanizmalar benzerdir. Sinir sistemi organizma ile çevre arasındaki uyarı-cevap bağlantısından sorumlu, kendisi ve çevresinde meydana gelen olaylarla ilişkiyi sağlayan sistemdir. Çevreden gelen uyarıları alan ve bu uyarıların meydana getirdiği değişikliklere uyum sağlayacak tepkileri düzenleyen sistemdir (Tecirlioğlu 1983, Yıldırım 2000, König ve ark 2004). Primitif organizmalarda çevreden gelen bu uyarılara verilen yanıtlar duyu hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Diferansiye olmuş organizmalarda ise duyu hücresi ile effektör yapı arasında sinir hücresi şekillenmiştir. Bunun sonucunda gelişmiş organizmalarda çok sayıdaki uyarıları alan reseptör yapılar ile effektör organlar arasında çok iyi organize olmuş bir sinir sistemi mevcuttur. Sinir sistemi, organizmanın bütün sistemlerini organize ederek düzenli ve koordineli çalışmasını sağlar (Yıldırım 2000). Bu organizasyonu endokrin sistem, immun sistem ve duyu organları ile birlikte yapar. Böylece sinir sistemi organizmanın tüm sistemlerini bütünleştirerek, canlının tek bir varlık halinde fonksiyon göstermesine olanak sağlar. Sinir sistemi çevreden gelen uyarılara yanıt vermenin dışında, bu uyarı ve yanıtları hafızaya alan, öğrenen ve sonuç çıkarabilen bir yapıya sahiptir (Yıldırım 2000, König ve ark 2004).

Sinir sistemi bir bütün halinde olmasına karşın topografik ilkeler ve etkilediği organ gruplarına göre bölümlere ayrılır. Bu ayrımın diğer bir amacı anlatım ve anlama kolaylığı sağlamaktır (Yıldırım 2000, König ve ark 2004). Canlı vücudunda, yerleşim özelliği dikkate alındığında sinir sistemi anatomik veya topografik açıdan merkezi sinir sistemi (systema nervosum centrale) ve periferik sinir sistemi (systema nervosum periphericum) olarak iki bölüme ayrılır (König ve ark 2004, Dursun 2008). Uyarıların gittikleri yön ve ilettikleri bilginin niteliğine göre fonksiyonel açıdan ise somatik sinir sistemi (systema nervosum cerebrospinale) ve otonom sinir sistemi (systema nervosum autonomicum-viscerale- vegetative) olarak incelenir. Somatik sinir sistemi çizgili kaslar gibi isteğimiz dahilindeki yapıların kontrolünü sağlar. Otonom sinir sistemi ise vücudumuzda istemsiz çalışan kalp, düz kaslar ve endokrin bezlerin çalışmasını düzenler. Otonom sinir sistemi de vücutta oluşturduğu etkiye göre

sempatik ve parasempatik olmak üzere ikiye ayrılır (Tecirlioğlu 1983, Yıldırım 2000, König ve ark 2004, Dursun 2008, Dyce ve ark 2018).

Merkezi sinir sistemi organizmanın kendi içyapısında ve çevresinde meydana gelen değişikliklere koordineli bir şekilde cevap vermesini sağlar. Merkezi sinir sistemi cavum cranii içerisinde bulunan beyin (encephalon) ve columna vertebralis'te yer alan omurilikten (medulla spinalis) oluşur (Tecirlioğlu 1983, Yıldırım 2000, König ve ark 2004).

Filogenetik olarak hayvanların sınıfları yükseldikçe karşılaşılan sorunlarda artmaktadır. Artan bu sorun ve gereksinimleri karşılamak için sinir sistemi de gelişir. Özellikle yüksek sınıf memeliler daha alt formları ile karşılaştırıldığında beyindeki yeni bölümler daha gelişmiştir. Değişen çevre şartlarına paralel olarak bu gelişim devam etmektedir (Tecirlioğlu 1983). Yaşam koşullarındaki bu değişim sinir sistemini zorlamakta, yeni koşullara karşı organizmanın uyum sağlaması için sinir sistemi fonksiyonel ve yapısal değişikliklere uğramaktadır (Tecirlioğlu 1983, Noyan 2011).

Evcil hayvanlarda sinir sisteminin embriyonal gelişimi oldukça erken dönemde başlar. Embriyonal disk aşamasında notokord ve paraksiyal mezodermin üzerinde, embriyonun sırt tarafında, ektoderm tabakasının şerit şeklinde kalınlaşmasıyla nöral plak oluşur (McGeady ve ark 2011, Dyce ve ark 2018). Nöral plağın lateral kısımları mezodermin büyümesiyle nöral oluğu şekillendirir. Nöral oluğun kenarlarının birleşmesi sonucunda nöral tüp oluşur (Dyce ve ark 2018). Nöral tüpün ön ucunda meydana gelen kabarcığın duvarlarından encephalon, boşluğundan ise ventriculus'lar oluşur. Arka kısımda kalan düz boru şeklindeki taslağın duvarlarından medulla spinalis, boşluğundan ise canalis centralis meydana gelir. Beyin taslağı diğer tüm taslaklardan daha hızlı büyüdüğünden dolayı embriyonun baş kısmı daha hızlı gelişir (Tecirlioğlu 1983, Kahle ve ark 1987). Beyin taslağı transversal iki boğum ile üç bölüme ayrılır. Bu bölümlerden öndeki prosencephalon (ön beyin), ortadaki mesencephalon (orta beyin) ve arkadaki ise rhombencephalon (arka beyin)'dur (Tecirlioğlu 1983, Öktay 1988, Dyce ve ark 2018) .

Beynin ağırlığı yaş ve türlere göre oldukça farklılık gösterir. Gelişme çağında beyin ağırlığında çok hızlı bir artış gözlenirken olgunlukta hemen hemen sabit kalır. Beyin ağırlığı ortalama atta 600 g, sığırda 480 g, koyunda 130 g, keçide 106 g,

domuzda 180 g, ratta 1,9 g ve farede 0,4 g'dır (Sacher ve Staffeldt 1974, Tecirlioğlu 1983, Cozzi ve ark 2014, Cozzi ve ark 2020). Beyin ağırlığının vücut ağırlığına oranının ise yüksek sınıf zeki hayvanlarda daha fazla olduğu görülmektedir. Örneğin vücut ağırlığı 2047 kg olan bir filde beyin ağırlığı 4048 g, 58000 kg olan mavi balinada 6800 g, 95 kg olan gorilde 425 g, 167 kg olan yunusta 1587 g, 50 kg olan koyunda 130 g'dır. Beynin vücut ağırlığına oranı filde 1:506, balinada 1:8500, gorilde 1:213, yunusta 1:105, koyunda 1:377'dir. İnsanda ise vücut ağırlığının beyin ağırlığında etkisi olsa da, ortalama 60-72 kg ağırlığındaki bir insanda beyin ağırlığı yaklaşık olarak 1300-1500 g'dır. Beynin ağırlığının vücut ağırlığına oranı 1:46-48, yüzde olarak da % 2-2,3'tür. Beyin vücut ağırlığı oranında olduğu gibi beyin omurilik oranında da bu değerin gelişmiş canlılarda daha fazla olduğu görülmektedir. Sığır ve atta beyin ağırlığının omurilik ağırlığına oranı ortalama 2:1 iken bu oran insanda 48:1'dir (Herschel 1972, Tecirlioğlu 1983, Kahle ve ark 1987, Nickel ve ark 2004, Ballarin ve ark 2016, Cozzi ve ark 2020).

1.1. Encephalon (Beyin)

Cavum cranii içinde bulunan encephalon'un anatomisi arkadan öne doğru rhombencephalon, mesencephalon ve prosencephalon olmak üzere üç kısımda incelenir. Encephalon cavum cranii'yi tamamen doldurduğundan dolayı şekli, girinti ve çıkıntıları cavum cranii ile uyumludur. Orbitanın caudal kenarı ile dış kulak arasında çizilen enine düzlemler arasında bulunur. Evcil memelilerde kafanın büyüklüğüne oranla nispeten küçük bir hacime sahiptir. Genelde uzun başlı hayvanlarda uzun, kısa başlı hayvanlarda ise yumru biçimindedir. Sığır ve domuzda kafatasının tavanı sinus frontalis ile kaplı olduğundan beyin ossa cranii'nin lamina externa'sından uzakta ve derinde yer alırken küçük ruminant, kedi ve kısa başlı köpeklerde beynin yarımküreleri (hemispherium cerebri) os pariatele ile os frontale seviyesinde yüzeysel olarak bulunur (Tecirlioğlu 1983, Yıldırım 2000, König ve ark 2004, Dursun 2008, Dyce ve ark 2018).

1.1.1. Rhombencephalon (Arka Beyin)

Embriyonik olarak myelencephalon ve metencephalon diye iki kısımdan oluşan rhombencephalon; encephalon'un caudal'inde bulunan medulla oblongata (bulbus), pons ve cerebellum'dan oluşur. Medulla oblongata, pons ve cerebellum'un

arasında dördüncü ventrikül (ventriculus quartus) bulunur (Tecirlioğlu 1983, Dursun 2008).

1.1.2. Mesencephalon (Orta Beyin)

Mesencephalon, encephalon'un nispeten küçük bölümüdür. Caudal'inde pons ve medulla oblangata, rostral'inde ise diencephalon bulunur. Ventral'den dorsal'e doğru pedinculus cerebri (crus cerebri, tegmentum cerebri) ve tectum mesencephali'den oluşmaktadır. Ortasında ventriculus quartus ile ventriculus tertius arasında bağlantıyı sağlayan dar bir kanal şeklinde aqueductus mesencephali bulunur. Pedinculus cerebri crus cerebri ve tegmentum mesencephali'den oluşmaktadır. Tectum mesencephali ise işitme ve görme refleks merkezleri olan colliculus caudalis ve colliculus rostralis'ten oluşur. Colliculus'lar hemispherium cerebri'lerin caudal uçları ve cerebellum tarafından örtülmüştür. Colliculus caudalis'in hemen arkasında beynin dorsal yüzünden orijin alan n. trochlearis bulunur (Getty 1975, König ve ark 2004, Dursun 2008). Colliculus rostralis'ler corpus geniculatum laterale ile birleşirken, colliculus caudalis'ler ise substantia commissura vasıtasıyla corpus geniculatum mediale'ye bağlanır. Böylece görme ve işitme yollarındaki merkezler oluşturulur (König ve ark 2004).

1.1.3. Prosencephalon (Ön Beyin)

Prosencephalon, beynin orta kısmında bulunan diencephalon ile telencephalon olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Telencephalon'da bulunan hemispherium cerebri'ler diencephalon'u dorsolateral'inden örtmüştür (Dursun 2008, Dyce ve ark 2018).

Diencephalon beyin kökünün en rostral'deki parçasıdır. Diencephalon'un pedunculus cerebri'ler arasında bulunan bölümü hypothalamus'tur. Hypothalamus beynin en alt kısmında bulunur. Diencephalon'un bir yarımı dorsal ve ventral iki parçaya ayrılır. Dorsal parçayı thalamus, metathalamus ve epithalamus oluştururken, ventral parçayı ise hypothalamus ve subthalamus oluşturur (Tecirlioğlu 1983, Dursun 2008, Dyce ve ark 2018). Bu kısımlardan thalamus, diencephalon'un en büyük bölümüdür. Thalamus'un derin konumu ve komşu yapılardan ayrılmasının zor olması nedeniyle bağlantılarını öngörmek kolay değildir. Rostral'de lamina terminalis grisea'ya caudal'de ise mesencephalon'a kadar uzanır. Thalamus'ta topografik

ilişkilerine göre isimlendirilmiş çok sayıda çekirdek grubu bulunur. Çeşitli spesifik fonksiyonlara sahip bu çekirdekler bir bütün olarak beyin kökünün en önemli iletim ve birleştirme merkezlerinden birini oluşturur. Alt kısımda bulunan çekirdekler, koku dışındaki afferent sistemlerin çoğunu alır (Dyce ve ark 2018). Metathalamus, thalamus'un üst yüzeyinde bulunan corpus geniculatum laterale ve mediale'den oluşur. Thalamus'un üst yüzünün arka dış köşesi üzerinde yer alan corpus geniculatum laterale rostral'de tractuc opticus, caudal'de ise colliculus rostralis'ten gelen brachium colliculi rostralis'e bağlanır. Yapısında bulunan çekirdekten, cortex'in optik alanlarına lifler gönderilir. Thalamus'un arka ucu ve corpus geniculate laterale'nin medial'inde bulunan corpus geniculate mediale ise brachium colliculi caudalis ile colliculus caudalis'e tutunur. İçinde bulunan çekirdekler akustik lifleri alır ve cortex'e bu bilgileri iletir (König ve ark 2004, Dursun 2008). Diencephalon'un en dorsal parçası olan epithalamus, glandula pinealis, habenula, commissura habenularum ve stria habenularis thalami'den oluşur. Endokrin bir bez olan glandula pinealis median hatta dorsal'e yönelmiş küçük bir yapıdır. Glandula pinealis'in değişen gün ışığına tepki olarak ovarium aktivitesinin mevsimsel olarak düzenlenmesine etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glandula pinealis melatonin hormonunu salgılar. Koku yolunun önemli bir parçası olan habenula, telencephalon'dan lifler alarak mesencephalon'a lif gönderen nuclei habenulares'den oluşur. Medial ve lateral bulunan bu çekirdekler commissura habenularum ile birbirine bağlanır. Stria habenularis thalami ise thalamus'un üst yüzünün medial yüze geçidinde myelinli sinir ipliklerinden oluşmuş şeritlerdir (Tecirlioğlu 1983, König ve ark 2004, Dursun 2008, Dyce ve ark 2018). Hypothalamus diencephalon'un en alt kesiminde yer alır. Ventriculus tertius'un lateral duvarının alt bölümünü şekillendiren hypothalamus, sulcus hypothalamicus ile thalamus'tan ayrılır. Corpus mammillare, tuber cinerum, hypophysis (glandula pituitaria), chiasma opticum ve tractus opticus'tan oluşur. Yuvarlak bir şekle sahip olan corpus mammillare, hippocampal kompleksten bilgi alırken, tractus mammillothalamicus aracılığıyla thalamus'a lifler gönderir. Bu bağlantı özellikle hafıza için önemli bir yapıdır. Corpus mamillare'de visceral sinir sistemi ve hormonal regülasyonla ilişkili çekirdeklerde bulunmaktadır. Ayrıca hypothalamus otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde büyük rol oynar (König ve ark 2004, Dursun 2008, Dyce ve ark 2018).

Telencephalon fissura longitudinalis cerebri ile ikiye ayrılan hemispherium cerebri (beyin yarımküreleri) ile lamina terminalis grisea'dan oluşur. Hemispherium cerebri'ler orta hatta corpus callosum, commissura rostralis ve hippocampus'un dorsal ve ventral commissura'larından oluşan commissural lifler aracılığıyla birleşir. Hemispherium'ların medial duvarları ince, ventrolateral kısmı ise çok kalındır. Özellikle ventrolateral kısmı çok sayıda büyük çekirdek grupları (nuclei basalis) içermektedir. Hemispherium cerebri'ler gri cevherden oluşan cortex cerebri veya pallium denilen yapıyla kaplıdır. Bu yapılardan cortex terimi yalnızca dışta bulunan substantia grisea tabakasını belirtmek için kullanılır. Cortex cerebri (pallium) tarih, yapı ve fonksiyon temelinde üçe (paleopallium, archipallium ve neopallium) ayrılır. Bunlardan en genç ve en etkili kısım neopallium'dur. Ayrıca hemispherium'ların yüzeyinde bulunan çıkıntılara gyri cerebri, oluklara ise sulci cerebri denir. Hayvan türlerine göre bu oluk ve çıkıntıların sayısı, şekli ve derinlikleri farklılık gösterir. Her türe ait gyri ve sulci genel hatlarıyla birbirine benzer. Spesifik olarak bakıldığında çok fazla değişkenlik gösteren bu yapılar aynı canlıda sağ-sol beyin yarım kürelerinde farklı olabilmektedir (Tecirlioğlu 1983, König ve ark 2004, Nickel ve ark 2004, Dyce ve ark 2018).

1.2. Koyun Beyninin Morfolojisi

Koyun beyninin genel organizasyonu diğer memelilerinkine benzer olsa da morfolojik bazı farklılıklara sahiptir (Tillet 1995). Oldukça kıvrımlı bir yapıya sahip olan koyun beyninin rostral ucunda belirgin bir daralma görülürken, caudal uçta bu daralma çok azdır. Böylece sığır beynine oranla daha ince ve uzun bir görünüme sahiptir. Ventral'den bakıldığında oval bir görüntüye sahipken merkezde belirgin bir çöküntü vardır. Lateral'den bakıldığında fasulye şeklinde ve rostral'den caudal'e doğru bir genişleme görülür. Sığır ve köpeklerde lobus occipitalis, dorsal ve lateral'den cerebellum'un nispeten belirli bir kısmını örterken, koyunlarda çok az kısmını örter (Simpson ve King 1911, May 1964, Schmidt ve ark 2012). Koyun beyni cavum cranii'yi tamamen doldurarak onun şekil ve boyutuyla uyumludur. Cavum cranii'nin zemini sığırlara oranla daha düz olduğundan, beyin daha ince uzun bir yapıya sahiptir. Aynı şekilde beyin sapı da sığırlara oranla daha düz bir yapıdadır (May 1964).

Koyunlarda beynin en büyük parçası olan hemispherium cerebri çok fazla olmasada belli bir seviyeye kadar dorsoventral basıktır. Dorsal ve lateral yüzleri cavum cranii kemikleri ile ilişkili, birçok gyri ve sulci'ye sahiptir. Bu gyri ve sulci sayısı köpeklere oranla çok fazladır. Facies medialis'ler birbirine dönük ve basık bir yapıda iken, caudal yüzeyler cerebellum'a dönük ve konveks bir şekle sahiptir. Büyük bir kısmı olfactory ve piriform alanlar tarafından oluşturulan facies basilaris ise konkav'dır (May 1964).

Hemispherium cerebri'lerde bulunan gyrus ve sulcus'ların sayısı, şekli ve derinlikleri hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Hatta aynı beynin her iki yarımküresi arasında da bu yapıların şekil ve dizilimi değişiklik gösterir. Gyri'ler büyük hayvanlarda daha çok, küçük hayvanlarda ise daha az sayıda bulunur. Genel hatlarıyla birbirine benzeyen bu girinti ve çıkıntılar en fazla insan, fil, yunus ve balinada; sonra sırasıyla at, ruminant, domuz ve köpekte bulunur. Ayrıca bu girinti ve çıkıntılar otçullarda etçillere oranla daha düzensizdir (Tecirlioğlu 1983, Nickel ve ark 2004, Zilles ve ark 2013) .

Koyun beynine lateral'den bakıldığında en belirgin oluklardan biri caudorostral seyreden sulcus rhinalis'tir. Sulcus rhinalis'in en önemli özelliği lateral'den neopallium ile paleopalliumu birbirinden ayıran sınır olmasıdır (May 1964, Schmidt 2014, Dyce ve ark 2018). Sulcus rhinalis beynin ventrolateral yüzeyinde görülür. Rostral'de bulbus olfactorius'un dorsocaudal'inden başlangıç alarak lobus piriformis'in dorsolateral yüzeyini geçtikten sonra, hemispherium cerebri'lerin tentorium cerebelli membranaceum'a bakan yüzeyinde sonlanır. Hemispherium cerebri'lerin lateral yüzeyinde bulunan en belirgin diğer bir oluk ise, insanlarda olduğu gibi gayet belirgin olan, fissura sylvia'dir. Fissura sylvia beynin lateral'inde dorsoventral seyreder. Bu oluk, lateral yüzde bulunan oluklar içinde en derin olmasının yanında, lateral yüzde bulunan diğer olukların belirlenmesi ve isimlendirilmesinde önemli bir referanstır. Çeşitli kaynaklarda lateralis cerebri, lateral fissure veya sulcus sylvian olarak da ifade edilmektedir. Dorsoventral seyreden bu oluktan başlangıç alıp rostral'e seyreden oluk ise sulcus ectosylavius rostralis olarak isimlendirilir. Kendisi ile aynı ismi taşıyan gyrus ectosylavius rostralis'in ventral'inde ve sulcus rhinalis'e paralel seyreden sulcus ectosylavius rostralis frontal lobta sonlanır (Simpson ve King 1911, May 1964, Ella ve ark 2017, NAV 2017). Ayrıca fissura sylvia'nın caudal

seyreden kısa bir kolu mevcuttur. Bu kolun daha caudal'inde ise sulcus ectosylavius caudalis bulunur. Sulcus ectosylavius caudalis hemispherium'ların dorsolateral yüzeyinde, sulcus rhinalis'e paralel ve temporal lob boyunca caudal bir seyre sahiptir. Ayrıca gyrus sylvius caudalis'in dorsal'inde bulunur (Simpson ve King 1911, May 1964, Nitzsche ve ark 2015). Gyrus sylvius'un rostral ve caudal kısımlarının hemen dorsal'inde gyrus ectosylavius'un rostral ve caudal kısımları bulunur (Nitzsche ve ark 2015). Hemispherium'un lateral yüzeyinde bulunan gyrus ectosylavius ile dorsal yüzeyinde bulunan gyrus suprasylvius'u biribirinden ayıran rostral, medial ve caudal üç kısmı bulunan oluk ise sulcus suprasylvius'tur. Dorsal'den bakıldığında üç kısmı net bir şekilde görülen bu oluğun lateral'den bakıldığında sadece medial kısmı görülebilir. Dorsal ve lateral yüzeyde longitudinal seyreden sulcus suprasylvius, frontal ve parietal lob arasında seyreden en uzun oluklardan biridir. Bu oluk oval veya dalgalı bir şekle sahiptir (May 1964, Moustafa Salouci ve ark 2010, Ella ve ark 2017, NAV 2017).

Lateral kısımda bulunan en önemli oluşumlardan biri, fissura sylvia'nın alt ucu ile sulcus rhinalis ve gyrus sylvius arasında bulunan claustrocortex (insular cortex)'tir. Claustrocortex'in rostral'inde gyrus sylvius rostralis, caudal'inde ise gyrus sylvius caudalis bulunur (Schmidt ve ark 2012, Ella ve ark 2017, Johnson ve ark 2021). Claustrocortex'in ventral'inde ise tractus olfactorius lateralis ile lobus piriformis arasında lateral'den kısmen görünen periamygdaloid cortex vardır (Johnson ve ark 2021). Claustrocortex ve gyrus sylvius rostralis'in daha rostral'ine gidildiğinde tractus olfactorius lateralis'in hemen dorsal'inde ve sulcus ectosylavius rostralis'in ventral'inde bulunan gyrus proreus karşımıza çıkmaktadır (Nitzsche ve ark 2015). Hemisperium'ların lateral yüzünün rostral kısmında ise frontal lobun ventrolateral'inde sulcus rhinalis'e paralel seyreden sulcus presylvius bulunur. Sulcus presylvius ile bulbus olfactorius arasında gyrus olfactorius lateralis bulunmaktadır (Bagley 1922, May 1964, Moustafa Salouci ve ark 2010, NAV 2017). Sulcus presylvius'un lateral yüzde görünen kısmının dorsal'inde sulcus orbitalis ve gyrus orbitalis bulunur. Gyrus orbitalis, sulcus orbitalis'e göre daha medial'de bulunur ve hemispherium'lara önden bakıldığında daha net görülür (Johnson ve ark 2021). Hemispeherium'ların lateral yüzünde bulunan en önemli oluklardan biri de sulcus diagonalis'tir. Sulcus diagonalis hemispherium'ların lateral yüzünden başlangıç alarak dorsolateralis (facies convexa) yüze geçer. Sulcus diagonalis'in lateral yüzde bulunan

kısmının hemen ventral'i ile sulcus ectosylavius rostralis arasında gyrus compositus rostralis bulunur. Bu gyrus'un rostral'i ile sulcus orbitalis arasında ise frontal lobun üç önemli gyrus'undan biri olan gyrus frontalis ventralis (inferior) karşımıza çıkmaktadır. Frontal lobun diğer önemli lobundan biri olan ve lateral'de sulcus diagonalis ile gyrus frontalis ventralis'ten ayrılan gyrus ise gyrus frontalis medius (middle)'tur (Simpson ve King 1911, Nickel ve ark 2004, Nitzsche ve ark 2015, John ve ark 2017, Johnson ve ark 2021).

Koyun beynine dorsal'den (facies convexa) bakıldığında diğer tüm memelilerde olduğu gibi karşımıza çıkan en önemli oluk iki hemispherium'u birbirinden ayıran fissura longitudinalis cerebri'dir. Diğer bir önemli oluk ise hemispherium cerebri'ler ile cerebellum'u birbirinden ayıran fissura transversa cerebri'dir. Hemispherium cerebri'lerin caudodorsal'ine bakıldığında, bu bölgede birbirine paralel üç tane önemli oluk karşımıza çıkmaktadır. Bunlar medial'den lateral'e doğru sulcus endomarginalis, sulcus marginalis ve sulcus ectomarginalis'dir. Bu oluklara bazı kaynaklarda endolateral, lateral ve ectolateral sulcus'ta denilmektedir (May 1964, Ella ve ark 2017, NAV 2017, Johnson ve ark 2021). Bu oluklar ile fissura longitudinalis cerebri arasında medial'den lateral'e doğru sırasıyla gyrus endomarginalis (endolateralis), gyrus marginalis (lateralis) ve gyrus ectomarginalis (ectolateralis) bulunur. Bu gyrus'ların büyüklük ve uzunlukları medial'den lateral'e doğru bir artış gösterir. Sulcus ectomarginalis'in lateral'inde ise sulcus suprasylvius bulunur. Daha önce üç kısmının olduğundan bahsedilen bu oluğun rostral, medial ve caudel kısımları dorsal yüzden daha net görülür (Nickel ve ark 2004, Moustafa Salouci ve ark 2010, Nitzsche ve ark 2015, NAV 2017). Hemispherium'ların dorsal yüzünün rostral'inde özellikle köpeklerde çok belirgin olan sulcus cruciatus (centralis) bulunur. Sulcus cruciatus'un en önemli özelliği frontal lob ile parietal lobu birbirinden ayıran sınır olmasıdır (Simpson ve King 1911, Schmidt ve ark 2012, NAV 2017, Johnson ve ark 2021). Bu sulcus hemispherium'un medial'inden başlayarak dorsal yüze geçerek transversal seyreder ve sulcus coronalis'e yakın sonlanır. Sulcus cruciatus'un rostral'inde gyrus precruciatus (precentralis), caudal'inde ise gyrus postcruciatus (postcentralis) bulunur (May 1964, Nitzsche ve ark 2015, NAV 2017). Yine dorsal yüzde bulunan önemli oluklardan biri de gyrus postcruciatus'un hemen arkasında bulunan sulcus ansatus'tur (Schmidt ve ark 2012, Ella ve ark 2017, Peruffo ve ark 2019, Johnson ve ark 2021). Sulcus ansatus fissura longitudinalis cerebri'ye doğru

uzanır ve rostral'de sulcus coronalis ile birleşir (Landacre 1930, Schmidt ve ark 2012). Sulcus ansatus'un hemen arkasında ve gyrus suprasylvius rostral sonlanma yerine yakın transversal seyreden gyrus sigmoideus caudalis (posterior) bulunur (Ella ve ark 2017, Sienkiewicz ve ark 2019, Johnson ve ark 2021). Hemispherium'ların polus rostralis'inde bulunan en önemli oluklardan biri de fissura longitudinalis cerebri'ye paralel seyreden sulcus coronalis'tir. Sulcus coronalis, polus rostralis'te bulbus olfactorius'un hemen dorsal'inde sonlanır (Simpson ve King 1911, Bagley 1922, May 1964, Nickel ve ark 2004, Schmidt ve ark 2012, NAV 2017). Bu oluk ile fissura longitudinalis cerebri arasında gyrus frontalis dorsalis (superior) bulunur. Sulcus coronalis'in lateral'inde ise gyrus frontalis medius (middle) ve gyrus frontalis ventralis (inferior) mevcuttur. Bu iki gyrus arasında ayrım sulcus diagonalis tarafından yapılmaktadır. Sulcus diagonalis'in facies convexa'daki transversal seyrinin üstünde gyrus frontalis medius, altında ise gyrus frontalis ventralis bulunur (Simpson ve King 1911, John ve ark 2017, Sienkiewicz ve ark 2019).

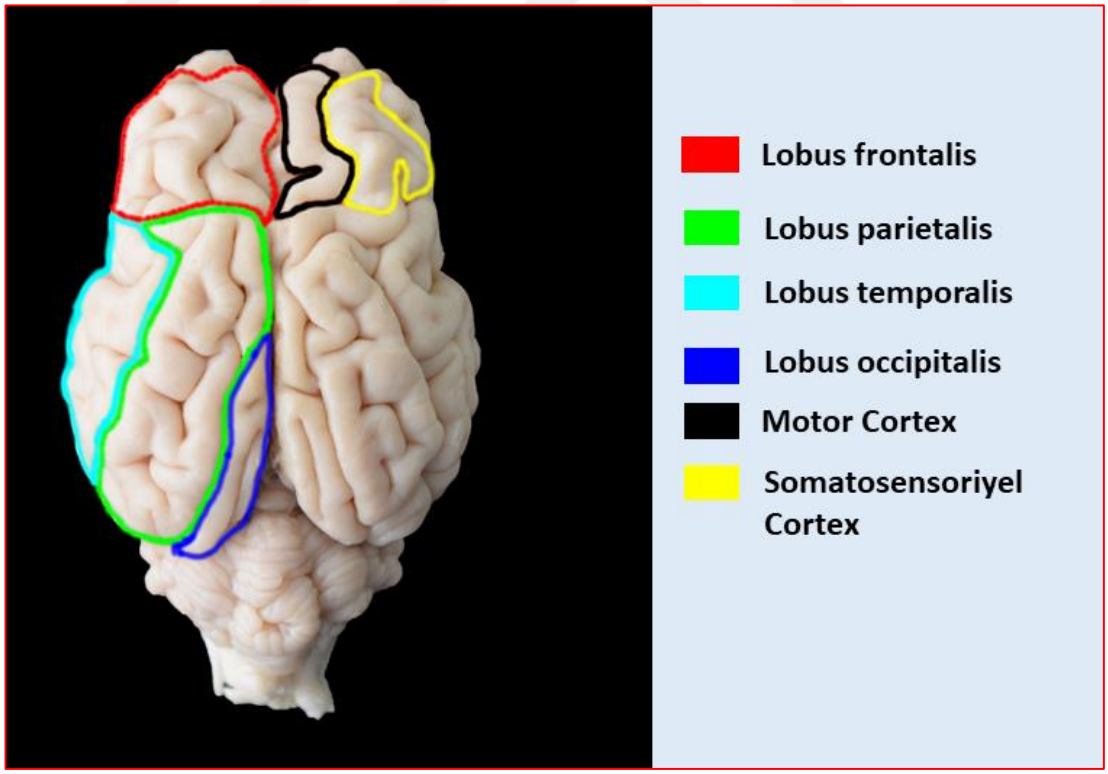
Koyunlarda cerebellum diğer ruminantlarda olduğu gibi hemispherium cerebri'ye oranla nispeten büyüktür. Gri madde hemispherium cerebri'de olduğu gibi dışta ak madde ise içtedir. Fakat ak madde hemispeherium cerebri'ye oranla çok daha derinde bulunur. Köpeklere oranla lobus ansiformis ve paraflocculus daha küçük ve daha dikeydir. Fissura prima köpeklere kıyasla daha önde bulunur. Cerebellum'un fissura prima'nın önünde kalan kısmı ise tectum mesencephali ile temas halinde ve üstünü örtmektedir. Fissura prima'nın önünde kalan rostral cerebellar lob caudal cerebellar loba oranda çok daha küçüktür. Vermis, hemispherium cerebelli'lere oranla daha geniştir. Köpeklere oranla cerebellum'un pons ile bağlantısı az gelişmiştir (May 1964, Schmidt ve ark 2012).

1.3. Koyunlarda Neopallium'un Loblanması

Diğer memelilerde olduğu gibi koyun beyninde de neopallium daha genel bir kullanım için basit bir bölümlendirme ile dört loba ayrılmıştır. Bu loblar isimlerini üzerlerini örttüğü kemiklerden almaktadır. Rostrocaudal olarak sırasıyla lobus frontalis (frontal lob), lobus parietalis (parietal lob), lobus temporalis (temporal lob) ve lobus occipitalis (occipital lob)'tir (Şekil 1.1). Bu lobların ayrımını yaparken hemispherium'larda bulunan sulcus'lardan faydalanılır. Tractus pyramidalis'ten başlangıç alan motor bölgeler, lobus frontalis'te bulunurken, genellikle lobus parietalis

duyu, lobus temporalis işitme ve lobus occipitalis'te ise görme alanları bulunur (May 1964, König ve ark 2004, Leigh ve ark 2007, Dyce ve ark 2018). Lobus frontalis, koyunlarda diğer ruminantlarda olduğu gibi kısa fakat geniş bir yapıya sahiptir (Schmidt ve ark 2012).

Hemispherium cerebri'ye facies convexa'dan bakıldığında frontal lobun caudal'de sulcus ansatus ile pariatel lobtan ayrıldığı net bir şekilde görülmektedir (Şekil 1.1). Bu sınır diğer çoğu memelide, özellikle köpeklerde çok belirgindir. Parietal lobun frontal lob ile sınırını sulcus ansatus, occipital lob ile sulcus marginalis ve temporal lob ile sulcus suprasylvius oluşturmaktadır. Occipital lob sulcus marginalis'ten başlayarak caudal'e doğru seyretmekte ve hemispherium cerebri'lerin cerebellum'a bakan yüzünü oluşturmaktadır. Temporal lob ise sulcus suprasylvius medius aracılığıyla parietal lobtan, rostral'de ise sulcus suprasylvius rostralis ile frontal lobtan ayrılmaktadır. Temporal lobun büyük bir kısmı hemispherium'lara lateral'den bakıldığında görülmektedir (Leigh ve ark 2007, Evans ve De Lahunta 2013, John ve ark 2017).



Şekil 1.1. Koyunlarda neopallium loblarının sınırları

1.4. Koyunlarda Cortex Cerebri (Cerebral Cortex)

Cortex cerebri üzerinde gerek yapısal, gerekse fonksiyonel bakımdan farklılık gösteren birçok bölgeye ayrılır (Dursun 2008). İnsan beyninde cortex cerebri, kompleks yapısından dolayı ve fonksiyonel olarak anlaşılması için birçok alt bölümden oluşan cortical alanlara ayrılarak haritalandırılmıştır. İnsanlarda cortex cerebri 20. yüzyılın başında Alman nöroanatomi uzmanı Korbinian Brodman tarafından haritalandırılmıştır. Brodman cortex cerebri'te 52 farklı bölge belirlemiştir. Daha sonraları postmortem mikroskobik çalışmalar, spesifik yaklaşımlar ve özel metodlar kullanılarak bu sayı 83'e çıkarılmıştır. Son olarak 2016 yılında multi-model manyetik rezonans görüntüler kullanılarak insan beyninin her bir hemispherium'u fiziksel, işlevsel ve bölgelerin birbirleriyle olan bağlantılarındaki farklılıklara dayanarak 180 farklı bölgeye ayrılmıştır (Brodmann 1909, Dere 2000, Nieuwenhuys 2013, Glasser ve ark 2016). Koyun ve diğer ruminantlarda cortex cerebri ise genelde rodent ve primatların homoloğu olarak kabul edilirken (Peruffo ve ark 2019), insan beyninde yapılan araştırmalara benzer şekilde koyunlarda da özellikle motor cortex üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Koyun beyninin en önemli özelliklerinden biri insanlardaki gibi dört farklı lobtan oluşması, belirgin gyri ve sulci'e sahip olmasıdır. Diğer bir özelliği ise gyrifikasyon indeksinin (GI: İnsan 2.56, Tavşan 1.2, Faregiller 1, Koyun 2.29) deney hayvanlarından yüksek ve insan beynine daha yakın olmasıdır. Ancak anatomik organizasyon açısından koyun beyninde bazı farklıklar bulunur. Örneğin karar verme mekanizması gibi üst düzey bazı bilişsel fonksiyonların parietal veya temporal lobta gerçekleştiği düşünülmektedir (Landacre 1930, Kendrick ve ark 2001, Zilles ve ark 2013, Sun ve Hevner 2014, John ve ark 2017, Opie ve ark 2018, Trovatelli 2020). Koyunlarda motor cortex ve somatosensoriyel cortex fissura longitudinalis cerebri'ye paralel seyreder ve frontal lobta bulunur. İnsanlarda ise motor cortex frontal lobta iken somatosensoriyel cortex parietal lobta bulunur ve bu ikisi sulcus centralis ile birbirinden ayrılır. Ayrıca koyunların motor cortex'i hakkındaki mevcut bilgilere göre motor cortex, pre-motor ve primary motor cortex şeklinde iki kısma ayrılmamıştır (Johnson ve ark 1974, Dinopoulos ve ark 1985, Dere 2000, John ve ark 2017).

1.4.1. Motor Cortex

Koyunların motor cortex'nin frontal lobta bulunan gyrus frontalis dorsalis'te olduğu yönünde genel bir kabul vardır. Bu bölgenin caudal'de sulcus cruciatus ile lateral'de ise sulcus coronalis ile sınırlandırıldığı bildirilmektedir (Şekil 1.1). Ancak yapılan çalışmalarda motor cortex'in sınırlarının belirlenmesi ve bu sınırların ipsilateral-contralateral olma durumu açısından çok fazla çeşitlilik mevcuttur. Bu çalışmalara bakıldığında en yaygın ve birbiri ile en uyumlu olanları ön ekstremite ve bazı durumlarda arka ekstremitenin fonksiyonu ile ilgili olan bölgelerdir. Koyunlarda motor cortex'le ilgili çalışmalarda en çok varyasyonun ise yüz ve baş hareketleri ile ilgili bölgeler hakkında olduğu görülmüştür (Bagley 1922, John ve ark 2017). Koynun beyninin hücre mimarisi altı farklı katmandan oluşur. Ancak frontal lobta motor bölgelerin çoğunun bulunduğu gyrus frontalis dorsalis ve gyrus frontalis medius'ta ise beş farklı bölge tespit edilmiştir (Lewis 1878, John ve ark 2017). Bu katmanlar ilk ikisi sırasıyla peripheral katman ve seyrek piramidal hücreler içeren ikinci katmandır. Üçüncü katmanda seyrek büyük piramidal hücreler bulunur. Beşinci katmanda büyük piramidal hücreler ve altıncı katmanda ise iğsi hücreler bulunmaktadır. Ayrıca dördüncü katmanda diğer memelilerden farklı olarak seyrekte olsa daha küçük piramidal hücreler bulunmaktadır. Motor cortex'in bulunduğu frontal lobta bulunan bu katmanlar parietal lobun bazı bölgelerinde de tespit edilmiştir (Lewis 1878, King 1911, Bagley 1922, Rose 1942, Ebinger 1975, John ve ark 2017). Motor cortex'in hücre mimarisinin en önemli parçası olan piramidal hücreler yoğun olarak sulcus coronalis ve sulcus cruciatus'un çevresi ile gyrus frontalis dorsalis'te bulunur. En yoğun olarak sulcus cruciatus'un toplardamarının 4-5 mm rostral'inde olduğu belirtilmektedir. Nadiren bu hücrelere gyrus frontalis ventralis, gyrus frontalis medius ve sulcus ansatus'un caudal'inde rastlanılmıştır (Bagley 1922, Dinopoulos ve ark 1985, Opie ve ark 2018). Fonksiyonel haritalarda koyunda motor cortex'in bulunduğu sulcus coronalis, sulcus cruciatus ve gyrus frontalis dorsalis'in ön ekstremite, arka ekstremite, baş, boyun, gövde, göz, yüz, ağız, dil ve alt çenede görev aldığı gösterilmektedir. Sulcus splenialis'in 8 mm rostral'inin ise arka ekstremite ve nadiren de gövde hareketlerinde görev aldığı bildirilmektedir. (Simpson ve King 1911, Bagley 1922, John ve ark 2017).

1.4.2. Somatosensoriyel Cortex

Koyunlarda somatosensoriyel cortex yine motor cortex'te olduğu gibi frontal lobta ve kısmen parietal lobta bulunmaktadır. Somatosensoriyel cortex yoğunlukla sulcus coronalis'in lateral'inde bulunmaktadır (Şekil 1.1). Bu bölge ventrolateral'de sulcus diagonalis ile sınırlandırılmaktadır. Somatosensoriyel cortex genel manada sulcus coronalis, sulcus diagonalis ve sulcus suprasylvius rostralis'in ön ucu arasında bulunmaktadır. Bu bölgenin büyük kısmı ağırlıklı olarak burun ve dudaklar etrafındaki ipsilateral dokular ile ilişkilidir. Sulcus diagonalis'in rostral sonlanma noktası ve sulcus coronalis; dişler, diş yastığı (pulvinus dentalis) ve dil ile ilgili bölgedir. Baş ve gövde sulcus suprasylvius rostralis'in ön ucuna yakın bölge ile alt dudak ve çene ise sulcus coronalis'in lateral kısmı ile ilişkilidir (Landacre 1930, Johnson ve ark 1974).

1.4.3. Prefrontal Cortex

Prefrontal cortex, motor ve somatosensoriyel cortex'e göre frontal lobun en rostral'inde bulunan kısımdır. Sınırlarına bakıldığında lateral'inde fissura sylvia, medial'inde ise fissura longitudinalis cerebri bulunmaktadır. Rostral'den bakıldığında frontal lobun en uç noktası ve bulbus olfactorius'un dorsal'inde görülmektedir. Sulcus coronalis'in lateral'inde kalan küçük bir bölgede motor ve somatosensoriyel cortex ile kesişme bölgesi bulunmaktadır (Rose 1942, Dinopoulos ve ark 1985).

1.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de olduğu gibi kesit alma temeline dayalı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak MRG iyonizan radyasyon yerine radyo frekanslarını kullanır. MRG'de güçlü bir manyetik alan içine yerleştirilen hasta vücuduna gönderilen radyo dalgalarının dokularda absorbe edildikten sonra, hasta vücudundan geri salınan sinyaller toplanarak görüntü oluşturulur (Ceydeli 2000, Koçak 2009, Demir 2011). Bu yöntem halen rutin klinik kullanımında bulunan doku kontrast resolüsyonu en yüksek olan tıbbi görüntüleme yöntemidir. Özellikle yumuşak dokuların görüntülenmesinde doku kontrastı en yüksek olan görüntüleme tekniğidir. Patolojik dokular çok iyi bir şekilde saptanabilmekte, böylece pek çok hastalığın kesin ve doğru tetkiki yapılabilmektedir. Ayrıca MRG'de

hiçbir girişim veya ilaç kullanmadan damarların gösterilebilmesi de en önemli avantajlarından biridir. Bunun yanı sıra geliştirilen bazı teknikler sayesinde MRG ile fonksiyonel, üç boyutlu ve hareketli görüntülerde elde edilmektedir. Hastanın pozisyonu değiştirilmeden farklı planlarda kesitler elde edilerek hastaya hiçbir rahatsızlık vermeden herhangi bir lezyonun üç boyutta lokalizasyonu belirlenmektedir (Ceydeli 2000, Kumaş 2007, Eriş 2008, Tuncel 2008, Koçak 2009).

Manyetik Rezonans'ın (MR) fiziksel esasları 1946 yılında Stanford Üniversitesi'nde İsviçre kökenli Amerikalı fizikçi Felix Bloch ve Hardvard Üniversitesi'nde Amerikalı fizikçi Edward Mills Purcell tarafından, birbirlerinden bağımsız, tanımlanarak ortaya konmuştur. Bu çalışmaları sayesinde bu iki bilim adamı 1952 yılında fizik dalında nobel ödülü kazanmıştır. Bu alanda ilk çalışmaları yapanlardan biri Raymond Damadian'dir. Raymond Damadian kanserli fare dokusunun sağlıklı dokudan daha fazla hidrojen içerdiğini ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) kullanarak bu dokuların sağlıklı dokulara göre farklı yansıma verdiğini saptamıştır (Damadian 1971, Demir 2011). Bunun üzerine 1973 yılında Paul Lauterbur NMR ile görüntü elde edilebileceğini ve insan vücudunun görüntülenebileceğini belirtmiştir. (Lauterbur 1973). Böylece NMR'ın insan vücuduna uyarlanmasının ardından, bu alandaki gelişmeler hız kazanmış ve 1975 yılında Richard Ernst tarafından Fourier Transform tekniği tanımlanmıştır (Kumar ve ark 1975). Peter Mansfield tarafından 1977 yılında, Echo Planar Imaging (EPI) olarak tanımlanan, gradyenler arasında hızlı geçişler sayesinde daha kısa sürede sinyal elde edilebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaları sayesinde Richard Ernst 1991 yılında kimya, Paul Lauterbur ve Peter Mansfield ise 2003'te tıp alanında nobel ödülü kazanmıştır (Mansfield 1977, Stehling ve ark 1991, Filler 2009). Raymond Damadian tarafından 1977 yılında tüm vücut MR görüntülenmesi sağlanmıştır. Damadian içine insanın sığabileceği bir cihaz tasarlayarak asistanın iç organlarını görüntülemiştir (Damadian 1977, Akbulut 2011). Hawkes tarafından 1980 yılında MRG'nin multi planar özelliğinin tanımlanması sonucu ilk defa bir lezyon görüntülenmiştir (Hawkes ve ark 1981, Crawshaw ve ark 1984). Schörner ve arkadaşları tarafından 1984 yılında MRG'de ilk defa kontrast madde uygulaması gerçekleştirilmiştir (Schörner ve ark 1984, Felix ve ark 1985, Runge ve ark 1985). Bu süreçte klasik sekansların tetkik süresinin uzun olması büyük bir sorun olarak görülmekteydi. Haase ve arkadaşları tarafından 1986 yılında geliştirilen hızlı görüntüleme sekansları sayesinde bu soruna

çözüm bulunmuştur (Holland ve ark 1986, Haase ve ark 1986a, Haase ve ark 1986b). Yine aynı yıl Charles Dumoulin tarafından MR-Anjiografi (MRA) teknikleri geliştirilmiş (Dumoulin ve Hart Jr 1986), 1992 yılında ise Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) kullanılmaya başlanmıştır. Böylece MRG'nin kullanım alanı genişlemiş ve sadece bir anatomik görüntüleme yöntemi olmaktan çıkararak, MRG'yi fonksiyonel bir inceleme yöntemi şekline dönüştürmüştür (Kwong ve ark 1992, Ogawa ve ark 1992, Kaya ve ark 1997, Ceydeli 2000, Kumaş 2007, Bushong 2008, Orhan 2008, Demir 2011). Ayrıca bu yıllarda yüksek teslalı (T) cihazların insanlarda kullanılmaya başlanmasıyla MRG'de çok hızlı gelişmeler kat edilmiştir. Hayvan modellerinde 9.4T'lık cihazların kullanılmasıyla birlikte 21. yüzyılda insanlarda da 7T'lık cihazlar kullanılmaya başlanmıştır. Son olarak Aralık 2017'de ilk defa 10.5T'lık cihazla insanlardan görüntü elde edilmiştir (Sadeghi-Tarakameh ve ark 2018, Uğurbil 2018, Eryaman ve ark 2018a, Eryaman ve ark 2018b, Sadeghi-Tarakameh ve ark 2019).

1.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Fiziği

Kesit alma temeline dayalı bir görüntüleme yöntemine olan MRG'de görüntü, dokuya gönderilen radyo frekansı (RF) dalgalarının geri dönmesi ile oluşturulan sayısallaştırılmış sinyallerden elde edilir. Bu sinyaller gelişmiş bilgisayar programları yardımı ile görüntüye dönüştürülür (Özdemir 2010). MRG'nin çalışma prensibinin dayandığı fiziksel temeller atomların çekirdeğinde bulunan proton ve nötronların hareketleri ile ortaya çıkan nükleer manyetizmaya dayanır. Atom çekirdeğinde bulunan protonlar belli bir çapa ve karakteristik olarak kütle ve yüke sahiptir. Kütle ve yükün yanı sıra protonların spin özelliğine de sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Spin özelliği 1923 yılında keşfedilip, 1927 yılında matematiksel olarak formüle edilmiştir. Spin hareketinin her ne kadar klasik fizikte karşılığı olmasa da kuantum mekaniğinin önemli bir aşaması olarak kabul edilmektedir. Spin özelliği protonların kendi etrafında dönme ve devinim hareketi olduğundan dolayı, protonların bu şekilde manyetik vektörleri etrafında dönmesine manyetik dipol hareketi de denilmektedir (Schild 1990, Herek ve Karabulut 2010, Demir 2011, Özen ve ark 2015). MRG'de protonların spin hareketi sonucu ortaya çıkan nükleer manyetizasyon kullanılarak görüntü elde edilmektedir (Schild 1990, Storey 2006).

1.5.2. MRG'de T1, T2 ve Proton Ağırlıklı Görüntü

MRG'de dokuların karakterize edilmesinde dokudaki proton miktarı, T1 ve T2 relaksasyon sürelerindeki farklılıklardan faydalanılır. Bu amaçla puls sekansları kullanılarak RF dalgası gönderme ve dokudan gelen sinyalleri dinleme zamanları değiştirilerek; T1 veya T2 relaksasyonları temsil eden görüntüler elde edilir. Fakat her iki süreç birlikte meydana geldiğinden, elde edilen sinyallere tamamen T1 veya T2 sinyali dememiz mümkün değildir. Bundan dolayı elde edilen görüntüler daha çok hangi tip sinyalden oluşuyorsa, o sinyal tipine göre ifade edilmektedir. Elde edilen görüntülerin hangi tip görüntü (T1, T2 ve Proton Ağırlıklı) olduğunun anlaşılması için öncelikle ortama gönderilen RF dalgaları ve bekleme zamanlarını temsil eden TR ve TE zamanlarına bakmak gerekir (Kaya ve ark 1997, Asyalı 2006).

TR (Repetition time) ve TE (Echo time) Zamanları

TR (Repetition time) özellikle T1 ağırlıklı görüntülerde önemli rolü olan bir değerdir. Statik manyetik alan (B_o) içine yerleştirilen bir dokuda ilk önce longitudinal manyetizasyona şekillenir. Longitudinal manyetizasyona 90^0 RF dalgası gönderildiğinde transversal manyetizasyona dönüşür. Ortamdaki RF dalgası kesildiğinde transversal manyetizasyon eski halini, yani longitudinal manyetizasyon halini alır. İşte dokudaki bu transversal manyetizasyonun tekrar longitudinal manyetizasyona dönüşmesi için geçen süreye TR denilmektedir. TR dokunun ve elde edilmek istenen görüntünün türüne göre, uzun veya kısa ayarlanabilir. TR zamanı içerisinde iki 90^0 RF dalgası gönderilerek dokulardaki transversal manyetizasyon farkından faydalanılarak T1 ağırlıklı görüntü elde edilmektedir (Schild 1990, Ceydeli 2000, Storey 2006, Eriş 2008).

Yukarıda da bahsedildiği gibi B_o içinde bulunan dokuya öncelikle 90^0 RF dalgası gönderilerek longutidunal manyetizasyonun transversal manyetizasyona dönüşmesi sağlanmaktadır. RF dalgası kesildiğinde protonlar eski konumlarını almaya başlayacak, böylece transversal manyetizasyon azalacaktır. Buna bağlı olarak kaydedilen sinyalde azalacaktır. Protonlar eski konumlarını henüz almamışken belli bir süre beklenip ortama 180^0 RF dalgası gönderildiğinde protonlar tam aksi yönde salınım hareketi yapmaya başlayacaktır. RF dalgasından sonra protonlar yeniden in-phase konumuna geçecektir. Bu şekilde 180^0 RF dalgası uygulamasıyla elde edilen ve

transversal manyetizasyondan kaydedilen sinyalere "Spin echo" denilmektedir. Ortama ilk verilen 90^0 RF dalgasından sonra 180^0 RF dalgası gönderilene kadar geçen süre TE/2 ve 180^0 RF dalgasından sonra sinyal elde etmek için beklenen süre TE/2 kadardır. Sonuç olarak 90^0 RF dalgasından sonra transversal manyetizasyona 180^0 RF dalgası göndermek için beklenen süre ve protonların eski konumuna geçene kadar yaymış oldukları sinyallerin toplanması için beklenen toplam süreye TE (Echo time) denilmektedir. TE kısa veya uzun olarak seçilebilir. TE kısa seçildiğinde dokulardan aldığımız sinyal güçlü olacaktır. Ancak bu esnada tüm dokulardan güçlü sinyal elde edileceğinden dokular arasındaki kontrast çok düşük olacaktır. Bundan dolayı görüntüde dokular birbirinden kolay kolay ayırt edilemez. TE'yi uzun tuttuğumuzda dokulardan elde edilen sinyallerin güçleri birbirinden farklı olacağından daha net bir kontrast elde edilecektir. Bu şekilde TE'den faydalanılarak T2 ağırlıklı görüntü elde edilmektedir (Schild 1990, Kaya ve ark 1997, Ceydeli 2000, Storey 2006, Demir 2011).

T1 Ağırlıklı Görüntü

Statik manyetik alan içinde 90^0 RF dalgasından hemen sonra T1 süresi kısa olan dokulardaki longutidunial manyetizasyon daha hızlı, uzun olanlarda ise daha yavaş oluşacaktır. Böylece RF dalgası arasında T1 süresi kısa olan dokulardan daha güçlü sinyal elde edilir. TR kısa seçilerek T1 relaksasyon süresi kısa olan dokular ile uzun olanlar arasındaki kontrast artacaktır. Bu esnada TE kısa seçilerek dokulardaki T2 relaksasyon süresinden kaynaklanacak farklılıklarda ortadan kaldırılmış olacaktır. Görüntü elde etme esnasında TR ve TE değerleri kısa seçilince T1 ağırlıklı görüntü elde edilir (Tablo 1.1). T1 ağırlıklı görüntülerde T1 relaksasyon süresi kısa olan dokular hiperintens, uzun olan dokular ise hipointens olarak görüntülenir (Tablo 1.2) (Schild 1990, Kaya ve ark 1997, Ceydeli 2000, Demir 2011) .

T2 Ağırlıklı Görüntü

Statik manyetik alanda oluşan longutidunial manyetizasyona gönderilen 90^0 RF dalgası kesildikten sonra tranversal manyetizasyon eski haline dönmeye başlayacaktır. Bu esnasında tranversal manyetizasyon T2 relaksasyon süresi kısa olan dokularda uzun olanlara oranla daha hızlı kaybolacaktır. Transversal manyetizasyonun hızlı kaybı nedeniyle T2 relaksasyon süresi kısa olan dokulardan gelen sinyaller zayıf,

T2 relaksasyon süresi uzun olan dokulardan yoğun sinyal elde edilecektir. TE uzun seçilerek böylece T2 relaksasyon süreleri farklı olan dokulardan elde edilen farklı sinyal yoğunluğu sayesinde, görüntüde dokuların ayrımı için net bir kontrast elde edilecektir. Bu şekilde elde edilen görüntülere, T2 ağırlıklı görüntü denilmektedir. T2 ağırlıklı görüntü elde ederken TR ve TE uzun seçilir (Tablo 1.1). TR uzun seçilerek T1 farklılıkların görüntüdeki etkisi ortadan kaldırılmış olup, TE süresi uzun seçilerek görüntüdeki T2 farklılıklar ön plana çıkarılmaktadır. T2 ağırlıklı görüntülerde T2 relaksasyon süresi uzun olan dokulardan daha fazla sinyal elde edildiğinden bu dokular hiperintens, kısa olan dokulardan daha az sinyal elde edildiğinden hipointens görüntü elde edilir (Tablo 1.2) (Schild 1990, Kaya ve ark 1997, Ceydeli 2000).

Proton Ağırlıklı Görüntü

Proton ağırlıklı görüntü elde etmek için T1 ağırlıklı görüntüden farklı olarak RF dalgaları arasında yeterince beklenerek, TR uzun seçilerek dokuların tamamen longutidunal manyetizasyonlarını kazanmaları beklenir. Böylece T1 farklılıklar ortadan kaldırılmış olur. TE kısa seçilerek de T2 farklılıklar ortadan kaldırılır. Dokulardan elde edilen sinyallere bakıldığında proton yoğunluğu (hidrojen atomu) fazla olan dokulardan yoğun sinyal, az olanlardan ise düşük sinyal elde edilecektir. Kısacası uzun TR ve kısa TE seçildiğinde (Tablo 1.1) elde edilecek sinyal ne T1 ne de T2 ağırlıklı olacak, sinyal yoğunluğunu belirleyen faktör dokulardaki proton yoğunluğu olacaktır. Bu şekilde elde edilen görüntülere proton ağırlıklı görüntü denilmektedir. Proton ağırlıklı görüntülerde proton yoğunluğu fazla olan dokular hiperintens, az olan dokular ise hipointens görünür (Schild 1990, Kaya ve ark 1997, Asyalı 2006).

Tablo 1.1. T1, T2 ve Proton ağırlıklı görüntülerde TR ve TE süreleri

	TR	**TE**
T1 Ağırlıklı Görüntü	Kısa	Kısa
T2 Ağırlıklı Görüntü	Uzun	Uzun
Proton Ağırlıklı Görüntü	Uzun	Kısa

Tablo 1.2. MRG'de bazı dokuların sinyal yoğunluklarına göre görüntü özellikleri (Ceydeli 2000)

	T1 Ağırlıklı Görüntü	**T2 Ağırlıklı Görüntü**
Yağ Dokusu	Çok Hiperintens	Hafif Hiperintens
Kas	Hipointens	Hipointens
Sinir	Hafif Hiperintens	Hafif Hiperintens
Beyin Ak Madde	Hiperintens	Hafif Hipointens
Beyin Gri Madde	Hafif Hipointens	Hafif Hiperintens
Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)	Çok Hipointens	Çok Hiperintens
Akciğer	Çok Hipointens	Çok Hipointens
Pankreas	Hafif Hiperintens	Hipointens
Dalak	Hipointens	Hafif Hiperintens
Karaciğer	Hafif Hiperintens	Hipointens

MRG'de en önemli noktalardan biri elde edilen görüntülerdeki kontrasttır. Önceden de bahsedildiği gibi dokulardan elde edilen görüntülerdeki kontrast, kaydedilen sinyal seviyelerindeki fark ile oluşur. Kaydedilen sinyal seviyesi yüksekse o bölge görüntüde parlak görünürken, sinyal seviyesi düşük olan bölgeler siyaha daha yakın bir renge sahiptir. MRG görüntüsünde sinyal seviyelerine göre grinin farklı ton değerlerine sahip pikseller görüntüyü oluşturur. Görüntülerde oluşan bu kontrastın altında yatan en önemli etken dokuların T1, T2 relaksasyon süreleri ve proton yoğunluğudur. Tablo 1.3'te bazı doku ve maddelere ait T1 ve T2 relaksasyon süreleri verilmiştir.

Tablo 1.3. İnsan vücuduna ait bazı doku ve maddelere ait relaksasyon değerleri (Özen ve ark 2015)

	T1 (ms)	**T2 (ms)**
Yağ Dokusu	240-250	60-80
Oksijenli Kan	1350	50
Oksijensiz Kan	1350	200
Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)	4200-4500	2100-2300
Gri Madde	920	100
Ak Madde	780	90
Karaciğer	490	40
Böbrek	650	60-75
Kas Dokusu	860-900	50

ms: milisaniye

1.6. Evcil Memelilerde MRG ile Beynin Kesitsel Anatomisi

MRG veteriner hekimlikte başta merkezi sinir sistemi olmak üzere yumuşak dokuların görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Elde edilen bu görüntülerde özellikle beyinin nöroatomisi ve lokalizasyonunun klinik bulgular arasındaki ilişkisi, bu görüntülerin yorumlamasında çok büyük öneme sahiptir (Leigh ve ark 2007). MRG kullanılarak veteriner hekimlikte yapılan ilk çalışmalar carnivorlarda gerçekleştirilmiştir. Evcil memelilerden kedi (Buonanno ve ark 1982, Hudson ve ark 1995, Smith ve ark 2001, Rathjen ve ark 2003, Mogicato ve ark 2011a, Gray-Edwards ve ark 2014, Przyborowska ve ark 2017, Przyborowska ve ark 2018), köpek (Panciera ve ark 1987, Kraft ve ark 1989, Kärkkäinen ve ark 1991, Kii ve ark 1997, Leigh ve ark 2007, Kang ve ark 2009, Martín-Vaquero ve ark 2010, Mogicato ve ark 2011b, Oto 2017), domuz (Marcilloux ve ark 1993, Sørensen ve ark 2000, Watanabe ve ark 2001, Jelsing ve ark 2005, Schmidt 2014), at (Chaffin ve ark 1997, Arencibia ve ark 2001, Vazquez ve ark 2001, Stuckenschneider ve ark 2014, Schmidt ve ark 2019), merkep (Oto 2007), sığır (Karger ve ark 1998, Tsuka ve Taura 1999, Pires ve ark 2005, Schmidt ve ark 2006, Schmidt ve ark 2009a, Schmidt ve ark 2009b, Schmidt ve ark 2012), koyun (Gründer ve ark 2003, Schmidt ve ark 2012, Bakıcı ve ark 2020), keçi (Blogg ve ark 2004, Schmidt ve ark 2012), deve (Arencibia ve ark 2005), balina (Marino ve ark 2001a, Marino ve ark 2004a) ve yunusta (Marino ve ark 2001b, Marino

ve ark 2001c, Marino ve ark 2004b, Oelschläger ve ark 2008) beynin anatomisi ile beyine ait çeşitli patolojik bulgular MRG kullanılarak kesitsel olarak incelenmiştir.

MRG teknolojisindeki gelişmelerle birlikte kesitsel görüntülerin incelenmesinin yanında, son yıllarda MRG görüntüleri kullanılarak evcil memelilere ait dijital veya stereotaktik kortikal atlaslar oluşturulmuştur (Bezgin ve ark 2012, Dickie ve ark 2017, Hess ve ark 2018, Hayashi ve ark 2021). Günümüzde yüksek çözünürlükte MR görüntüleri kullanılarak elde edilen bu atlaslar; kedi (Stolzberg ve ark 2017) , köpek (Datta ve ark 2012, Nitzsche ve ark 2019, Johnson ve ark 2020), at (Johnson ve ark 2019), koyun (Ella ve Keller 2015, Nitzsche ve ark 2015, Ella ve ark 2017), domuz (Saikali ve ark 2010, Chang ve ark 2020), makak maymunu (McLaren ve ark 2009, Frey ve ark 2011, Calabrese ve ark 2015a, Feng ve ark 2017, Reveley ve ark 2017), marmoset (ipek maymunu) (Liu ve ark 2018, Woodward ve ark 2018) ve dağ gelinciği (Hutchinson ve ark 2017) için mevcuttur. Ayrıca konvansiyonel görüntülemenin yanında evcil memelilerde Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) (Ronen ve ark 2003, Ronen ve ark 2006, Jacqmot ve ark 2013, Hartmann ve ark 2014, Lee ve ark 2015, Kumar ve ark 2016, Zhong ve ark 2016, Pieri ve ark 2019, Boucher ve ark 2020, Jacqmot ve ark 2020) ile beyindeki bağlantılar ve Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) (Jezzard ve ark 1997, Kim ve ark 2001, Kim ve ark 2003, Olman ve ark 2003, Lee ve ark 2013, Andics ve ark 2014, Lee ve ark 2015, Barrière ve ark 2019) ile cortex cerebri'deki yapısal ve fonksiyonel farklılıklar ortaya konulmaktadır.

1.7. MRG ile Yapılan *Ex vivo* Çalışmalar

MRG'de genellikle canlı hayvanlardan görüntü elde edilse de son yıllarda elde edilen görüntülerin doğrulaması, yüksek çözünürlük ve düşük kesit kalınlığında görüntü elde edebilmek için *ex vivo* çalışmalar büyük ilgi görmektedir. Taze (Fresh) veya formaldehit ile tespit edilmiş olan beyinlerin kullanıldığı bu çalışmalarda beynin kesit görüntülerinin incelenmesinin yanında beyine ait yapıların üç boyutlu modeli oluşturulmaktadır (Edlow ve ark 2019, Henssen ve ark 2019, Schmidt ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020, Rushmore ve ark 2020). Ayrıca *in vivo* yapılan çalışmalarda canlı materyalin yanında *ex vivo* materyaller de çalışmaya eklenerek elde edilen iki farklı MR görüntüleri arasındaki uyuma bakılarak en yüksek doğrulukta görüntü analizi yapılmaktadır (Datta ve ark 2012, Schmidt 2014, Kumar ve ark 2016, Feng ve

ark 2017, Hutchinson ve ark 2017, Sitek ve ark 2019). *Ex vivo* çalışmalarda ise *in vivo* çalışmalardan elde edilmiş erişime açık atlaslar veya şablonlar kullanılmaktadır (Johnson ve ark 2019, Yates ve ark 2020).

MRG'de karşılaşılan en önemli sorunlardan biri hareket artefaktır. Hareket artefaktı, MRG'nin uzun süren bir tetkik olması nedeniyle gerek istemli gerekse istemsiz hareketler sonucu oluşur. İstemli veya istemsiz hareketler faz kodlama gradienti yönünde hayalet artefaktının oluşmasına neden olmaktadır. Bu artefaktın görüntü üzerindeki en büyük dezavantajı tek bir sekansı etkilemekle kalmayıp, yöntemin multislice tekniği ile çalışıyor olması nedeniyle tüm incelemeyi etkilemesidir (Ceydeli 2000, Kaya 2008). Bu nedenle görüntü elde etme esnasında hareketin en az seviyede olması gerekmektedir.

MRG'de görüntü elde etme esnasında karşılaşılan diğer bir zorluk ise kalınlığı 200-300 µm olan neocortex katmanları ile özellikle subcortex'te bulunan küçük yapıların görüntülenmesidir (Alkemade ve ark 2013, Weiss ve ark 2015, Forstmann ve ark 2017, Trampel ve ark 2019). Bu yapılardan istenilen netlikte görüntü elde edilememesinin altında, pulzasyondan kaynaklanan hareket artefaktı gibi faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (Weiskopf ve ark 2013, Weiss ve ark 2015, Godenschweger ve ark 2016) . *Ex vivo* çalışmalarda ise subcortex'te bulunan yapıların görüntülenmesinde pulzasyondan kaynaklanabilecek artefakların önüne geçilmektedir (Henssen ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020). Ayrıca ultra manyetik güce sahip cihazlar ile yapılan *ex vivo* beyin görüntülemede non-invaziv *in vivo* görüntülemeye oranla çok daha detaylı ve ayrıntılı görüntüler elde edilmektedir (Forstmann ve ark 2017, Henssen ve ark 2019).

MRG'de diğer önemli bir hususta görüntüleme süresidir. Beyin gibi anatomik detayların önemli olduğu dokulardan yüksek çözünürlükte görüntü elde etmek istendiğinde görüntüleme süresi artmaktadır. *Ex vivo* çalışmalarda MRG ile görüntü elde edilirken *in vivo*'ya oranla uygun birçok sekans denemesi yapılarak sinyal gürültü oranı artırılabilir. Uygun sinyal gürültü oranı doğrultusunda NEX değeri de artırılabilir. NEX değerini artırılması görüntü elde etme süresini artırsa da sonuçta yüksek çözünürlükte ve düşük kesit kalınlığında görüntü elde edilebilmektedir. Bu kapsamda *ex vivo* beyin çalışmalarında görüntüleme periyodu saatlere veya günlere kadar uzatılabilir (Wiggins ve ark 2009, Calabrese ve ark 2015a, Peterson ve ark 2016,

Forstmann ve ark 2017, Liu ve ark 2018, Schmidt ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020). Önceden de belirtildiği üzere beyinde *ex vivo* MRG çalışmalarında *in vivo* MRG çalışmalarının doğrulanması için son yıllarda artış görülmektedir. Ayrıca *ex vivo* çalışmalar, *in vivo* MRG çalışmalar ile elde edilen fonksiyonel ve anatomik bilgiler ile histoloji / immünositokimyadan elde edilebilen nöroanatomik bilgiler arasında bir bağlantı kurulmasını kolaylaştırmaktadır. Yüksek teslalı cihazlar ile elde edilecek yüksek çözünürlükteki görüntülerden oluşturulacak atlasların *in vivo* çalışmalar için anatomik detayların daha başarılı tespiti ve incelenmesi açıdan faydalı olacağı düşünülmektedir (Amunts ve ark 2013, Weiss ve ark 2015, Reveley ve ark 2017, Alkemade ve ark 2020).

Evcil memelilerde *in vivo* çalışmalar genellikle genel anastesi altında yapılmaktadır. Fakat bazı hayvanlarda uzun süre anestezi altında tutulma zorluğu veya anestezi altında iken karşılaşılan bazı komplikasyonlar önemli bir sorundur. Önceden de bahsedildiği gibi MRG'de DTG ve konvansiyonel görüntülemede yüksek çözünürlük ve düşük kesit kalınlığında görüntü elde etme durumunda görüntü elde etme süresi artmaktadır (Calabrese ve ark 2015a, Peterson ve ark 2016, Liu ve ark 2018, Schmidt ve ark 2019, Jacqmot ve ark 2020). Son yıllarda bu nedenle insan ve evcil memelilerde MRG ile *ex vivo* çalışmalar yapılmaktadır. *Ex vivo* çalışmaların tercih edilmesinin başlıca nedenleri arasında, hayvanlar için teknik alt yapının yetersiz olması, hareket artefaktının önüne geçilememesi ve yüksek çözünürlükte görüntü elde edilememesi gelmektedir (Edlow ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020, Billings ve ark 2020, Boucher ve ark 2020, Rushmore ve ark 2020). Ayrıca yüksek maliyeti ve ileri düzeyde teknik altyapıya ihtiyaç duymasından dolayı dünyadaki çoğu veteriner fakültesinde 3T gibi MRG cihazların bulunmaması araştırmacıları *ex vivo* çalışmalara yönlendirmektedir.

Bu çalışmaların yanında canlı MR görüntüsü elde edilmesi mümkün olmayan boz ayı (Sienkiewicz ve ark 2019), nil timsahı (Billings ve ark 2020), yunus (Marino ve ark 2001b, Marino ve ark 2001c, Marino ve ark 2004b, Oelschläger ve ark 2008) ve balina (Marino ve ark 2001a, Marino ve ark 2004a) gibi bazı spesifik türlerin beyinleri MRG ile *ex vivo* olarak incelenmiştir.

Ex vivo çalışmalarda karşılaşılan en önemli sorun, özellikle formaldehit ile tespit edilmiş veya yıllarca formaldehit havuzlarında muhafaza edilmiş beyin

dokusundan yüksek çözünürlükte görüntü elde edilememesidir. Muhafaza esnasında dokularda oluşacak şekil bozukluğu görüntüde artefaktlara neden olmaktadır. Ayrıca 6 yıldan fazla formaldehit solüsyonunda muhafaza edilmiş dokularda formaldehit kristallerinin oluşumundan dolayı görüntü elde etmede sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu kapsamda görüntüleme esnasında standart MRG görüntülemenin dışında farklı sekansların uygulanması gerekmektedir (Yong-Hing ve ark 2005, van Duijn ve ark 2011, Edlow ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020).

Son yıllarda MRG kullanılarak beynin incelenmesinde *ex vivo* yapılan çalışmalara bakıldığında;

Edlow ve ark (2019) yaptıkları çalışmada insan beynine ait ultra yüksek çözünürlükte ve 100 µm kesit kalınlığında izotropik görüntü elde etmişlerdir. Yüksek teslalı (7T) MRG cihazı ve özel geliştirilen yüzey sargının kullanıldığı çalışmada %10 formaldehit ile tespit edilen 35 ay tespit solüsyonunda bekletilen insan beyni kullanılmıştır. Birçok farklı sekans denemesinin yapıldığı çalışmada toplam görüntüleme süresi yaklaşık 100 saat sürmüştür.

Rushmore ve ark (2020) formaldehit ile tespit edilmiş ve 2 hafta bekletilmiş insan beyninde, beyin sapında bulunan nucleus ve yolakların üç boyutlu modelini oluşturmuştur. Çalışmada ultra yüksek çözünürlükte T2 ağırlıklı 50 µm kesit kalınlığında izotropik görüntüler kullanılarak 3 boyutlu modeller elde edilmiştir.

Schmidt ve ark (2019) at beyninde 3T MRG ile elde edilen yüksek çözünürlükteki kesit görüntülerinde anatomik yapılar detaylı bir şekilde incelemiştir. Kadavradan elde edilen, toplam görüntüleme süresinin yaklaşık 4 saat sürdüğü, 0.25 mm kesit kalınlığında T2 ağırlıklı görüntüler kullanılarak at beyninin morfolojisi ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuştur. Ayrıca MR görüntüleri kullanılarak beynin 3 boyutlu modeli oluşturulmuştur.

Boucher ve ark (2020) atta DTI görüntüleme ile ak madde traktografisini ortaya çıkarmıştır. Formaldehit ile tespit edilmiş ve tespit solüsyonunda bir ay bekletilmiş at beyninin kullanıldığı çalışmada fornix, corpus callosum, capsula interna, cingulum, tractus corticospinalis gibi yapılar gösterilmiştir.

Johnson ve ark (2019) *ex vivo* at beyninde 3T MRG ile elde edilen görüntüleri kullanarak stereotaktik beyin atlası oluşturmuştur. Atlarda sağ hemispherium cerebri'nin baskın olduğu bilgisine ve benzer şekilde, tüm deneklerde de sağ hemispherium'da toplam hacim ile gri/ak madde hacminin daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Jacqmot ve ark (2020) postmortem köpek beyninde DTG ile elde edilen unizotropik görüntüler kullanılarak beyinde bulunan görme yollarının anatomisi ortaya çıkarılmış ve histolojik inceleme ile karşılaştırılmıştır. Beyinde nervus opticus, tractus opticus, corpus geniculatum laterale, radiatio optica gibi görme yolları ve bu yolların birbirleriyle olan bağlantıları belirlenmiştir.

Peterson ve ark (2016) formaldehit ile tespit edilmiş köpek beyninde, 7T MR tarayıcı ile DTG'den elde edilen görüntüler kullanılarak corpus callosum'da ölçümler gerçekleştirmiştir. Manuel ve otomatik segmentasyon yönteminin segmentasyon açısından güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Corpus callosum'un segmentasyonunda otomatik segmentasyonun tekrarlanabilir bir metod olabileceği sonucuna varılmıştır.

Feng ve ark (2017) makaklarda, aynı materyalde önce *iv vivo* 3T daha sonra *ex vivo* 4,7T MRG'de DTG'den elde edilen görüntüler kullanılarak yüksek çözünürlükte detaylı beyin atlası oluşturulmuştur. Benzer şekilde Reveley ve ark (2017) rhesus makakta detaylı beyin atlası oluşturarak bu atlasın rhesus makakta yapılacak olan beyin araştırmalarına referans kaynak olacağı belirtilmiştir.

Calabrese ve ark (2015a) formaldehit ile tespit edilmiş ve tespit solüsyonunda 4 hafta bekletilmiş 10 rhesus makak beyninde, 7T küçük hayvan MRG sisteminde MRG/DTG'den elde edilen görüntüler kullanılarak beyin atlası ve üç boyutlu rekonstrüksiyon gerçekleştirilmiştir. Üç boyutlu beyin modelinde 241 anatomik yapının segmentasyonu yapılmıştır.

Liu ve ark (2018) 7T MRG'den elde edilen yüksek çözünürlükteki görüntüleri kullanılarak marmosette (ipek maymunu) 3D atlas oluşturmuştur. Formaldehit ile tespit edilmiş 5 marmoset beyni kullanılan çalışmada MR görüntülemesinden önce T1 releksasyon süresini azaltmak için 3 hafta kontrast madde de bekletilmiştir. Yüksek çözünürlükte görüntü elde edebilmek için farklı sekanslarda görüntüleme yapılmış ve toplam görüntüleme süresi yaklaşık 150 saat sürmüştür.

Kumar ve ark (2016) kedilerde, *ex vivo* ve *in vivo* DTG'den elde edilen görüntüler kullanılarak, α-manosidoz'ın beyinde gri ve ak maddede oluşturduğu anomalileri ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular histopatoloji ile doğrulanarak α-manosidoz'ın beyindeki karakteristik yapısı ve gri/ak maddede oluşturduğu mikro boyuttaki anomaliler belirtilmiştir.

Saikali ve ark (2010) domuzda 4.7T görüntüleme cihazından elde edilen T2 ağırlıklı görüntüleri kullanarak üç boyutlu dijital beyin atlası oluşturmuştur. Formaldehit ile tespit edilmiş ve tespit solüsyonunda 14 gün bekletilmiş domuz beyinlerinin kullanıldığı çalışmada, oluşturulan atlas her bir hemispherium için 178 cerebral yapı içermektedir. Bu yapılar, 42 çift/9 tek derin beyin yapıları, 5 ventricular sistem bölgesi, 6 çift cerebellar nucleus, 12 cerebellar lob ve 28 cortical alandan oluşmaktadır.

Schmidt ve ark (2012) ruminantlarda 1T MRG cihazı ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntülerde beynin komperatif anatomisini incelemiştir. Çalışmada ötenazi sonucu elde edilen buzağı, koyun, keçi ve bir adet mesaticephalic köpek beyni kullanılmıştır. Ruminantlarda MRG ile komperatif anatomi açısından yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşıyan araştırmada, görüntü elde etmek için farklı sekanslarda görüntüleme yapılmıştır. Bu görüntülemeler sonucunda beyindeki gri ve ak madde arasındaki en iyi kontrastın T2 ağırlıklı görüntülerden elde edildiği belirtilmektedir.

Shishegar ve ark (2017) tarafından postmorten fötal koyun beyninin kullanıldığı çalışmada, hemispherium cerebri'deki gri maddenin iç ve dış sınırları belirlenmiştir. Doksan gün gebelik yaşına sahip fötüs beyinlerinin kullanıldığı çalışmada farklı segmentasyon yöntemleri kullanılarak bu yöntemler karşılaştırılmıştır.

Yates ve ark (2020) tarafından erken doğum sonucu dexamethasone ile tedavi edilen kuzularda 9.7T MRG ile elde edilen beyin görüntülerinin analizi yapılmıştır. Ötenazi sonrası hemispherium cerebri'ler sağ ve sol ikiye ayrılarak, sol hemispherium cerebri formaldehit ile tespit edilerek MR görüntülemesi gerçekleştirilmiştir.

1.8. Sinirbiliminde Koyunlar Üzerinde MRG Kullanılarak Yapılan Nöroanatomi Araştırmalar

Non-invaziv görüntüleme ile deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, insan beynindeki gelişim ve hastalıkların araştırılmasında önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla özellikle insan beyninin nöroanatomisini doğru bir şekilde temsil eden hayvan modellerinin kullanılması çok önemlidir (Hutchinson ve ark 2017). Beyin araştırmalarında model hayvan olarak insan-primat filogenetik ilişkisinden dolayı öncelikli olarak makaklar gibi primatlar tercih edilmektedir (Finnie 2001, Rosendal ve ark 2009, Schmidt 2014, Calabrese ve ark 2015a, Feng ve ark 2017, Trovatelli 2020, Hayashi ve ark 2021). Ancak bu hayvanların erişilebilirliği ve yetiştiriciliğinde karşılaşılan zorluklar, bu hayvan modellerinde yapılacak olan çalışmalarda karşılaşılan en önemli kısıtlılıklardandır.

Bu kapsamda son yıllarda koyun nörolojik araştırmalar için faydalı bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Deney hayvanlarına oranla nispeten büyük bir beyne, kan damarlarına, cortical mimariye ve uysal bir yapıya sahip olması en önemli tercih nedenlerindendir. Koyun beyninde bulunan nucleuslar fare ve rat gibi deney hayvanlarına kıyasla daha büyüktür. Bu özellik koyun beyninde cortical ve subcortical yapıların konvansiyonel, fonksiyonel ve difüzyon tensör görüntüleme ile belirlenmesinde kolaylık sağlamaktadır (John ve ark 2017). Özellikle 7T ve üstü yüksek statik manyetik güce sahip MRG cihazlarında bu yapılardan çözünürlüğü yüksek görüntü elde edilmektedir (Peterson ve ark 2016, Liu ve ark 2018, Edlow ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020).

Koyun beyninin morfolojisi özellikle gyrus/sulcus'ların belirgin olması ve cortex cerebrinin insan ve primatlar gibi belirgin loblardan oluşması sinirbiliminde yapılacak araştırmalar için koyun beynini daha avantajlı kılmaktadır. Ayrıca koyunların yetiştiriciliğinin yaygın, teminin daha kolay olması ile carnivorlar ve primatlar gibi deneysel model oluştururken karşılaşılabilecek önemli etik sorunlar içermemesi, özellikle *ex vivo* çalışmalar için önemli bir avantajdır (Landacre 1930, Roohey ve ark 1997, Kendrick ve ark 2001, Schmidt 2014, Trovatelli 2020).

İnsan beyni için primatlar dışındaki canlılar içinde, domuz gibi koyun da son yıllarda önemli bir alternatif model olarak karşımıza çıkmaktadır (Hofman 1985,

Lidegran ve ark 2006, Schmidt 2014, Lee ve ark 2015). Koyun modeli ile beynindeki nörolojik uygulamalar son yıllarda ivme kazanmıştır. Bu uygulamaların temel amacı insanlar için yapılacak olan terapötik uygulamalara bilgi temini ve elde edilen bu bulguların insanlara uyarlanmasıdır. Bu modellerin en önemli avantajlarından biri elde edilen bulguların insana uyarlanmasındaki başarılı katkısıdır (Cohen ve ark 2007, Lee ve ark 2015).

İnsan beynine, rodentler gibi deney hayvanlarının beyinleri, fonksiyon ve organizasyon açısından bazı benzerliklere sahip olsa da boyut ve anatomisindeki farklılıklar, ömürlerinin kısa olması, onları sinirbilimi araştırmalarında dezavantajlı hale getirmektedir. Koyun beyninin deney hayvanlarına oranla büyük hacime sahip olması ve kendine özgü nöroanatomik yapısından dolayı alternatif model olarak kullanımı yaygınlaşmaya devam etmektedir (Byrom ve ark 2010, Neill ve ark 2010, Nestler ve Hyman 2010, Fletcher ve ark 2011, Sun ve Hevner 2014, Lee ve ark 2015, John ve ark 2017). Domuz ve köpeklerin aksine koyunların neurocranium'u daha düz ve ince kemik yapısına sahiptir. İnsan kafatasına benzer yapısal özelliklerinin yanı sıra nispeten yuvarlak bir kafatasına sahiptir. Ayrıca kafatası üzerinde bulunan kas kitlesinin (m. frontalis, m. interscutularis ve m. tempoeralis) daha ince olması kraniotomi'de kolaylık sağlamaktadır (Lee ve ark 2015, John ve ark 2017). Özellikle nöral implantların preklinik doğrulamalarında alternatif bir hayvan modeli olarak tercih edilmektedir. Ayrıca Huntington (Jacobsen ve ark 2010), Parkinson (Baskin ve ark 1994) ve Alzheimer (Braak ve ark 1994, Reid ve ark 2017) gibi basal ganglionlar veya gri maddede disfonksiyon ve dejenerasyona neden olan nörodejeneratif hastalıklar için oluşturulan modellerde anatomik veya nörokimyasal açıdan insanlara benzer şekilde değişimlerin olabileceği belirtilmektedir (Morton ve Avanzo 2011, John ve ark 2017, Reid ve ark 2017, Murray ve ark 2019). Araştırmalar koyunların felç (inme) (Boltze ve ark 2008), epilepsi (Stypulkowski ve ark 2011, Stypulkowski ve ark 2014), beyin hasarı (Van den Heuvel ve ark 1999, Finnie ve ark 2012), neurogenesis (Brus ve ark 2013), hayvan refahı ve stres (Ferreira ve ark 2004, Coulon ve ark 2014), psikiyatrik ve nörolojik işlev bozukluğunun yanında duyusal, vasküler, kardiyak ve renal disfonksiyon ile ortopedi gibi bir dizi durum için uygun bir model olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Martini ve ark 2001, Jardine ve ark 2002, Rogers ve ark 2009, Byrom ve ark 2010, Nestler ve Hyman 2010, Ramchandra ve ark 2013, Lee ve ark 2015).

Farklı çalışmalarda deneysel model olarak kullanılması ve deney hayvanlarına oranla insan beynine olan benzerliklerinden dolayı MRG ile koyun beyninde yapılan çalışmalarda son yıllarda artış gözlenmektedir (Tablo 1.4). MRG ile koyun beyninde yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Ella ve Keller (2015) *in vivo* koyun beyninde 3T MRG'den elde edilen T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleri kullanarak 3D *in vivo* yüksek çözünürlükte koyun beyin şablonu oluşturmuştur. Gri/ak madde ve beyin omurilik sıvısının önsel olasılık haritalarının oluşturulduğu çalışmada 18 erişkin dişi koyun kullanılmıştır.

Nitzsche ve ark (2015) koyunlarda; daha önceden primat, köpek ve rodent için oluşturulan ve beyin çalışmalarında önemli bir role sahip stereotaktik atlası geliştirmiştir. Stereotaktik koordinatların belirlendiği, cerebral morfometrinin gösterildiği ve doku hacimlerinin (Gri madde, ak madde, beyin omurilik sıvısı, toplam beyin hacmi) hesaplandığı çalışmada 1.5T MRG'den elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler kullanılmıştır. Boynuzsuz 38 (26 erkek, 12 dişi) merinos koyunundan *in vivo* olarak elde edilen veriler doğrultusunda ak madde ile yaş arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Lee ve ark (2015) 8 dişi *in vivo* koyun beyninde fMRG ile sensorimotor (duyusal ve motor alanlar) ve görme alanlarında aktivasyon gösterilmiştir. Ayrıca DTG ile elde edilen unizotropik görüntüler ile tractus corticospinalis ve radiatio optica'nın ak madde traktografisi çıkartılmıştır.

Ella ve ark (2017) *in vivo* koyun beyninden elde edilen görüntüleri kullanarak yüksek çözünürlükte 3D stereotaktik atlas oluşturmuştur. Nitzsche ve ark (2015) tarafından sadece hemispherium cerebri için oluşturulan atlasın kapsamı genişletilerek bütün beyin için hazırlanmıştır. Atlasın oluşturulmasında aynı araştırma ekibinin 2015 yılında yaptıkları çalışmada (Ella ve Keller 2015) elde ettiği MRG görüntüler kullanılmıştır.

Pieri ve ark (2019) arkadaşları *in vivo* koyun beyninde 1.5T MRG'de DTG'den elde ettikleri görüntüleri kullanarak koyuna ait ilk traktografi çalışmasını yapmıştır. Avrupa Birliği Horizon 2020 tarafından desteklenen EDEN2020 (Enhanced Delivery Ecosystem for Neurosurgery) projesi kapsamında yapılan çalışmada 10 adet erişkin dişi koyun kullanılmıştır. Önemli bir pramidal yol olan tractus corticospinalis'in yanı sıra

corpus callosum, fornix, görme yolları (tractuc opticus) ve fasciculus occipitofrontalis bilateral olarak gösterilmiştir.

Barrière ve ark (2019) *in vivo* koyunda yaptıkları çalışmada, gonadal hormonların cinsiyet açısından beyindeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlerin MRG ile ortaya konulabileceğini göstermiştir. Nöroendokrinolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan koyunlarda bu hormonların beyin üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla 24 (12 erkek, 12 dişi) koyunun kullanıldığı çalışmada fMRG ile elde edilen görüntülerde voksel tabanlı morfometri ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Yates ve ark (2020) postnatal kuzularda MRG ile dexamethasone'nın beynin gelişimi üzerine olan etkisini incelemiştir. Formaldehit ile tespit edilmiş sağ beyin hemispherium'un kullanıldığı çalışmada 9.4 T MR ile elde edilen T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler kullanılmıştır. Frontal cortex, temporo-parietal cortex, lobus occupitalis ile gyrus parahippocampalis'in derinliklerindeki ak maddede lezyonlar tespit edilmiştir.

Peruffo ve ark (2019) koyun beyninde farklı metodlarla birlikte DTG ile elde edilen görüntüleri kullanılarak özellikle ön ektremitenin motor cortex'te kontrol merkezini belirlemiştir. Formaldehit ile tespit edilmiş 6 koyun beyninin kullanıldığı çalışmada 4.7 T MRG cihazından görüntüler elde edilmiştir.

Nuruddin ve ark (2013) peripubertal koyunlarda gonadotropin hormon agonistinin beyin gelişimi üzerine etkisini inceledikleri çalışma, kontrol ve deney grubunda olmak üzere toplam 41 koyun beyninde gerçekleştirilmiştir. Deneysel uygulama sonra formaldehit ile tespit edilen koyun beyinlerinden 3T MRG ile elde edilen T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin kullanıldığı çalışmada, segmentasyon işlemi T2 ağırlıklı görüntülerde gerçekleştirilmiştir. Gonadotropin hormon agonisti tedavisinin toplam beyin, hippocampus, amygdala ve ak/gri madde hacmi üzerindeki etkisine bakılmıştır. Bu tedavinin sağ ve sol amygdala hacmi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Tedavi edilen hayvanlarda amygdala hacminin arttığı gözlenmiştir.

Tablo 1.4. MRG ile koyun beyninde yapılan çalışmaların kronolojik sıralaması

Çalışma Ekibi ve Yılı	Materyal Sayısı	Çalışmanın Amacı	MRG Cihazı ve Görüntü Özellikleri
Schmidt ve ark (2012)	6 Buzağı,14 Koyun, 3 Keçi, 1 Köpek	Ruminant beynin anatomisini MRG kullanarak incelemek	1Tesla/T2
Nuruddin ve ark (2013)	41 Koyun (21 Dişi/20 Erkek)	Peripubertal koyunlarda gonadotropin hormon agonistinin beyin gelişimi üzerine etkisi	3 Tesla/T1 ve T2
Nitzsche ve ark (2015)	38 Koyun (12 Dişi/26 Erkek)	Stereotaktik atlas ve standart şablon oluşturmak	1.5 Tesla/T1
Ella ve Keller (2015)	18 Dişi Koyun	Standart şablon oluşturmak	3 Tesla/T1 ve T2
Lee ve ark (2015)	8 Dişi Koyun	Koyunlarda fMRG ve DTG	3 Tesla/T1 ve T2
Ella ve ark (2017)	18 Dişi Koyun	Stereotaktik atlas oluşturmak	3 Tesla/T1 ve T2
Pieri ve ark (2019)	10 Dişi Koyun	Koyunlarda traktografi	1.5 Tesla/T1
Barrière ve ark (2019)	24 Koyun (12 Dişi/12 Erkek)	Gonadal hormonların cinsiyet açısından beyindeki etkisi	3 Tesla/T1
Peruffo ve ark (2019)	6 Koyun	Motor cortex'te ön ekstremitenin kontrol merkezini belirlemek	4.7 Tesla/T2
Bakıcı ve ark (2020)	6 Koyun (3 Dişi/3 Erkek)	Koyunlarda beyin ve beyinle ilişkili yapıların incelenmesi	3 Tesla/ T1 ve T2
Yates ve ark (2020)	27 Koyun	Dexamethasone'nın beynin gelişimi üzerine etkisi	9.4 Tesla/T1 ve T2

Mevcut çalışmanın motivasyonu, *ex vivo* (formaldehit ile tespit edilmiş) erişkin sağlıklı Akkaraman koyunu beyninde, 3T MRG'den elde edilen yüksek çözünürlükte görüntüler kullanılarak beynin üç boyutlu rekonstrüksiyonu hakkında bilginin sınırlı olmasıdır. Ayrıca *ex vivo* beyinlerde, beynin alt kısımlarına ait ölçümlerin cinsiyet açısından fark oluşturup oluşturmadığına dair bilgi kısıtlılığıdır. Türkiye'de teknik altyapı yetersizliğinden dolayı *ex vivo* (formaldehit ile tespit edilmiş) çalışmaların yapılıp yapılamayacağına dair herhangi bilgiye rastlanılmaması, koyunlarda *ex vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular ile *in vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirildiği araştırmaların sınırlı olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı, *ex vivo* (formaldehit ile tespit edilmiş) koyun beyninde 3T MRG ile optimum görüntüleme süresinde yüksek çözünürlükte görüntü elde etmek ve elde edilen bu görüntüleri kullanarak koyun beyninin üç boyutlu rekonstrüksiyonunu oluşturmaktır. Tespit solüsyonundan çıkarılan beyin dokusunda oluşabilecek deformasyonun önüne geçilebilmesi ve Türkiye'de MR görüntülemesinde karşılaşılan zaman kısıtlılıklarından dolayı en kısa sürede ve en yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesi amaçlanmıştır. Mevcut çalışmada, gelecekte *ex vivo* (formaldehit ile tespit edilmiş) beyinlerde yapılacak olan araştırmalar için uygun protokolün geliştirilmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut araştırmada kullanılacak olan materyal sayısı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapılan ön değerlendirme sonucuna göre belirlenmiştir (Bkz. Ek-A). Bu kapsamda test gücünün %80'in üzerinde olması için araştırma, erişkin sağlıklı herhangi bir anomalisi bulunmayan 4.78 ± 0.83 yaşında 9 adet dişi ve 4.5 ± 0.71 yaşında 9 adet erkek Akkaraman koyun beyni üzerinde gerçekleştirildi. Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25/04/2019 tarih ve 2019/38 nolu kararı ile onaylanmıştır (Bkz. EK-B).

Kullanılacak olan beyinlerde, yaştan kaynaklanabilecek morfolojik ve morfometrik farklılıkların sonuçları etkilememesi için beyinlerin erişkin, yani 2 yaşından büyük koyunlardan temin edilmesine özellikle dikkat edildi (Ella ve ark 2017). Ayrıca ilerleyen yaşlarda oluşabilecek nörodejeneratif kayıpların gözlenmemesi için de 8 yaş üst sınır olarak belirlendi (Reid ve ark 2017).

2.1. Beyinlerin Tespiti ve Diseksiyonu

Çalışmada kullanılacak olan koyun başlarının kesimden sonra hızlı bir şekilde tespit işlemi gerçekleştirildi. Art. atlantooccipitalis seviyesinden kesilmiş başlara öncelikle her iki arteria carotis communis'ten % 0.9'luk NaCI solüsyonu verilerek damarlardaki kan mümkün olduğunca boşaltıldı. Daha sonra %10'luk formaldehit solüsyonu enjekte edilerek beyinlerin cavum cranii içerisinde tespiti gerçekleştirildi. Böylece beyinlerin cavum cranii içinde şeklini koruması ve normal duruş pozisyonunda kalması sağlandı. Tespit işleminin tamamlanması için başlar 1-2 ay formaldehit solüsyonunda bekletildi (Marino ve ark 2001a, Marino ve ark 2004a, Schmidt ve ark 2009a, Datta ve ark 2012, Bahar ve Dayan 2014, Schmidt 2014, Calabrese ve ark 2015b, Peterson ve ark 2016, Peruffo ve ark 2019, Boucher ve ark 2020).

Tespit işleminden sonra öncelikle deri ve kaslar (m. frontalis, m. interscutularis ve m. temporalis) kafatasından uzaklaştırıldı. Dorsal yaklaşım ile calvarium açılarak kraniotomi gerçekleştirildi. Bu süreçte beyinlerin en az hasarla cavum cranii'den çıkarılmasına özen gösterildi. Cavum cranii'den çıkarılan beyinler facies basilaris üste gelecek şekilde ve her bir beyin farklı bir kapta olmak üzere formaldehit solüsyonunda muhafaza edildi (Datta ve ark 2012, Peterson ve ark 2016, Alkemade ve ark 2020,

Boucher ve ark 2020, Yates ve ark 2020). Böylece formaldehit solüsyonlarında muhafaza edilen doku ve organlarda sıklıkla meydana gelen şekil bozukluklarının önüne geçilmiş oldu.

Kraniotomi'den sonra sırasıyla meninges diseke edildi. Öncelikle dura mater encephali beyin dokusundan dikkatli bir şekilde uzaklaştırılırdı. Bu esnada glandula pituitaria'nın (Hypophysis) beynin üzerinde kalmasına özen gösterildi. Aynı şekilde pia mater encephali'de çıkarılırken glandula pituitaria'ya hasar vermemeye dikkat edildi. Ayrıca dura mater encephali ve pia mater encephali çıkarılırken nervi craniales'in (cranial sinirler) küçük bir parçasının beynin üzerinde kalmasına özen gösterildi (Şekil2.1).



Şekil 2.1. Pia mater encephali'nin çıkarılması ve nervi craniales

2.2. Morfometrik Ölçümler

Pia mater encephali'si çıkarılan beyinlerde morfometrik ölçümler gerçekleştirildi. Beynin dış yüzünde belirlenen ölçüm parametreleri dijital kumpas ile ölçüldü. Morfometrik ölçümler ile erişkin Akkaraman koyunu beyinlerinde cinsiyet açısından farkın olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı (Olopade ve ark 2005, Byanet ve ark 2009, Ibe ve ark 2010, Kavoi ve Jameela 2011, Suman ve ark 2017, Kavoi ve Kisipan 2019). Bu kapsamda öncelikle beyinlerin hassas terazi (OHAUS CS 200) ile ağırlıkları ölçüldü (Marino ve ark 2001a, Marino ve ark 2001b). Daha sonra

hemispherium cerebri, cerebellum, pons, medulla oblongata, glandula pituitaria ve lobus piriformis'e ait morfometrik ölçümler gerçekleştirildi.

Morfometrik Ölçüm Parametreleri;

Encephalon ağırlığı (EA) (g)

Encephalon uzunluğu (EU) (mm): Medulla oblongata'nın en caudal'i ile bulbus olfactorius'un en rostral'i arasındaki mesafe

Encephalon genişliği (EG) (mm): Sağ ve sol lobus temporalis'lerin en lateral uçları arasındaki mesafe

Encephalon yüksekliği (EY) (mm): Supine pozisyonunda glandula pituitaria'nın en ventral ucu ile hemispherium cerebri'nin en dorsal ucu arasındaki mesafe

Sağ hemispherium cerebri uzunluğu (HCUSağ) (mm): Sağ hemispherium cerebri'nin polus rostralis ile polus caudalis arasındaki mesafe

Sağ hemispherium cerebri yüksekliği (HCYSağ) (mm): Sağ hemispherium cerebri'nin en dorsal'i ile lobus piriformis'in en ventral'i arasındaki mesafe

Sol hemispherium cerebri uzunluğu (HCUSol) (mm): Sol hemispherium cerebri'nin polus rostralis ile polus caudalis arasındaki mesafe

Sol hemispherium cerebri yüksekliği (HCYSol) (mm): Sol hemispherium cerebri'nin en dorsal'i ile lobus piriformis'in en ventral'i arasındaki mesafe

Cerebellum uzunluğu (CU) (mm): Cerebellum'un en rostral'i ile en caudal'i arasındaki mesafe

Cerebellum genişliği (CG) (mm): İki flocculus arsındaki mesafe

Pons rostro-caudal uzunluğu (PRC) (mm): Median hatta sulcus pontobulbaris ve sulcus pontocruralis arasındaki mesafe

Pons lateral-lateral uzunluğu (PLL) (mm): İki pedinculus cerebellaris medius arasındaki mesafe

Medulla oblongata uzunluğu (MOU) (mm): Medulla oblongata ve medulla spinalis sınırı ile sulcus pontobulbaris arasındaki mesafe

Medulla oblongata genişliği (MOG) (mm): Sağ ve sol n.vagus'un beyni terkettiği noktalar arasındaki mesafe

Glandula pituitaria uzunluğu (GPU) (mm): Glandula pituitaria'nın en rostral'i ile en caudal'i arasındaki mesafe

Glandula pituitaria genişliği (GPG) (mm): Glandula pituitaria'nın en lateral noktaları arasındaki mesafe

Glandula pituitaria yüksekliği (GPY) (mm): Glandula pituitaria'nın dorsal'i ile en ventral'i arasındaki mesafe

Sağ lobus piriformis uzunluğu (LPUSağ) (mm): Sağ lobus piriformis'in en rostral'i ile en caudal'i arasındaki mesafe

Sağ lobus piriformis genişliği (LPGSağ) (mm): Sağ lobus piriformis'in en medial'i ile en lateral'i arasındaki mesafe

Sol lobus piriformis uzunluğu (LPUSol) (mm): Sol lobus piriformis'in en rostral'i ile en caudal'i arasındaki mesafe

Sol lobus piriformis genişliği (LPGSol) (mm): Sol lobus piriformis'in en medial'i ile en lateral'i arasındaki mesafe

Dijital kumpas yardımıyla yapılan morfometrik ölçümlerin yanı sıra MR görüntüleri üzerinden ise insanlarda cinsiyet açısından önemli farklar bulunan ve iki hemispherium cerebri'yi birleştiren corpus callosum'da morfometrik ölçümler gerçekleştirildi. Sagittal görüntülerde tam median hatta alınan ölçümlerde corpus callosum'un splenium, genu ve truncus kısımları ölçüldü (Elster ve ark 1990, Constant ve Ruther 1996, Bishop ve Wahlsten 1997, Guz ve ark 2019). Corpus callosum'da gerçekleştirilen ölçümler;

Corpus callosum uzunluğu (CCU): Median hatta elde edilen sagittal görüntüde corpus callosum'un uzunluğu

Corpus callosum yüzey alanı (CCYA): Median hatta elde edilen sagittal görüntüde corpus callosum'un kesit yüzünün yüzey alanı

Genu corporis callosi genişliği (GCCG): Genu corporis callosi'nin maksimum genişliği

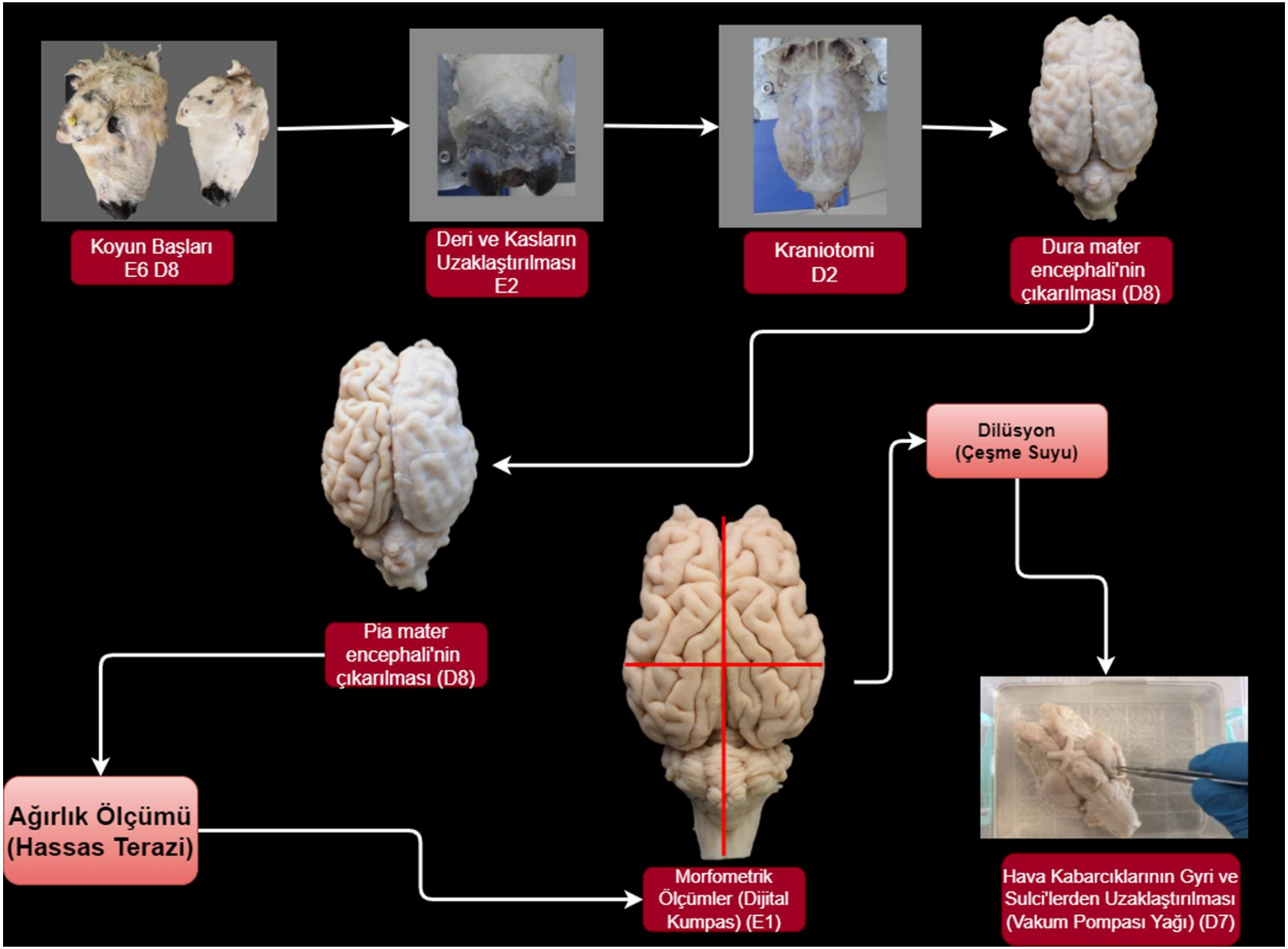
Truncus corporis callosi genişliği (TCCG): Truncus corporis callosi'nin orta hattaki genişliği

Splenium corporis callosi genişliği (SCCG): Splenium corporis callosi'nin maksimum genişliği

2.3. Manyetik Rezonans Görüntü Elde Etme

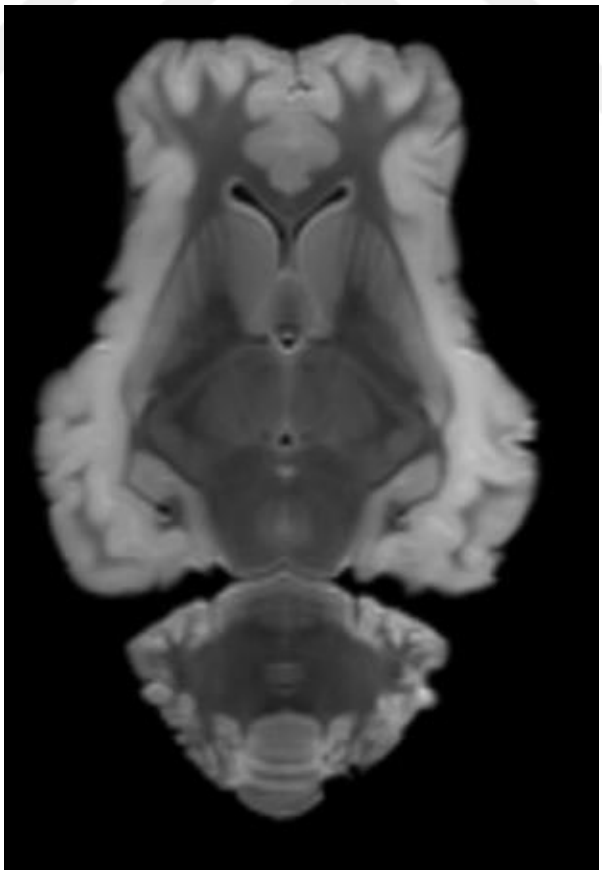
Yapılan çalışmalar doğrultusunda *ex vivo* beyin çalışmalarında MRG ile elde edilen görüntülerde gri ve ak madde arasındaki en yüksek kontrastın T2 ağırlıklı görüntülerden elde edildiği ve çalışmalarda genellikle bu görüntülerin kullanıldığı bilinmektedir (Schmidt ve ark 2012, Woodward ve ark 2018, Jacqmot ve ark 2020, Rushmore ve ark 2020). Formaldehit ile tespit edilen dokularda MR görüntülemede, formaldehitin sinyal yoğunluğunu negatif yönde etkilediği ve T2 ağırlıklı görüntüde kısmen hipointensiteye neden olduğu belirtilmektedir (Shepherd ve ark 2009, van Duijn ve ark 2011, Forstmann ve ark 2017). Bu sorunun ortadan kalkması için genellikle MR görüntülemesinden önce beyinler fosfat tamponu, çeşme suyu veya kontrast maddede bekletilmektedir (Shepherd ve ark 2009, Calabrese ve ark 2015a, Feng ve ark 2017, Henssen ve ark 2019, Alkemade ve ark 2020, Boucher ve ark 2020, Rushmore ve ark 2020). Mevcut çalışmada karşılaşılan en önemli dezavantajlardan biri olan bu durumu ortadan kaldırmak, T2 relaksasyon oranını artırmak için MR görüntüleme öncesi beyinler formaldehit solüsyonundan çıkarılarak, akan çeşme suyu altında 12-14 saat bekletildi. Böylece beyinlerin dilüsyonu (su ile formaldehitin yer değiştirmesi) gerçekleştirildi.

Çeşme suyunda bekletildikten sonra sudan çıkarılan beyinlerde gyri ve sulci arasında kalan hava kabarcıkları, MR görüntüleme esnasında artefakta neden olmaktadır. Bu artefaktların oluşmaması için beyinler taramadan yaklaşık 1-2 saat önce vakum pompası yağında (Ultragrade Performance Vacuum Oil, Edwards Limited, United Kingdom) bekletildi. Yağ ve suyun birbiri içinde çözünmemesi ve bu karışımda suyun üstte kalma özelliğinden faydalanılarak gyri ve sulci arasındaki hava kabarcıklarının yüzeye çıkması sağlanmıştır (Saikali ve ark 2010, Calabrese ve ark 2015a, Calabrese ve ark 2015b, Feng ve ark 2017, Edlow ve ark 2019, Henssen ve ark 2019, Rushmore ve ark 2020). Beyinlerden yüksek çözünürlükte görüntü elde edilebilmesi için MR görüntülemesinden önce yapılan işlemlere ait diagram Şekil 2.2' de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Beyinlerde MR görüntüleme öncesi uygulanan işlemler. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

MR görüntüleme beyinlerin facies basilaris'inde bulunan hypothalamus bölgesinin herhangi bir deformasyona uğramaması için supine pozisyonunda (Morton 2018) gerçekleştirildi. Vakum pompası yağı içerisinde muhafaza edilerek transferi sağlanan beyinlerin 3 Tesla MR (Siemens Magnetom Skyra, Erlangen, Germany) tarayıcıda baş koil'i içerisinde görüntülemesi gerçekleştirildi. Yüksek çözünürlükte görüntü elde edebilmek (Şekil 2.3) için farklı protokollerin denendiği taramada, sagittal düzlemde T2W 3D-SPACE sekansında izotropik görüntülerde en yüksek kontrast elde edildi. Sekans parametreleri: TR=3200 ms; TE=411 ms; NEX(Average)=4; SNR=1; Matrix=320x320; FOV=190 mm; Voxel= 0,60 x 0,60 x 0,60 mm^3; Kesit kalınlığı: 0,6 mm şeklinde belirlendi. MR taramalarında kesitler arasındaki geçiş esnasında bazı durumlarda karşılaşılan gürültünün önlenmesi için kesitler arası boşluk bırakılmaktadır. Ancak mevcut çalışmada böyle bir artefaktla karşılaşılmadığı için kesitler arası herhangi bir boşluk bırakılmamıştır. MR görüntülemesi 18 hayvan için toplam 8 saat 47 dakikada gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.3. Formaldehit ile tespit edilmiş koyun beyinlerinden 3T MR ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntü

2.4. Görüntü Analizi ve Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon

MRG ile elde edilen görüntülerin segmentasyonu (bölütlenmesi), görüntü üzerinde manuel çizimler yapılarak hacim hesapları yapılması, ilgili bölgelerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu, grup içi ve gruplar arası istatistiksel analizi gibi birçok uygulamayı yapabilme özelliğe sahip MR görüntü analiz programları bulunmaktadır. Bu görüntü analiz programları geniş kullanım alanına sahip ve geliştirilmeye devam eden güncel programlardır (Withey ve Koles 2007, Öziç 2013). Bu görüntü analiz programlarından bir kısmı aşağıda belirtilmiştir.

- McGill Üniversitesi Montreal Neurological Institue (MNI) tarafından geliştirilen Brain Imaging Center (BIC) Software Toolbox (http://www.bic.mni.mcgill.ca/Main/HomePage)

- Harvard Üniversitesi tarafından geliştirilen 3D Slicer (https://www.slicer.org/) (Fedorov ve ark 2012)

- Oxford Üniversitesi tarafından geliştirilen linux tabanlı (Windows işletim sisteminde VMware sanal makine veya windows'un en güncel versiyonu ile çalıştırılabilen) The FMRIB Software Library (FSL) (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki) (Jenkinson ve ark 2012)

- MR görüntülerinin normalizasyonunda (Rigid/Affine hizalama, standart şablon oluşturma ve registrasyon) sıklıkla kullanılan Advanced Normalization Tools (ANTs) (Avants ve ark 2008)

- University College London tarafından geliştirilen MATLAB tabanlı Statistical Parametric Mapping (SPM) (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) (Lueck ve ark 1989)

- Laboratory for Computational Neuroimaging tarafından geliştirilen Linux ve Mac OS X tabanlı (Windows işletim sisteminde sanal makine ile çalıştırılabilen) FreeSurfer (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) (Fischl 2012)

-United States National Library of Medicine tarafından geliştirilen Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK) (https://itk.org/) (Yoo ve ark 2002, McCormick ve ark 2014)

-South Carolina Üniversitesi tarafından geliştirilen DICOM formatındaki görüntülerin NIfTI formatına dönüştürülmesinde ve 3 boyutlu rekonstrüksiyonda sıklıkla kullanılan MRIcroGL (https://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricrogl/)

-Scientific Computing and Imaging Institute (Utah Üniversitesi) ve Penn Image Computing and Science Laboratory (Pennsylvania Üniversitesi) tarafından geliştirilen ITK-SNAP (http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php?n=Main.HomePage) (Yushkevich ve ark 2006). ITK-SNAP ücretsiz, açık kaynak ve çoklu platform olma özelliğine sahip bir programdır. NIfTI formatındaki görüntüleri desteklemenin yanında kullanıcılarına aktif kontur metotları ile yarı otomatik segmentasyon yapma imkanı sunmaktadır. MR görüntülerinin segmentasyonunda sıklıkla kullanılan programlardan biri olmanın yanında, NITRC (Neuro Imaging Tools & Resources Collaboratory) platformunda programlar içinde kullanıcılar tarafından en çok indirilen programlardan biri olma özelliğine de sahiptir (https://www.nitrc.org/top/toplist.php?type=downloads).

MR görüntüleme sonucu elde edilen T2 ağırlıklı görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) (https://www.dicomstandard.org) formatında kaydedildi. MR görüntülerine uygulanacak olan görüntü analizinden önce DICOM formatındaki bu görüntülerin MIMICS® 13.1 (The Materialise Group, Leuven, Belgium) programında 3 boyutlu rekonstrüksiyonu gerçekleştirildi. Segmentasyon işlemine geçilmeden önce uygulanan bu ilk basamakta beynin bütün halde üç boyutlu rekonstrüksiyonu yapıldı. Bu işlemde Anabilim Dalımız bünyesinde bulunan MIMICS® 13.1 programı kullanıldı.

2.4.1. Segmentasyon Öncesi Görüntülerde Önişleme

Anonimasyon

MR görüntülerinde DICOM formatında elde edilen görüntülerin içinde bulunan hastaya ait bilgilerin mevcut görüntü dosyasından çıkarılması işlemine anonimasyon adı verilir.

MR görüntülerinin en küçük detayın görülebilmesi için elde edilen görüntülerin yüksek çözünürlükte olması gerekmektedir. Bu amaçla MR görüntülerinin yüksek çözünürlükte görüntülenmesi, arşivlenmesi ve depolanmasında kullanılmak üzere Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) dijital

veri formatı kullanılmaktadır. Ancak MR görüntülerinde hacimsel analiz yapılabilmesi için DICOM formatındaki görüntülerin Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) (https://nifti.nimh.nih.gov/) görüntü formatı çevrilmesi gerekmektedir. NIfTI formatına dönüştürülen görüntüler eski çözünürlüklerini kaybetmezler, sadece analiz sırasında gerekli olmayan bilgiler silinir (Özdemir 2010). Mevcut çalışmada DICOM formatındaki görüntülerin anonimasyonu ve NIfTI formatına dönüştürülmesi aynı adımda gerçekleştirildi.

Bu kapsamda beyinlerden elde edilen DICOM formatındaki MR görüntüleri hacimsel analiz için NIfTI formatına dönüştürüldü. DICOM formatındaki görüntüleri NIfTI formatına dönüştürürken DICOM formatı içerisine gömülmüş taramaya ait, görüntü analizi sırasında gerekli olmayan yaş, saat, doktor ismi, sekans parametreleri (TR, TE, Kesit kalınlığı, Kesit sayısı) gibi bilgiler çıkarılmaktadır (Özdemir 2010, Öziç 2013). Mevcut görüntülerin NIfTI formatına dönüştürülmesi MRcronGL programında gerçekleştirildi. Dönüşüm sonrası görüntülerin bulunduğu .nii uzantılı bir dosya ve .json uzantılı diğer bir dosya oluşmaktadır. Bu dosyalardan .json uzantılı dosya içinde taramaya ait yaş, isim, cihaz özellikleri, sekans parametreleri gibi bilgileri barındırmaktadır. Bu dosya metin (text) dosyası ile açılıp içindeki bilgiler incelenebilmektedir.

NIfTI formatına dönüştürülen görüntüler ITK-SNAP programında açıldığında her bir pikselin yoğunluğuna göre numaralandığı görülmektedir. Gri skalada, hipointens piksellerden hiperintens piksellere doğru piksellere atanan numaraların arttığı görülmektedir.

Normalizasyon

Normalizasyon farklı deneklerden alınan MR görüntülerinin aynı koordinat sisteminde standart şablon kullanılarak çakıştırma (registrasyon) işlemine denir (Şenvardar 2011, Öziç 2013, Karabulut ve ark 2017). Bu amaçla koyun beyinlerinden elde edilen MR görüntülerinin registrasyonu Montreal Neurological Institute (MNI) (Nitzsche ve ark 2015) ve Turone Sheep Brain Templates and Atlas'ta (TSBTA) (Ella ve Keller 2015, Ella ve ark 2017) bulunan standart şablonlara göre manuel (Woodward ve ark 2018, Norris 2019, Yates ve ark 2020) olarak yapılmıştır. Standart şablonlarda erkek ve dişi için farklı şablonlar mevcut olduğundan dolayı beyinlerde cinsiyete göre ayrı ayrı çakıştırma işlemi gerçekleştirildi. NIfTI formatındaki görüntülerin homolog

landmarklara (commissura rostralis, commissura caudalis, genu corporis callosi'nin en rostral'i ve splenium corporis callosi'nin en caudal'i) göre hizalaması yapıldı. Tüm beyinler 6 farklı linear dönüşümle (3 rotasyon, 3 çevirme) yeniden örneklenerek NIfTI formatında kaydedildi (Frey ve ark 2011, Ella ve Keller 2015, Reveley ve ark 2017, Woodward ve ark 2018, Johnson ve ark 2019, Norris 2019, Chang ve ark 2020, Johnson ve ark 2020).

2.4.2. Segmentasyon

Koyun beynine ait anatomik yapıların segmentasyonunda atlas tabanlı segmentasyon yöntemi kullanılmıştır. Segmentasyon işleminde beyine ait anatomik yapıların sınırları aşağıda belirtilen kaynaklarından faydalanılarak belirlenmiştir.

-Michigan State Üniversitesi Brain Biodiversity Bank bünyesinde bulunan koyun beyni atlası (Johnson ve ark 2021)

- "Turone Sheep Brain Templates and Atlas (TSBTA)" koyun beyni atlası (Ella ve ark 2017)

-Schmidt ve ark (2012) tarafından yapılan MRG ile rumuninatlarda beynin komparatif anatomisi

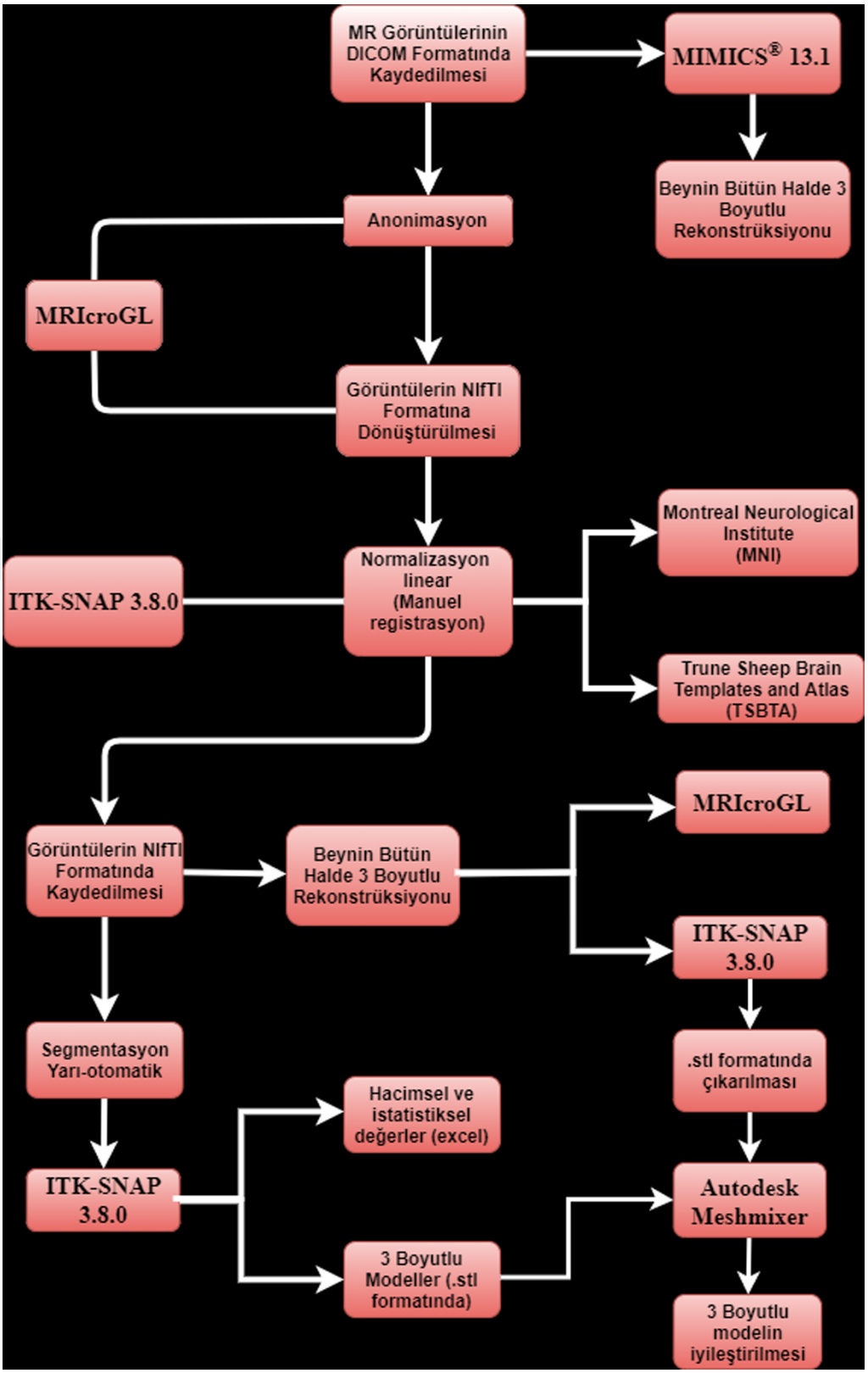
-Nitzsche ve ark (2015) tarafından MRG görüntüleri kullanılarak oluşturulan koyun beynine ait stereotaktik atlas

- Lehrbuch der Anatomie der Haustiere (Nickel ve ark 2004)

-Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature (Schaller 1992)

Beyinlerin segmentasyonu ITK-SNAP programında yarı otomatik (semi-automatic) (McLaren ve ark 2009) olarak gerçekleştirildi. Beyinlerin segmentasyon maskeleri ITK-SNAP yarı otomatik aktif kontur segmentasyon algoritması kullanılarak oluşturuldu (Yushkevich ve ark 2006). NIfTI formatındaki görüntüler ITK-SNAP'a yüklendikten sonra snake tool ile segmente edilecek bölge mümkün olduğunca en küçük alandaki ROI (Region of interest) belirlendi. İlgilenilen bölge (ROI) için uygun threshold değeri seçilerek, modeli oluşturulacak alana uygun sayıda balon şeklindeki seed points'ler yerleştirildi. Snake algoritması başlatılarak ilgili bölgenin seed points'ler tarafından doldurulması sağlandı. İlgilenilen bölgenin

tamamen doldurulması ve uygun sayıda tekrarlamanın gerçekleşmesinden sonra işlem sonlandırıldı (Hutchinson ve ark 2017). Elde edilen üç boyutlu model üzerinde ilgilenin bölgenin dışında kalan kısımlar, dikkatli bir şekilde temizlendikten sonra segmentasyon işlemi tamamlandı. Daha sonra segmente edilen bölgeye ait hacimsel değerler excel ve üç boyutlu model ise .stl formatında ITK-SNAP programından çıkartıldı. Beyinlerden elde edilen tüm 3 boyutlu modellerin en son olarak Autodesk Meshmixer programı kullanılarak iyileştirilmesi gerçekleştirildi. MR görüntülerinde gerçekleştirilen görüntü (imaj) analizinin akış diagramı Şekil 2. 4' te gösterilmiştir.



Şekil 2. 4. Koyun beyinlerinden elde edilen MR görüntülerinin görüntü (imaj) analizi ile 3 boyutlu rekonstrüksiyonuna ait akış diagramı. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

2.5. İstatistik Analizler

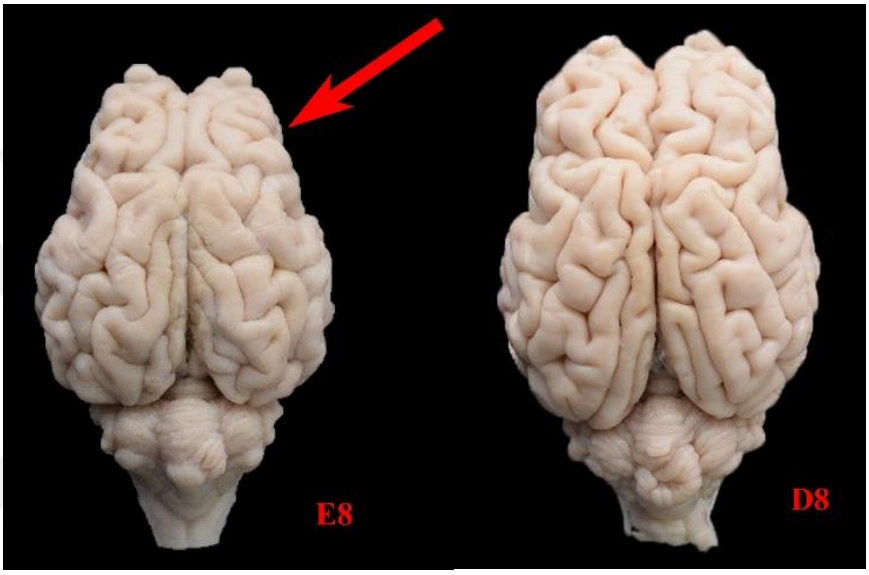
Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler için demografik bilgileri içeren tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minumum, maksimum ve yüzdelik dilim) verilmiştir. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği " Levene " testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakılmıştır. Bağımlı iki grup (Sağ/Sol) arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda 'Paired t test' ; sağlamadığında ise 'wilcoxon test' kullanılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar (Dişi/Erkek) değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda bağımsız iki grup t testi "Student's t test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney–U test" kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan anatomik terimlerde Nomina Anatomica Veterinaria (NAV 2017) referans olarak kullanılmıştır.

3. BULGULAR

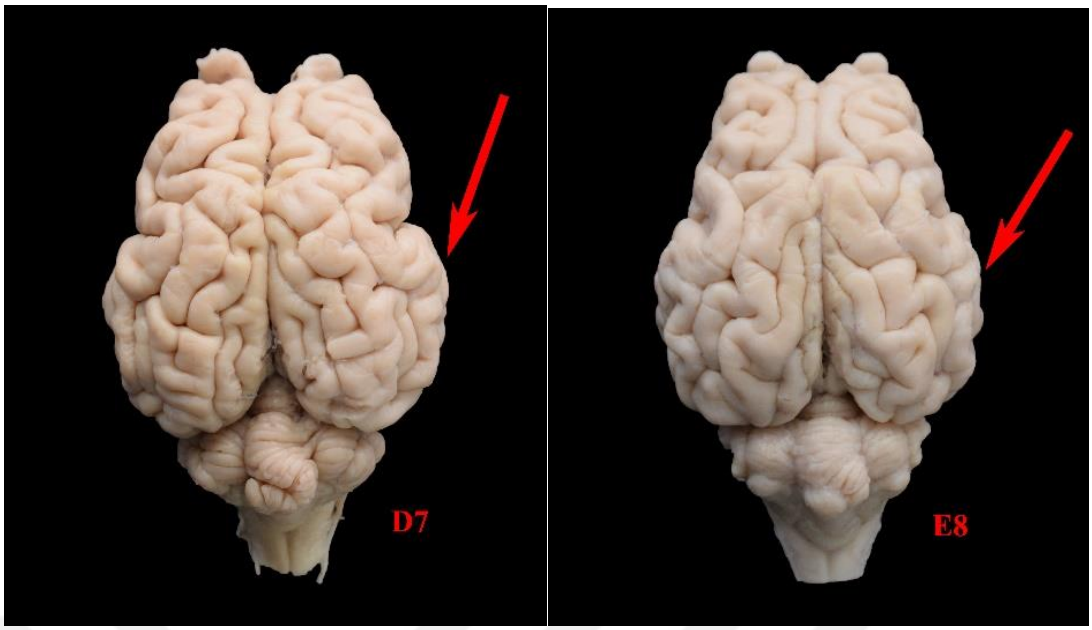
3.1. Koyun Beynine Ait Morfolojik Bulgular

Çalışmada kullanılan Akkaraman Koyun beyinlerinin genel morfolojisine bakıldığında diğer otcul ırklarda olduğu gibi oldukça kıvrımlı bir yapıya sahip olduğu görüldü. Beynin rostral uçununda belirgin bir daralma olduğu, dört adet beyinde (3 dişi/1 erkek) bu daralmanın diğerlerine oranla çok daha fazla olduğu gözlendi (Şekil 3.1)



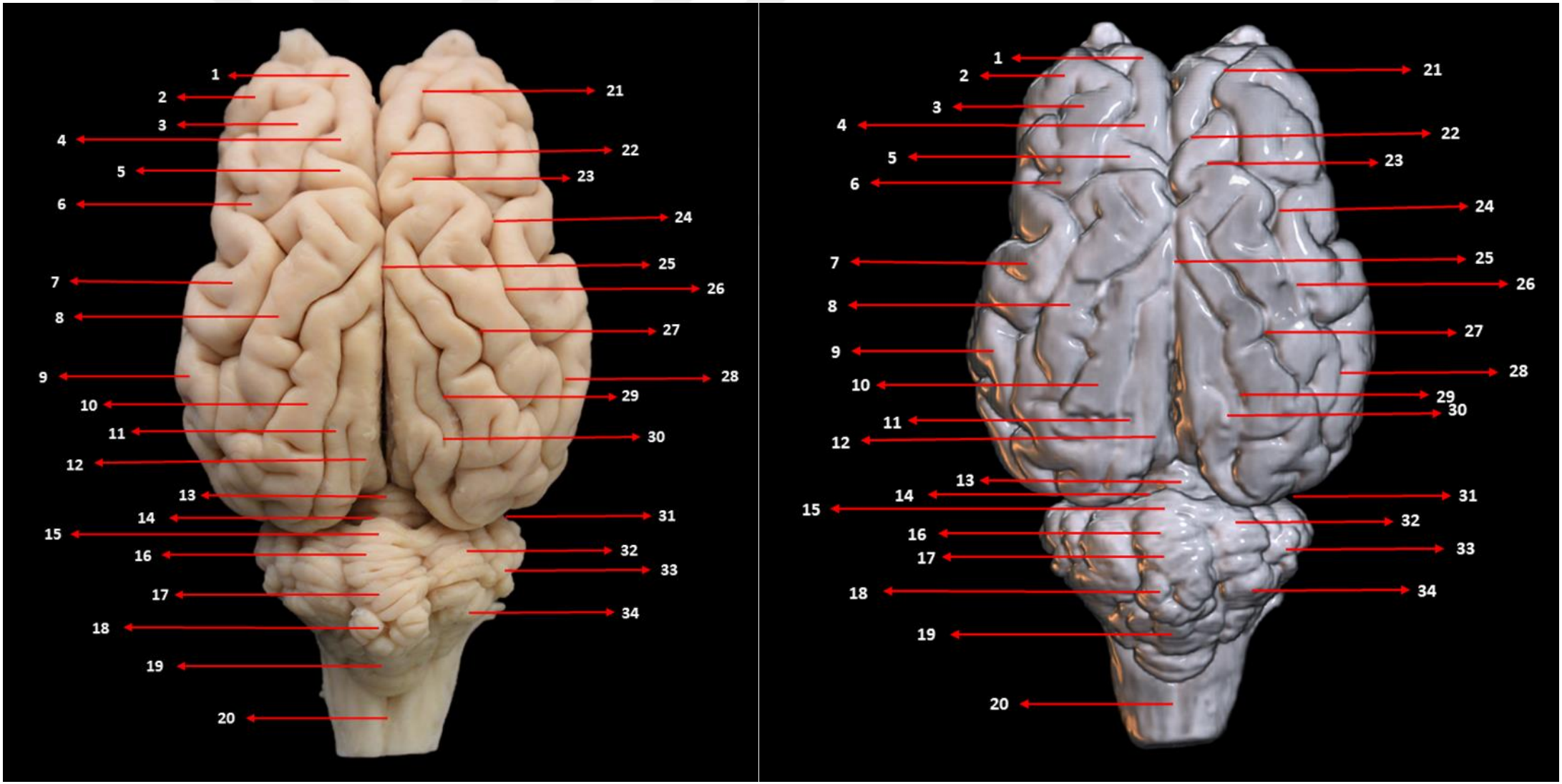
Şekil 3.1. E8 numaralı koyuna ait beynin rostral ucunda diğer beyinlere oranla daha fazla gözlenen daralma

Beyinler, koyun beyninin genel özelliği olan ince uzun bir görünüme sahip olmasına rağmen üç adet dişi beyninde hemispherium cerebri'nin kısa ve küt bir görünümde olduğu, yedi adet beyinde (5 dişi/2 erkek) temporal ve parietal lobların lateral'e doğru daha fazla genişleme yaptığı belirlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Koyun beyinlerinde temporal ve parietal lobların lateral'e doğru yapmış oldukları genişleme

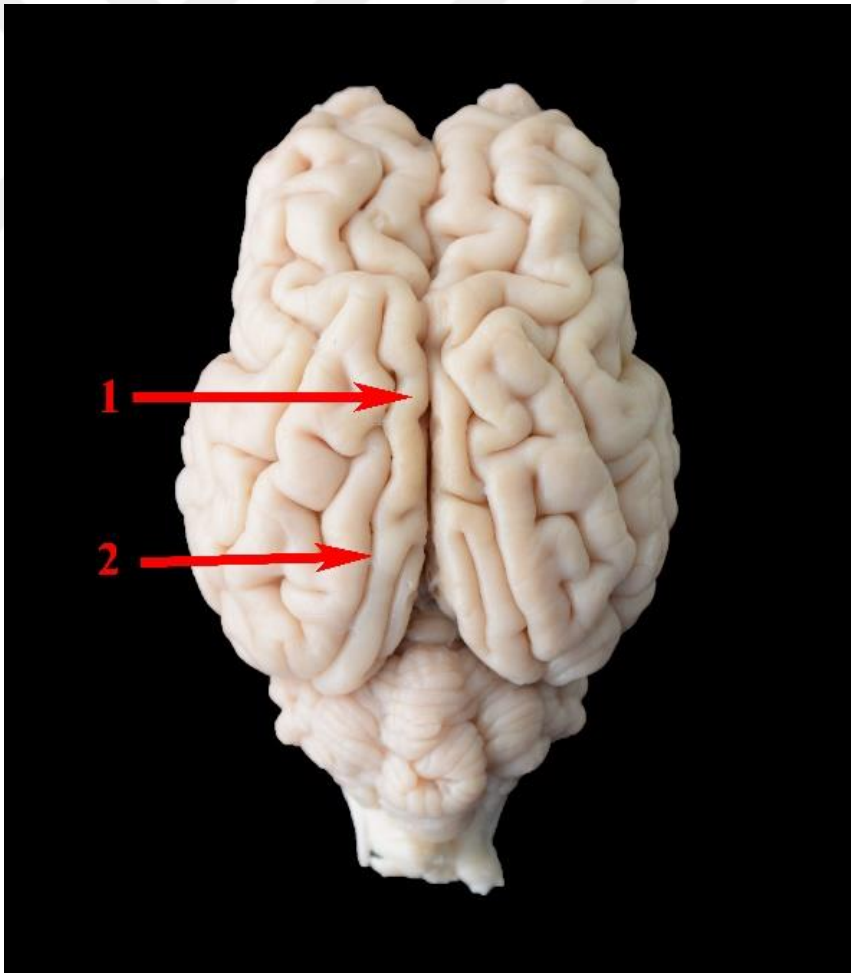
Facies convexa'dan bakıldığında çoğu beyinde ana hatlarıyla bilinen gyrus ve sulcus'ların mevcut olduğu ancak bu gyrus ve sulcus'ların değişkenlik gösterdiği belirlendi (Şekil 3.3). Dişi/erkek hatta sağ/sol hemispherium cerebri'deki gyrus ve sulcus'ların şekli ve derinliklerinin farklı olduğu görüldü. Hemispherium cerebri'lerin çok az bir kısmının cerebellum'u örttüğü gözlendi.



Şekil 3.3. Encephalon dorsal görünüm

1. Gyrus frontalis dorsalis (superior), 2. Gyrus frontalis ventralis (inferior), 3. Gyrus frontalis medius (middle), 4. Gyrus precruciatus (precentralis), 5. Gyrus postcruciatus (postcentralis), 6. Gyrus sigmoideus caudalis (posterior), 7. Gyrus ecyosylvius rostralis, 8. Gyrus suprasylvius, 9. Gyrus ecyosylvius caudalis, 10. Gyrus ectomarginalis (ectolateralis), 11. Gyrus marginalis (lateralis), 12. Gyrus endomarginalis (endolateralis), 13. Culmen, 14. Fissura prima, 15. Lobulus simplex, 16. Declive, 17. Folium vermis, 18. Tuber vermis, 19. Pyramis, 20. Sulcus medianus (dorsalis), 21. Sulcus coronalis, 22. Sulcus cruciatus (centralis), 23. Sulcus ansatus, 24. Sulcus suprasylvius rostralis, 25. Fissura longitudinalis cerebri, 26. Sulcus suprasylvius medius, 27. Sulcus ectomarginalis, 28. Sulcus suprasylvius caudalis, 29. Sulcus marginalis, 30. Sulcus endomarginalis, 31. Fissura transversa cerebri, 32. Lobulus ansiformis, 33. Paraflocculus, 34. Lobulus paramedianus

Çoğu beyinde sulcus marginalis'in fissura longitudinalis cerebri'de sonlandığı gözlenirken, altı adet beyinde (3 dişi/3 erkek) sonlanma noktasına yaklaştığında fissura longitudinalis cerebri'ye paralel seyredip rostral'de gyrus marginalis ve gyrus ectomarginalis'in birleşme noktasında sonlandığı gözlendi (Şekil 3.4). Aynı şekilde occipital lob'un parçası olan gyrus marginalis'in de bu sulcus'la beraber hemispherium cerebri'nin rostrocaudal uzunluğunun orta hattına kadar uzandığı gözlendi.

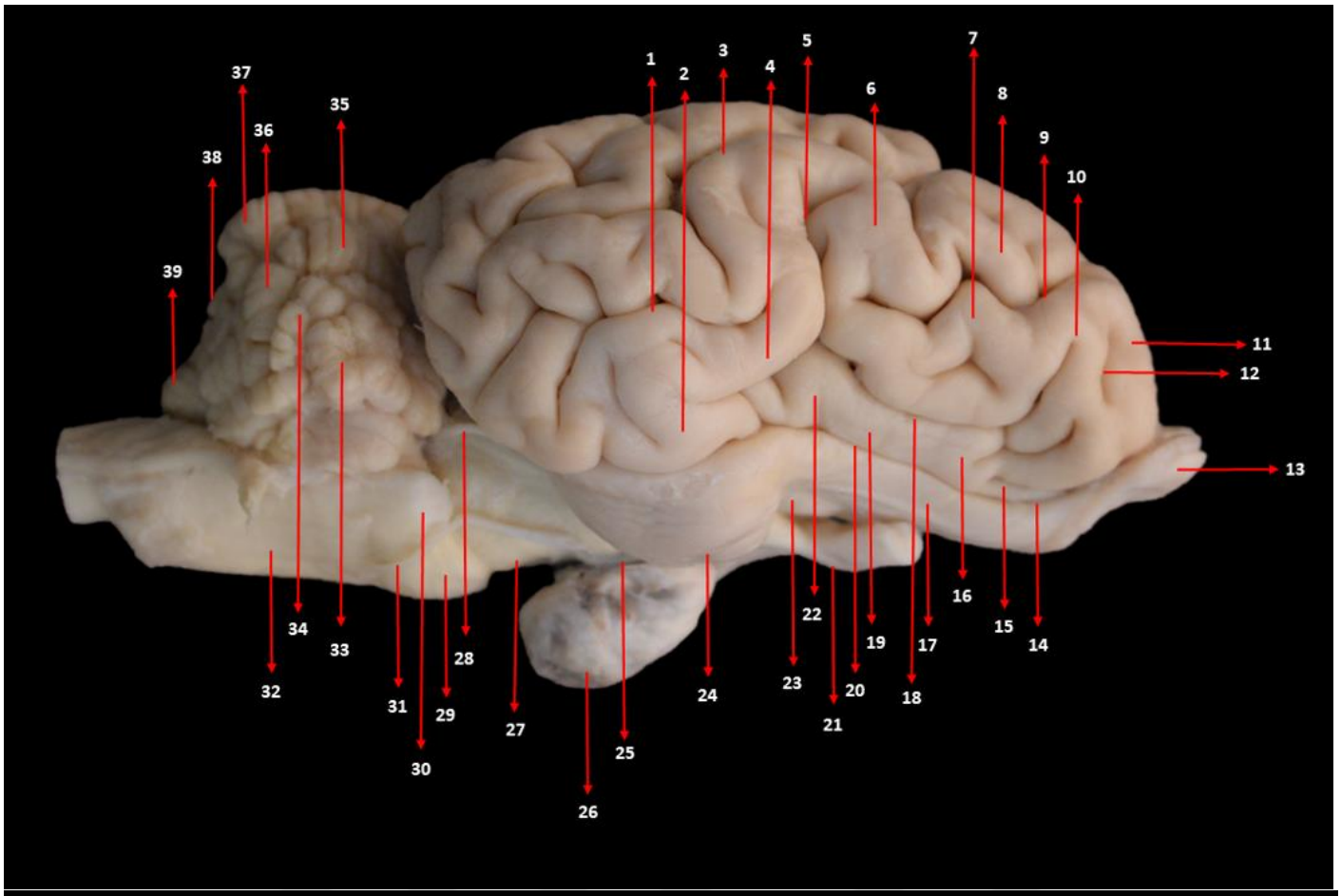


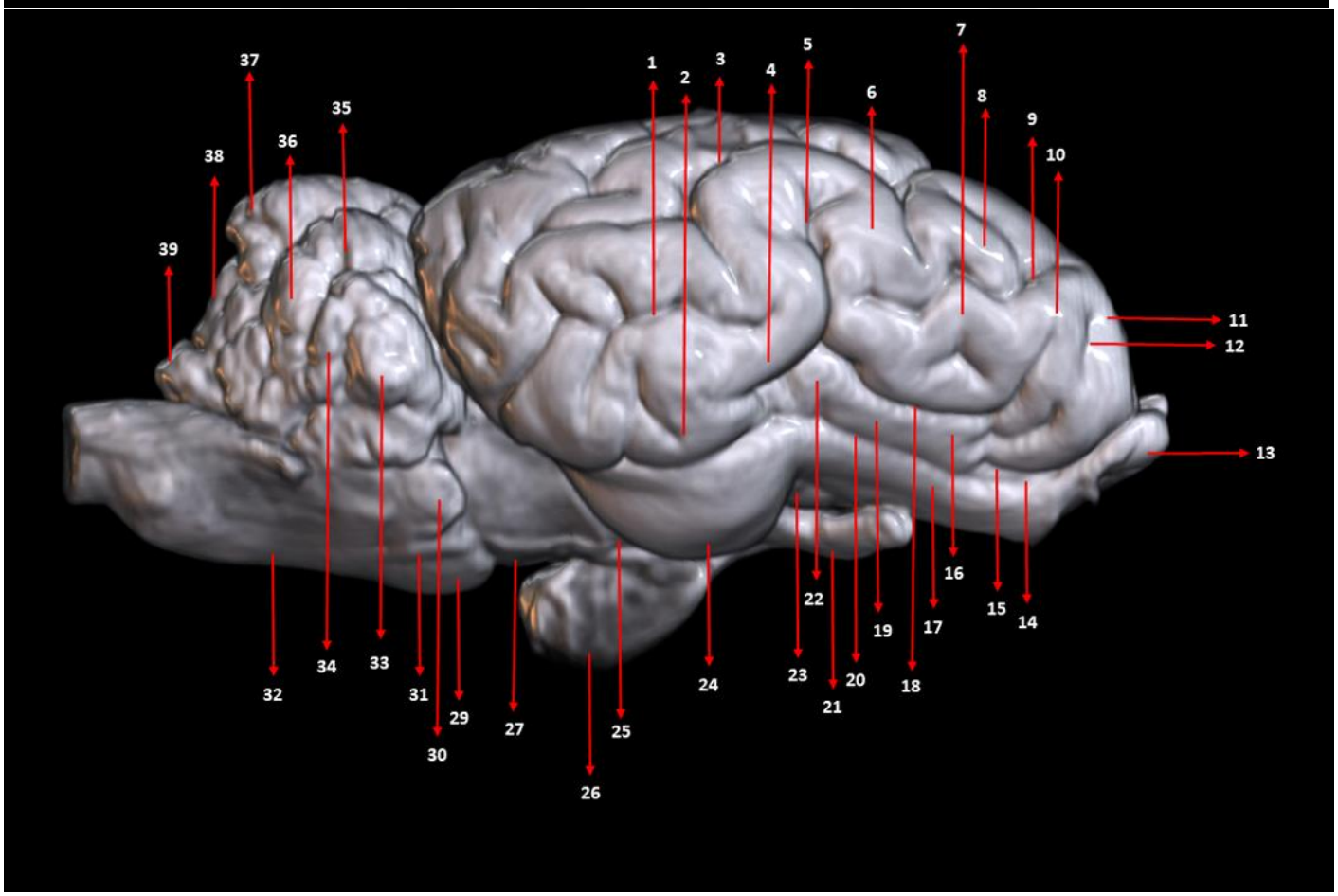
Şekil 3.4. D8 numaralı beyinde gyrus ve sulcus marginalis'in seyri; 1. Gyrus marginalis, 2. Sulcus marginalis

Sulcus ansatus'un rostral'de sulcus coronalis ile birleşerek sulcus cruciatus ile gyrus precruciatus ve gyrus postcruciatus'u çok iyi bir şekilde çevrelediği görüldü. Facies convexa'dan bakıldığında caudo-rostral seyreden gyrus'lar içinde en belirgin ve en büyük olanın gyrus suprasylvius olduğu gözlendi. Bu gyrus ile aynı ismi taşıyan sulcus suprasylvius'un üç kısmınında facies convexa'dan bakıldığında görüldüğü, lateral'den bakıldığında sadece sulcus suprasylvius medius'un görüldüğü tespit edildi. Ayrıca frontal ve occipital lob arasında seyreden oval bir şekle sahip ve en uzun oluklardan biri olduğu görüldü. Frontal ve parietal lob arasındaki sınırı oluşturan sulcus ansatus'un beyinlerin hepsinde çok belirgin olduğu, dört adet beyinde (3 dişi/1 erkek) derin bir oluk şeklinde lateral'e doğru genişleme yaptığı ve bu iki lob arasındaki sınırı daha keskin bir hale getirdiği belirlendi.

Cerebellum'da fissura prima'nın önünde kalan culmen'in çoğu beyinde dorsal'den bakıldığında küçük bir parçasının görüldüğü belirlendi. Vermis'in hemispherium cerebelli'lere oranla daha gelişmiş bir yapıda olduğu gözlendi.

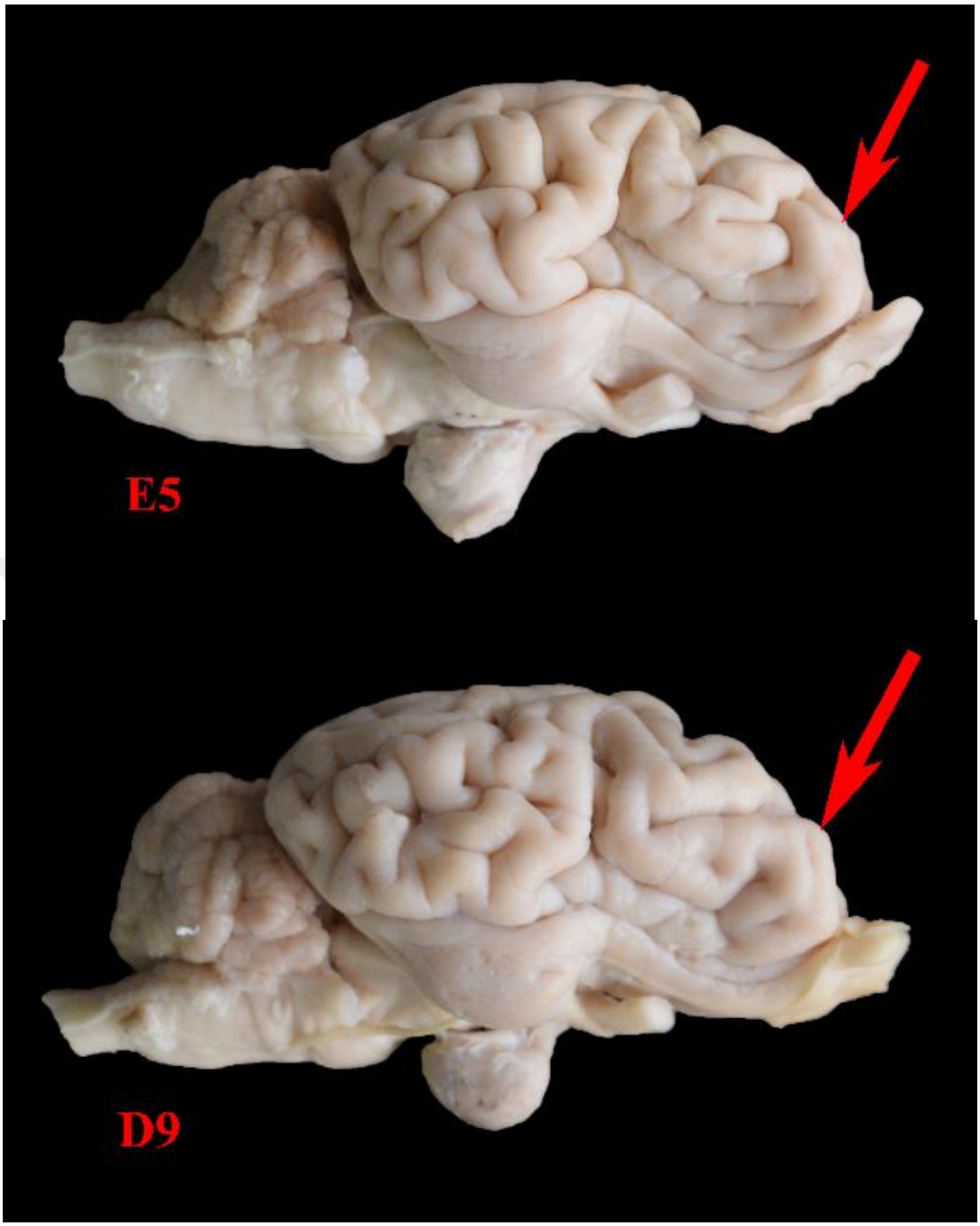
Lateral'den bakıldığında beyinlerin fasulye şeklinde olduğu ve rostral'den caudal'e doğru genişlediği tespit edildi (Şekil 3.5). Bütün beyinlerde lateral'de neopallium ile paleopallium'u birbirinden ayıran sulcus rhinalis'in çok belirgin olduğu gözlendi. Fissura sylvia'nın çoğu beyinde çok derin bir oluk şeklinde seyrettiği fakat beş adet beyinde (1 dişi/4 erkek) nispeten yüzlek bir oluk şeklini aldığı tespit edildi.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

Şekil 3.5. Encephalon lateral görünüm: 1. Sulcus ectosylavius caudalis, 2. Gyrus sylvius caudalis, 3. Sulcus suprasylvius medius, 4. Gyrus ectosylavius caudalis, 5. Fissura sylvia (lateral sulcus), 6. Gyrus ectosylavius rostralis, 7. Gyrus compositus rostralis, 8. Gyrus frontalis medius (middle), 9. Sulcus diagonalis, 10. Gyrus frontalis ventralis (inferior), 11. Gyrus orbitalis, 12. Sulcus orbitalis, 13. Bulbus olfactorius, 14. Gyrus olfactorius lateralis, 15. Sulcus presylvius, 16. Gyrus proreus, 17. Stria (Tractus) olfactorius lateralis, 18. Sulcus ectosylavius rostralis, 19. Gyrus sylvius rostralis, 20. Sulcus rhinalis, 21. Chiasma opticum, 22. Claustrocortex (insular cortex), 23. Periamygdaloid cortex, 24. Lobus piriformis, 25. Parahippocampal cortex, 26. Hypophysis (glandula pituitaria), 27. Crus cerebri, 28. N. trochlearis, 29. Pons, 30. N. trigeminus, 31. N.abducens, 32. Medulla oblongata, 33. Flocculus, 34. Paraflocculus, 35. Lobulus ansiformis, 36. Lobulus paramedianus, 37. Tuber vermis, 38. Pyramis, 39. Uvula

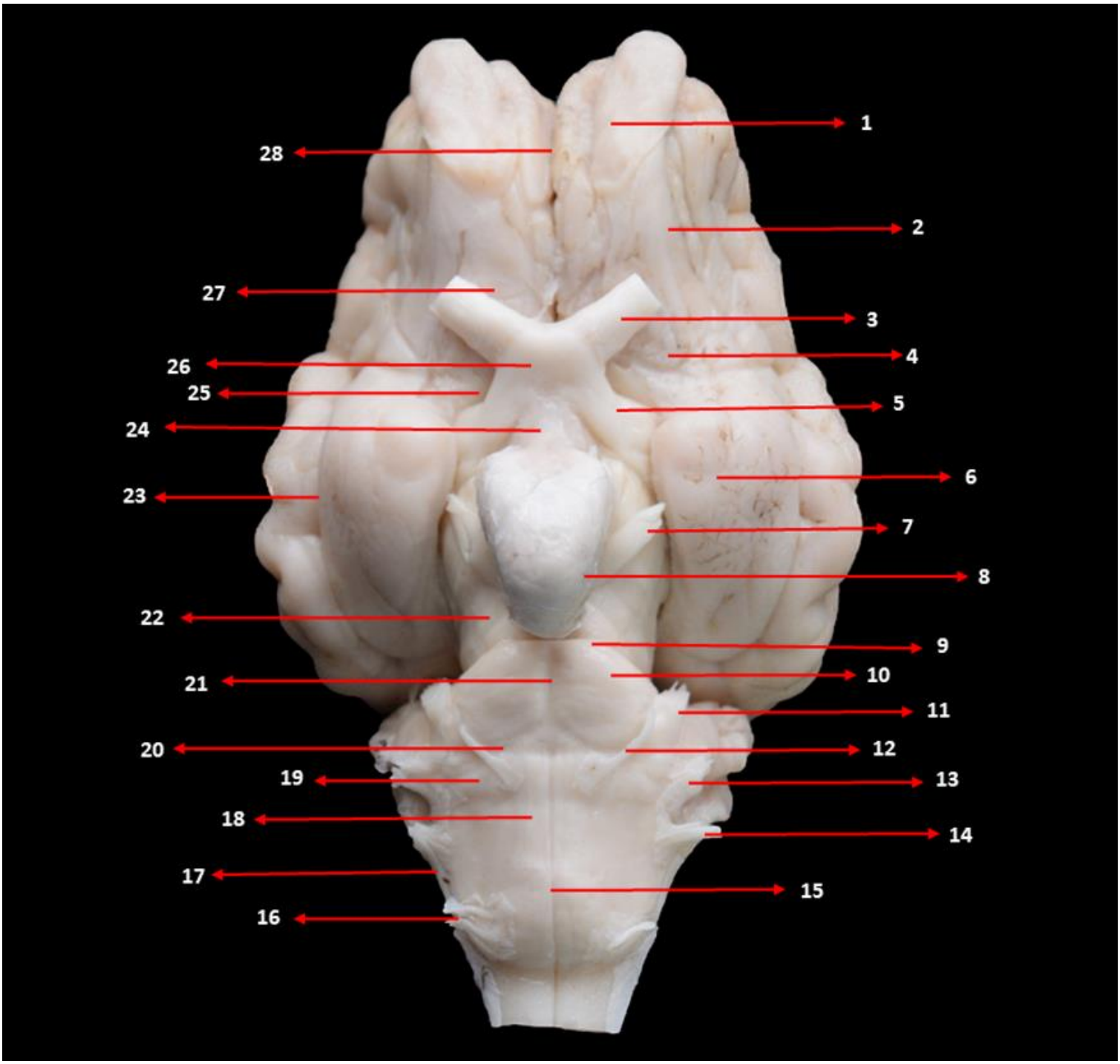
Sulcus ectosylavius rostralis'in sulcus rhinalis'e paralel seyrettiği ve frontal lob seviyesinde sonlandığı gözlendi. Gyrus sylvius rostralis ve gyrus sylvius caudalis arasında kalan insular cortex'in tüm beyinlerde belirgin olduğu ve yedi adet beyinde (3 dişi/4 erkek) insular cortex üzerinde fissura sylvia'nın devamı şeklinde yüzlek bir oluk bulunduğu tespit edildi. Gyrus proreus'un gyrus sylvius rostralis'ten bir oluk vasıtasıya net bir şekilde ayrıldığı belirlendi. Rostral'de sulcus presylvius'un belirgin olduğu, somatosensoriyel ve preforontal cortex'in önemli kısımlarının bulunduğu gyrus orbitalis ve gyrus frontalis ventralis'in iki adet beyinde lateral'e doğru genişleme yaptığı gözlendi (Şekil 3.6). Sulcus diagonalis'in bir kısım beyinde doğrudan fissura sylvia'ten orjin aldığı, bir kısmında ise fissura sylvia'nin rostral'inde onunla birleşmeyecek şekilde orijin aldığı belirlendi.



Şekil 3.6. Gyrus orbitalis ve gyrus frontalis ventralis'in lateral'e doğru yapmış olduğu genişleme

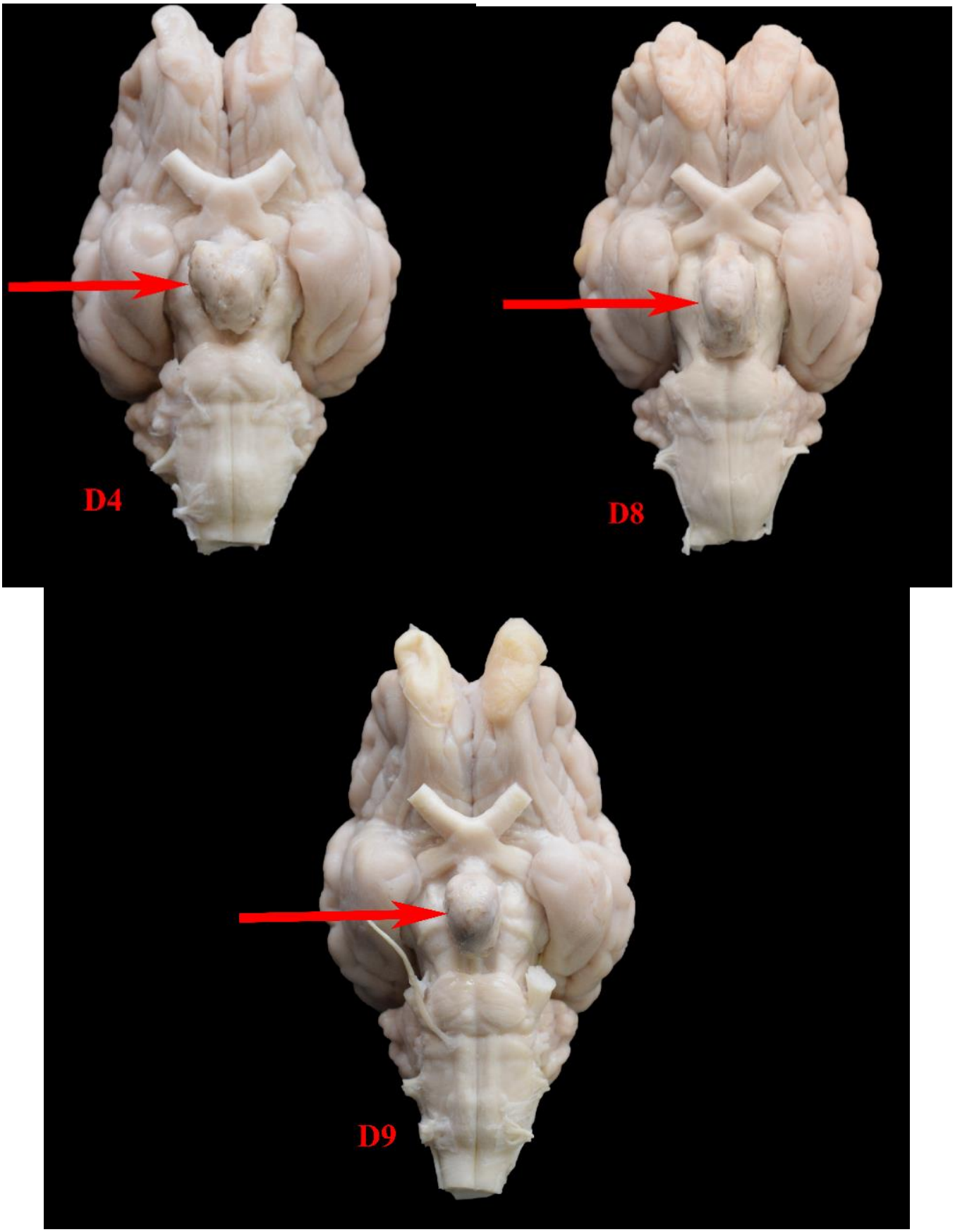
Facies basalis'ten bakıldığında koyun beyinlerinin oval bir görüntüye sahip olduğu görüldü (Şekil 3.7). Beş adet beynin (3 dişi/2 erkek) ise diğerlerine oranla daha uzun ince bir yapıya sahip olduğu belirlendi. Beyin sapının düz bir yapıda olduğu, medulla oblongata'nın basal yüzünde fissura mediana'nın belirgin olduğu, fakat çoğu beyinde sulcus lateralis ventralis'in belirgin olmadığı tespit edildi. Altı adet beyinde (2 dişi/4

erkek) bu iki oluk arasında kalan pyramis'in (medulla oblongata) çok belirgin olmadığı gözlendi.



Şekil 3.7. Encephalon ventral görünüm: 1. Bulbus olfactorius, 2. Tractus olfactorius lateralis, 3. N. opticus, 4. Substantia perforata rostralis, 5. Tractus opticus, 6. Lobus piriformis, 7. N. oculomotorius, 8. Hypophysis (glandula pituitaria), 9. Sulcus pontocruralis, 10. Pons, 11. N. trigeminus, 12. N. abducens, 13. N. facialis/N. vestibulocochlearis, 14. N. glossopharyngeus/N. vagus/N. accessorius, 15. Fissura mediana (ventralis), 16. N. hypoglossus, 17. N. accessorius (radices spinales), 18. Pyramis medulla oblongata, 19. Corpus trapezoideum, 20. Sulcus pontobulbaris, 21. Sulcus basilaris, 22. Crus cerebri, 23. Sulcus rhinalis, 24. Infundibulum, 25. Stria/gyrus diagonalis, 26. Chiasma opticum, 27. Trigonum olfactorium, 28. Fissura longitudinalis cerebri

Medulla oblongata ve pons arasındaki sınır olan sulcus pontobulbaris'in belirgin bir yapıda olduğu gözlendi. Fakat sekiz adet beyinde (4 dişi/4 erkek) sulcus basilaris'in caudal'e doğru seyrinde ikiye ayrıldığı, bu ayrımdan dolayı sulcus pontobulbaris ile ayrım noktası arasında bir üçgen bölgenin şekillendiği belirlendi. Basal yüzdeki en önemli oluşumlardan biri olan hypophysis'in şekil ve boyut açısından çok fazla varyasyona sahip olduğu tespit edildi. Bir kısım beyinde oval bir şekle sahipken, diğerlerinde ise dar uzun ve ince bir şekle sahip olduğu belirlendi. Dört adet beyinde (2 dişi/2 erkek) rostral ucunun geniş, caudal ucunun ise dar olduğu ve genel görünün olarak üçgen'i andırdığı görüldü (Şekil 3.8). Caudal ucu altı adet beyinde (2 dişi/4 erkek) crus cerebri'nin orta noktasında sonlanırken, altı adet beyinde (2 dişi/4 erkek) ise sulcus pontocruralis'e kadar uzandığı tespit edildi.



Şekil 3.8. Supine pozisyonunda hypophysis'in konumu

3.2. Morfometrik Bulgular

Koyun beyinlerinde dijital kumpas yardımıyla belirlenen parametrelerden elde edilen ölçüm değerlerinde, öncelikle cinsiyet açısından farklar incelendi. Daha sonra hemispherium cerebri ve lobus piriformis'ten elde edilen ölçüm değerleri aynı cinsiyette yön (sağ/sol) açısından değerlendirildi.

3.2.1. Cinsiyetler Arası Karşılaştırma

Beyinlerden elde edilen tüm ölçüm parametreleri cinsiyet açısından karşılaştırıldı. Elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalama, standart sapma (sd) ve p değerleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Morfometrik ölçüm sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

Parametreler (mm)	N	Erkek Ortalama±sd	Dişi Ortalama±sd	p
EA	18	130.92 ± 6.72	129.92 ± 10.53	0.813¥
EU	18	102.45 ± 4.59	96.44 ± 2.41	0.002€*
EG	18	62.16 ± 2.46	61.52 ± 1.93	0.548¥
EY	18	51.88 ± 2.67	53.95 ± 1.92	0.078¥
HCUSağ	18	73.31 ± 2.48	70.25 ± 3.63	0.058€
HCYSağ	18	43.30 ± 2.10	42.98 ± 1.84	0.733¥
HCUSol	18	74.23 ± 2.45	70.87 ± 3.78	0.047€*
HCYSol	18	42.56 ± 1.92	43.08 ± 1.32	0.520¥
CU	18	37.32 ± 2.17	31.43 ± 3.63	0.001¥*
CG	18	39.50 ± 1.40	36.96 ± 1.52	0.002¥*
PRC	18	11.81 ± 0.69	11.36 ± 1.05	0.304¥
PLL	18	25.43 ± 1.38	21.91 ± 1.29	0.001¥*
MOU	18	25.36 ± 2.57	22.13 ± 1.03	0.003¥*
MOG	18	24.90 ± 1.77	22.58 ± 1.48	0.008¥*
GPU	18	16.93 ± 2.60	16.14 ± 1.54	0.447¥
GPG	18	12.78 ± 1.75	12.81 ± 1.87	0.974¥
GPY	18	11.75 ± 1.64	12.08 ± 1.63	0.679¥
LPUSağ	18	27.87 ± 0.82	27.50 ± 2.40	0.667¥
LPGSağ	18	15.47 ± 1.46	15.90 ± 1.32	0.521¥
LPUSol	18	27.78 ± 1.58	27.65 ± 2.41	0.965€
LPGSol	18	15.75 ± 1.48	16.11 ± 0.73	0.533¥

*p<0.05; ¥ Bağımsız iki Grup T testi (Student's t test); € Mann Whitney-U test.
EA: Encephalon ağırlığı; EU: Encephalon uzunluğu; EG: Encephalon genişliği; EY: Encephalon yüksekliği; HCUSağ: Sağ hemispherium cerebri uzunluğu; HCYSağ: Sağ hemispherium cerebri yüksekliği; HCUSol: Sol hemispherium cerebri uzunluğu; HCYSol: Sol hemispherium cerebri yüksekliği; CU: Cerebellum uzunluğu; CG: Cerebellum genişliği; PRC: Pons rostra-caudal uzunluğu; PLL: Pon lateral-lateral uzunluğu; MOU: Medulla oblongata uzunluğu; MOG: Medulla oblongata genişliği; GPU: Glandula pituitaria uzunluğu; GPG: Glandula pituitaria genişliği; GPY: Glandula pituitaria yüksekliği; LPUSağ: Sağ lobus piriformis uzunluğu; LPGSağ: Sağ lobus piriformis genişliği; LPUSol: Sol lobus piriformis uzunluğu; LPGSol: Sol lobus piriformis genişliği.

Elde edilen sonuçlara göre erkeklerde beynin dişilere göre uzun olduğu belirlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde sol hemispherium cerebri'nin erkeklerde uzun olduğu görüldü ($p<0.05$). Beyin uzunluğu, genişliği ve yüksekliğine cinsiyet açısından bakıldığında en büyük istatistiki farkın ($p<0.05$) beynin uzunluğunda olduğu gözlendi.

Cerebellum'dan elde edilen ortalama değerler, cinsiyet açısından karşılaştırıldığında cerebellum'un uzunluk ve genişliğinde istatistiki önem tespit edildi. Erkeklerde cerebellum'un uzun ve geniş olduğu belirlendi ($p<0.05$). Pons'ta iki pedinculus cerebellaris medius'lar seviyesinden elde edilen ölçüm değerlerinde (PLL) istatistiki önem taşıyan fark tespit edildi. Ayrıca medulla oblongata genişliği ve uzunluğunun dişi ve erkekler arasında istatistiki açıdan önem taşıdığı tespit edildi. Erkeklerde medulla oblongata'nın uzun ve geniş olduğu belirlendi ($p<0.05$). Rhombencephalon'da yapılan altı farklı ölçümden sadece pons'un rostra-caudal uzunluğunda istatistiki fark gözlenmedi ($p>0.05$). İncelenen diğer parametrelerin erkek ve dişi beyinlerinde cinsiyet karşılaştırmasında istatistiki açıdan önem taşıdığı saptandı.

3.2.2. Yönler Arası Karşılaştırma

Beyinlerde dijital kumpas yardımı ile elde edilen ölçümlerde hemispherium cerebri ve lobus piriformis'ten elde edilen sonuçlar yön (sağ/sol) açısından karşılaştırıldı. Elde edilen ölçüm sonuçları Tablo 3.2'de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Erkek beyinlerinde hemispherium cerebri ve lobus piriformis'in ortalama değerlerinin yönler arası karşılaştırılması

Parametreler (mm)	Yön	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p
HCU	Sağ	9	73.31	2.48	0.005^{t}*
	Sol	9	74.23	2.45	
HCY	Sağ	9	43.31	2.10	0.019^{t}*
	Sol	9	42.56	1.92	
LPU	Sağ	9	27.87	0.82	0.840^{t}
	Sol	9	27.78	1.58	
LPG	Sağ	9	15.47	1.46	0.183^{t}
	Sol	9	15.76	1.48	

*p<0,05; ^{t}Paired t Test.
HCU: Hemispherium cerebri uzunluğu; HCY: Hemispherium cerebri yüksekliği; LPU: Lobus piriformis uzunluğu; LPG: Lobus piriformis genişliği.

Erkek koyun beyinlerinde yön açısından hemispherium cerebri uzunluğu ve yüksekliğinde istatistiki fark tespit edildi. Erkek koyun beyinlerinde sol hemispherium cerebri'nin uzun, sağ hemispherium cerebri'nin ise yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 3.3. Dişi beyinlerinde hemispherium cerebri ve lobus piriformis'in ortalama değerlerinin yönler arası karşılaştırılması

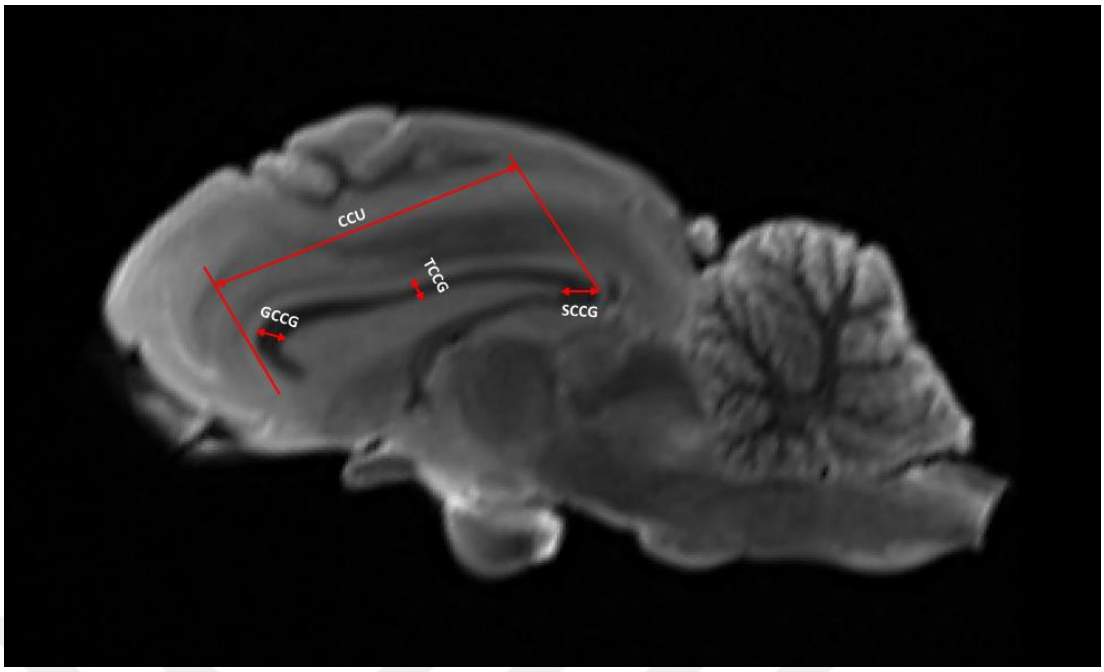
Ölçüm Parametreleri (mm)	Yön	N	Ortalama Değer	Standart Sapma	p
HCU	Sağ	9	70.25	3.63	0,015§*
	Sol	9	70.87	3.78	
HCY	Sağ	9	42.98	1.84	0.725 t
	Sol	9	43.08	1.32	
LPU	Sağ	9	27.50	2.40	0,593§
	Sol	9	27.65	2.41	
LPG	Sağ	9	15.90	1.32	0.446 t
	Sol	9	16.11	0.73	

*p<0,05; t Paired t Test; § Wilcoxon Test.
HCU: Hemispherium cerebri uzunluğu; HCY: Hemispherium cerebri yüksekliği; LPU: Lobus piriformis uzunluğu; LPG: Lobus piriformis genişliği.

Dişi koyun beyinlerinde beyinlerinde yön açısından hemispherium cerebri uzunluğunda istatistiki fark tespit edildi. Dişilerde sol hemispherium cerebri'nin uzun olduğu gözlendi ($p<0.05$). Elde edilen diğer morfometrik ölçüm değerlerinin yönler arasındaki karşılaştırmasında, istatistiki açıdan önem taşıyan bir fark tespit edilmedi (Tablo 3.3).

3.2.3. Corpus Callosum'un Cinsiyetler Arası Karşılaştırması

Median hatta elde edilen sagittal MR görüntülerinde corpus callosum'da yapılan morfometrik ölçümler Şekil 3.9'da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Sagittal MR görüntüsünde corpus callosum'da gerçekleştirilen morfometrik ölçümler (Corpus pineale düzeyi).
CCU: Corpus callosum uzunluğu; GCCG: Genu corporis callosi genişliği; TCG: Truncus corporis callosi genişliği; SCCG: Splenium corporis callosi genişliği

MR görüntüleri kullanılarak corpus callosum'da yapılan morfometrik ölçüm sonuçları Tablo 3.4'te sunulmuştur.

Tablo 3.4. Corpus callosum ölçüm sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

		Erkek	Dişi	
Parametreler	**N**	**Ortalama±sd**	**Ortalama±sd**	**p**
CCU (mm)	18	35.61 ± 1.55	34.14 ± 1.44	0.054¥
CCYA (mm^2)	18	95.78 ± 11.08	103.48 ± 10.99	0.158¥
GCCG (mm)	18	3.51 ± 0.39	3.61 ± 0.37	0.605¥
TCCG (mm)	18	1.30 ± 0.20	1.34 ± 0.11	0.565¥
SCCG (mm)	18	3.75 ± 0.50	3.44 ± 0.26	0.120¥

*p<0.05; ¥ Bağımsız iki Grup T testi (Student's t test)
CCU: Corpus callosum uzunluğu ; CCYA: Corpus callosum yüzey alanı; GCCG: Genu corporis callosi genişliği; TCCG: Truncus corporis callosi genişliği; SCCG: Splenium corporis callosi genişliği

Erkek koyun beyinlerinde corpus callosum'un uzun olduğu fakat yüzey alanının ise dişilerde geniş olduğu belirlendi. Splenium corporis callosi'nin erkeklerde, genu corporis callosi'nin ise dişilerde geniş olduğu tespit edildi. Corpus callosum'dan

elde edilen morfometrik ölçüm sonuçlarının cinsiyetler açısından istatistiki bir fark oluşturmadığı gözlendi ($p>0.05$).

Dişi ve erkek koyunlarda tam median hatta corpus callosum'un kesit yüzeyi ile beyin ağırlıkları ve hacimleri arasındaki ilişki pearson korelasyonu ile incelendi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Cinsiyete göre corpus callosum'un yüzey alanı ile beyin ağırlık ve hacmi değişkenleri arasındaki ilişki

	N=9		**Yüzey Alanı (mm^2)**
Erkek	Ağırlık (g)	r	0.234
		p	0.544
	Hacim (mm^3)	r	0.376
		p	0.319
Dişi	Ağırlık (g)	r	-0.121
		p	0.756
	Hacim (mm^3)	r	-0.102
		p	0.794

MRG ile elde edilen corpus callosum'un kesit yüzeyi ile beynin ağırlığı ve hacmi arasında bir ilişki gözlenmedi. Yüzey alanı ile beyin ağırlık ve hacmi arasındaki oransal ilişki Tablo 3.6'da sunuldu.

Tablo 3.6. Cinsiyet ile yüzey alanı-ağırlık (Y/A) ve yüzey alanı-hacim (Y/H) değişkenlerinin karşılaştırması

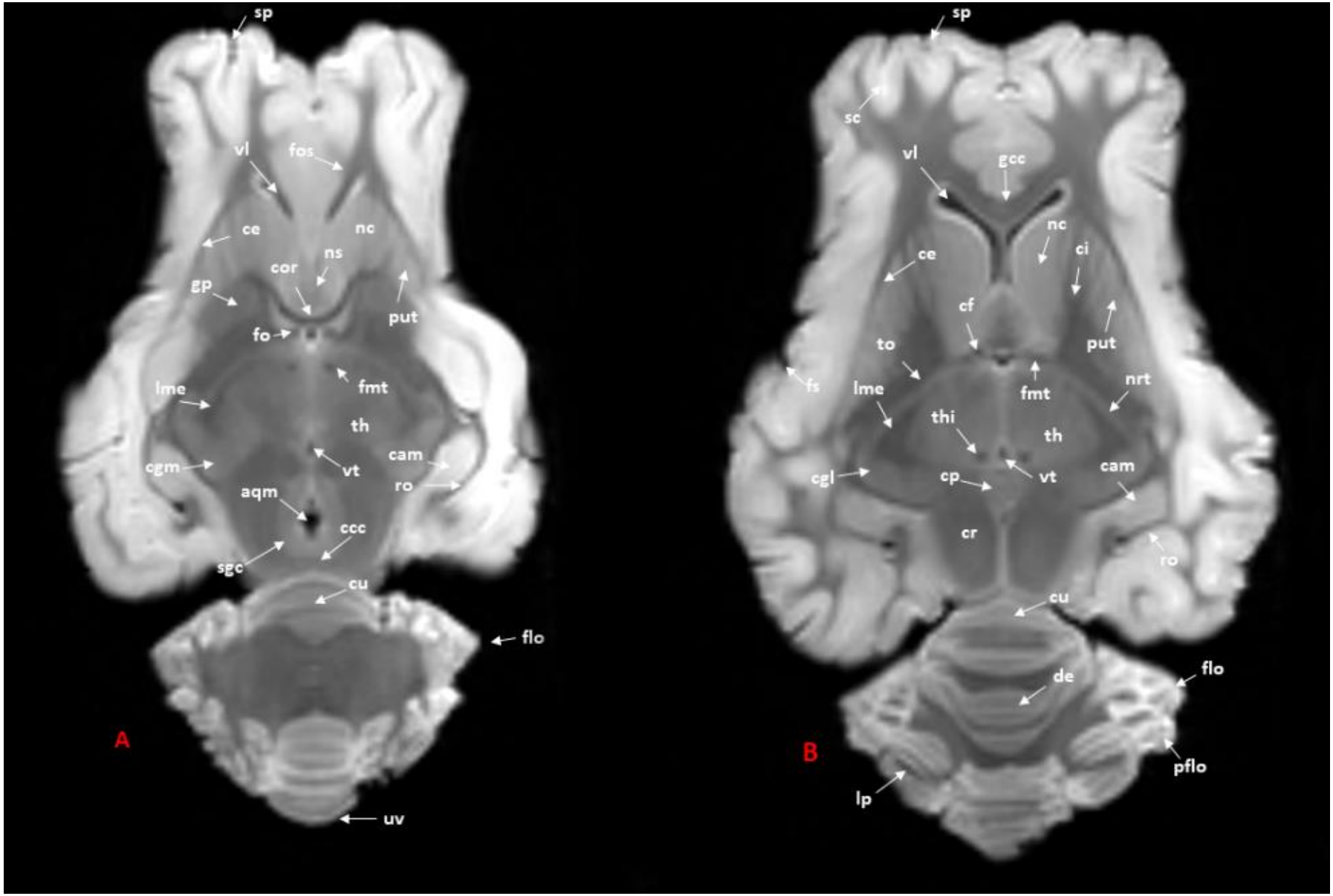
	N	Erkek Ortalama±sd	Dişi Ortalama±sd	p
Y/A	9	0.7325±0.08572	0.8019±0.11156	0.158¥
Y/H	9	0.000798±0.000096	0.000904±0.000121	0.056¥

*p<0.05
¥ Bağımsız iki Grup T testi(Student's t test)
€ Mann Whitney-U test

Cinsiyetler arasında corpus callosum'un kesit yüzey alanının beynin ağırlığı ve hacmine olan oranı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Ancak yüzey alanı ile hacim arasındaki oranın insanlar ve diğer memelilerde yapılan araştırmalarda bu parametrede sıklıkla karşılaşılan farka çok yakın olduğu gözlendi ($p=0.056$).

3.3. Kesitsel Anatomi

Kesit görüntülerinde NIfTI formatındaki görüntülerin çakıştırma esnasında ITK-SNAP tarafından oluşturulan vektörel formatı kullanılmıştır. MRG sonucu koyun beyninde dorsal'den elde edilen axial (horizontal) görüntüler Şekil 3.10'da sunuldu.

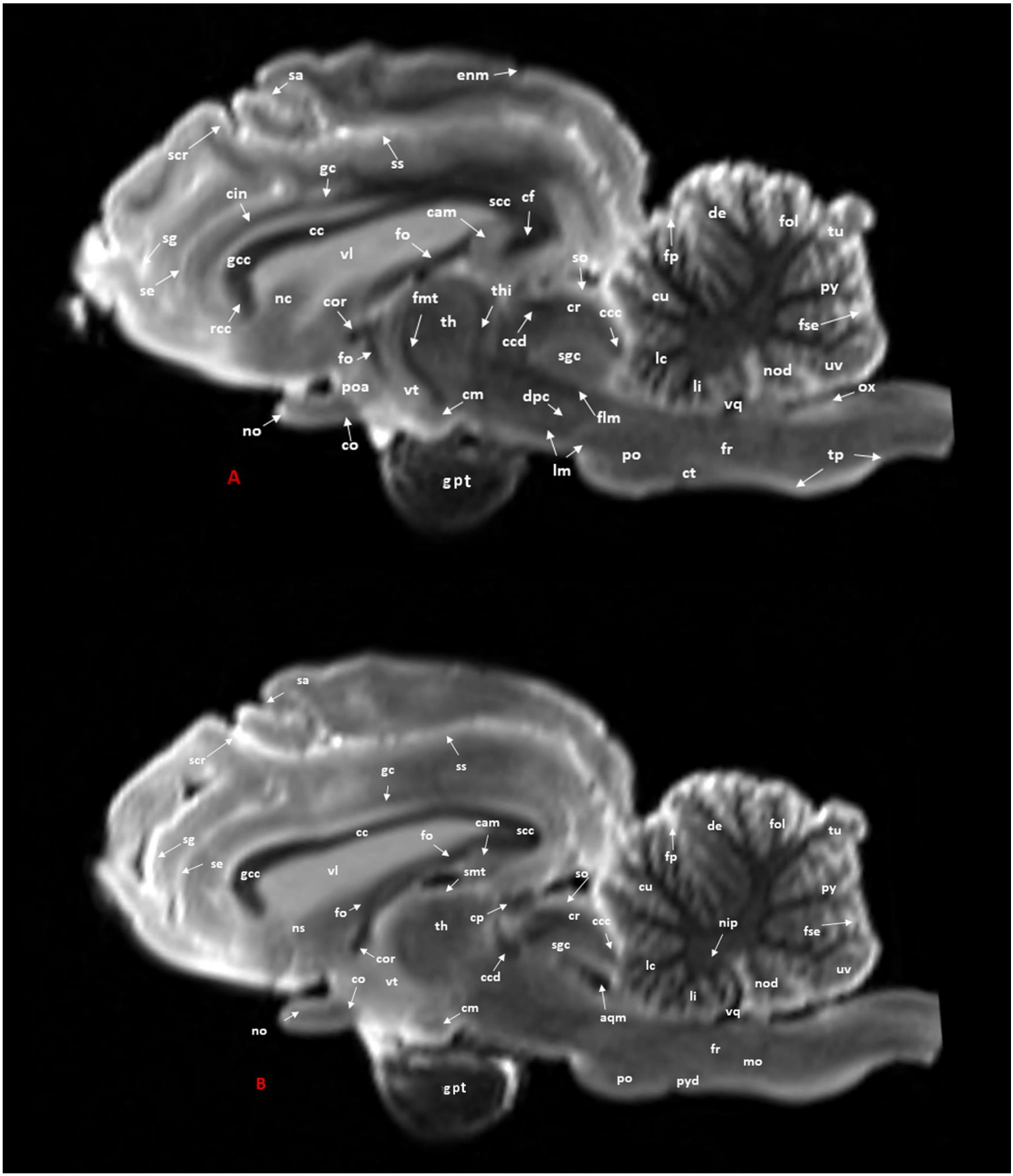


Şekil 3.10. Koyun beynine ait axial (horizontal) kesit

A: Commissura rostralis düzeyi; B: Corpus pineale düzeyi; aqm: aqueductus mesencephali; cam: cornu ammonis; ccc: commissura colliculi caudalis; ce: capsula externa; cf: columna fornisic; cgl: corpus geniculatum laterale; cgm: corpus geniculatum mediale; ci: capsula interna; cor: commissura rostralis; cp: corpus pineale; cr: colliculus rostralis; cu: culmen; de: declive; flo: flocculus; fmt: fasciculus mammilo-thalamicus; fo: fornix; fos: fibrae olfactorii septales; fs: fissura sylvia; gcc: genu corporis callosi; gp: globus pallidus; lme: lamina medullaris externa; lp: lobulus paramedianus; nc: nucleus caudatus; nrt: nucleus reticularis thalami; ns: nuclei septales; pflo: paraflocculus; put: putamen; ro: radiatio optica; sc: sulcus coronalis; sgc: substantia grisea centralis; sp: sulcus presylvius; thi: tractus habenulo-interpeduncularis; to: tractus opticus; uv: uvula; vl: ventriculus lateralis; vt: ventriculus tertius;

Kesit görüntülerinde beynin dış kısmında bulunan substantia grisea'nın hiperintens, substantia alba'nın ise hipointens olduğu gözlendi. Axial kesitlerde beynin kesit yüzünde bulunan tractus habenulo-interpeduncularis, fasciculus mammilo-thalamicus, commissura rostralis gibi küçük yapıların net bir şekilde ayrımının yapılabildiği tespit edildi. Aynı şekilde hemispherium cerebri'de bulunan sulci ve gyri ile cerebellum'un loblanması net bir şekilde gözlendi. Corpus striatum'un oluşturan nucleus caudatus, globus pallidus, capsula interna ve capsula externa'nın ayrımı net bir şekilde yapıldı. Lamina medullaris externa'nın lateral'de corpus geniculatum laterale, medial'de ise thalamus ile olan sınırı açık bir şekilde gözlendi.

MRG sonucu koyun beyninde median hatta ait sagittal görüntü Şekil 3.11'de sunuldu.

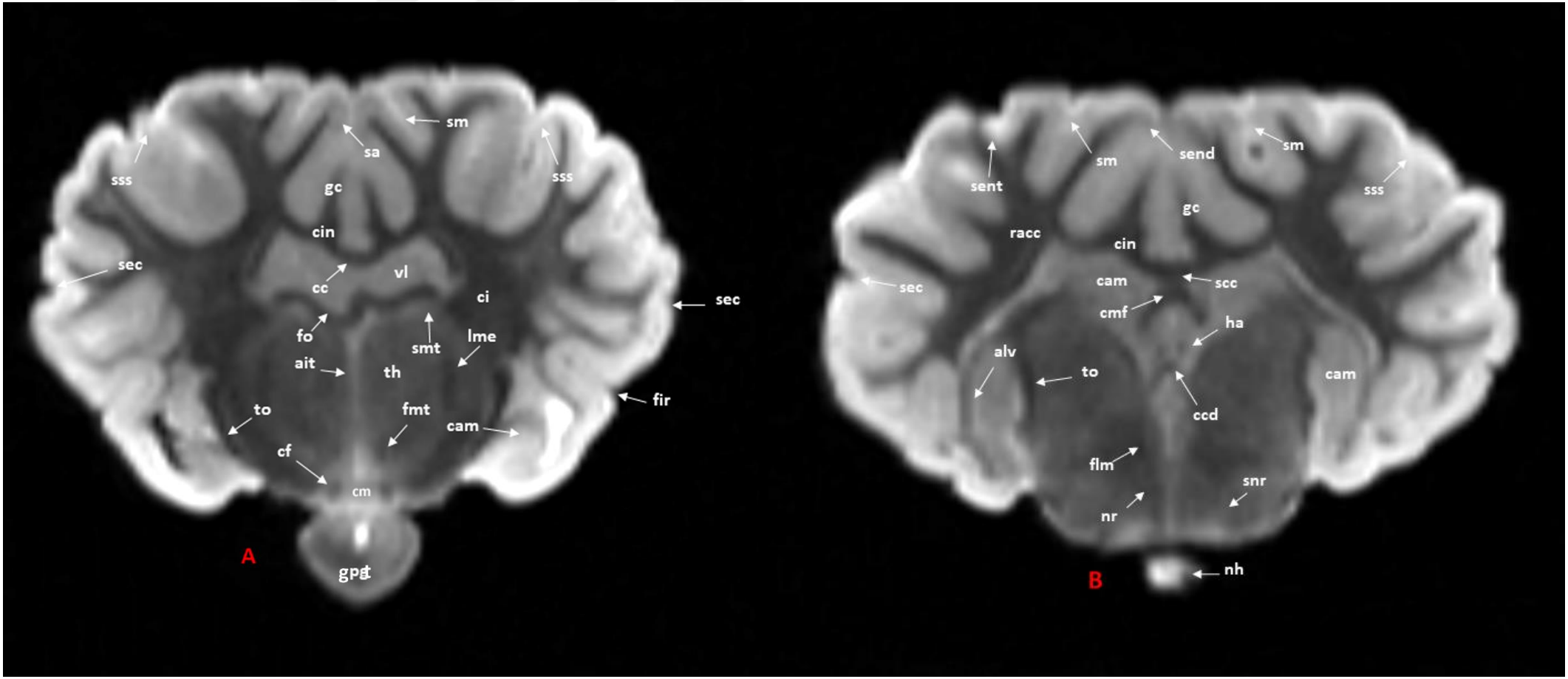


Şekil 3.11. Koyun beynine ait sagittal kesit.

A: Tractus habenulo-interpeduncularis düzeyi; B: Corpus pineale düzeyi; aqm: aqueductus mesencephali; cam: cornu ammonis; cc: corpus callosum; ccc: commissura colliculi caudalis; ccd: commissura caudalis; cf: commissura fornicis; cin: cingulum; cm: corpus mammillare; co: chiasma opticum; cor: commissura rostralis; cp: corpus pineale; cr: colliculus rostralis; ct: corpus trapezoideum; cu: culmen; de: declive; dpc: decussatio pedunculorum cerebellarium rostralium; enm: sulcus endomarginalis; flm: fasciculus longitudinalis medialis; fmt: fasciculus mammilo-thalamicus; fo: fornix; fol: folium vermis; fp: fissura prima; fr: formatio reticularis (reticular formation) ; fse: fissura secunda; gc: gyrus cinguli; gcc: genu of the corpus callosum; gpt: glandula pituitaria lc: lobulus centralis; li: lingua vermis; lm: lemniscus medialis; mo: medulla oblongata; nc: nucleus caudatus; nc: nucleus caudatus; no: nervus opticus; nod: nodulus; ns: nuclei septales; ox: obex; po: pons; poa: preoptic area; py: pyramis; pyd: pyramidal tract; rcc: rostrum corporis callosi; sa: sulcus ansatus; scc: splenium corporis callosi; scr: sulcus cruciatus; se: sulcus endogenualis; sg: sulcus genualis; sgc: substantia grisea centralis; smt: stria medullaris thalami; so: stratum opticum; ss: sulcus splenialis; thi: tractus habenulo-interpeduncularis; tp: tractus pyramidalis; tu: tuber vermis; uv: uvula; vl: ventriculus lateralis; vq: ventriculus quartus; vt: ventriculus tertius

Tractus habenulo-interpeduncularis düzeyinde elde edilen sagittal kesit görüntüde fasciculus longitudinalis medialis, fasciculus mammilo-thalamicus, commissura caudalis ve commissura rostralis gibi yapılar net bir şekilde görüldü. Sagittal kesitlerde de hemispherium cerebri'lerin cerebellum'u çok fazla örtmediği belirlendi. Hemispherium cerebri'nin facies medialis'inde bulunun sulcus genualis, sulcus endogenualis, sulcus splenialis, gyrus cinguli gibi sulci ve gyri sınırları açık bir şekilde gözlendi. Aqueductus mesencephali'yi çevreleyen substantia grisea centralis, colliculus rostralis'e göre daha hiperintens gözlendi ve ayrımı net bir şekilde yapıldı. Culmen ve declive'nin ayrımını yapan fissura prima bu iki yapıya oranla daha hiperintens gözlendi. Aynı şekilde fissura secunda'nın komşu yapılarına oranla daha hiperintens olduğu belirlendi. Corpus pineale düzeyinde sagittal görüntü incelendiğinde ise aqueductus mesencephali'nin substantia grisea centralis'e göre hipointens olduğu gözlendi ve ayrımı net yapıldı.

MRG sonucu koyun beyninden elde edilen koronal (transversal) görüntüler ile sulcus ansatus ve glandula pituitaria seviyesinde elde edilen görüntülerde bulunan anatomik oluşumlar Şekil 3.12'de sunuldu.



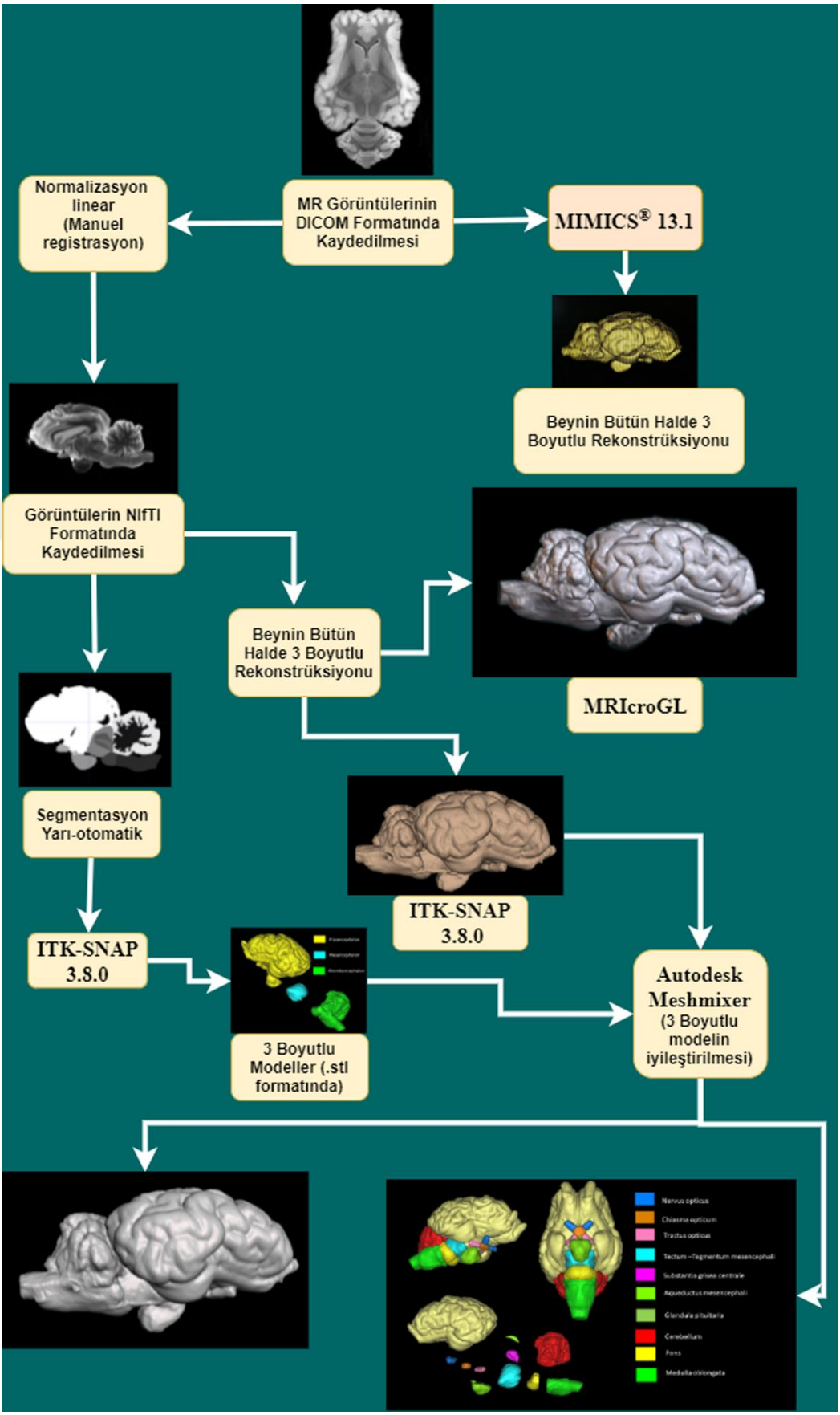
Şekil 3.12. Koyun beynine ait koronal (transversal) kesit

A: Glandula pituitaria düzeyi; B: Commissura caudalis düzeyi; ait: adhaesio interthalamica; alv: alveus; cam: cornu ammonis; cc: corpus callosum; ccd: commissura caudalis; cf: columna fornisic; ci: capsula interna; cin: cingulum; cm: corpus mammillare; cmf: commissura fornicis; flm: fasciculus longitudinalis medialis; fir: fissura rhinalis; fmt: fasciculus mammilo-thalamicus; fo: fornix; gc: gyrus cinguli; gpt: glandula pituitaria; ha: habenula; lme: lamina medullaris externa; nh: neurohypophysis; nr: nucleus ruber; racc: radiatio corporis callosi; sa: sulcus ansatus; scc: splenium corporis callosi; sec: sulcus ectosylvius; send: sulcus endomarginalis; sent: sulcus ectomarginalis; sm: sulcus marginalis; smt: stria medullaris thalami; snr: substantia nigra; sss: sulcus suprasylvius; to: tractus opticus; vl: ventriculus lateralis

Glandula pituitaria ve commissura caudalis düzeyindeki koronal kesit görüntüleri incelendiğinde, adhaesio interthalamica'nın thalamus'a oranla hiperintens görüntü verdiği belirlendi. Sagittal kesitte corpus callosum'un hemen dorsal'inde gözlenen cingulum ve gyrus cinguli, koronal kesitlerde hipointens gözlendi. Hipointens özellikte görüntü veren splenium corporis callosi'nin her iki yanında bulunan cornu ammonis'ten hiperintens özellikte görüntü elde edildi. Aynı şekilde glandula pituitaria'in caudal ucunun büyük bir kısmını oluşturan neurohypophysis hiperintens görüntülendi. Hemispherium cerebri'de bulunan sulcus ansatus, sulcus endomarginalis, sulcus marginalis, sulcus ectomarginalis, sulcus suprasylvius ve sulcus ectosylvius'un ayrımı net bir şekilde yapıldı. Sagittal görüntüde net bir şekilde gözlenen fasciculus longitudinalis medialis'in küçük bir kısmı commissura caudalis düzeyinde elde edilen kesitte de gözlendi.

3.4. Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon

Koyun beyninden elde edilen MR görüntüleri kullanılarak öncelikle beynin bütün halde üç boyutlu rekonstrüksiyonu gerçekleştirildi. Bu aşama MIMICS, ITK-sanp ve MRIcroGL programlarında gerçekleştirildi. MIMICS programında DICOM formatında görüntüler kullanılırken diğer programlarda NIfTI formatındaki görüntüler kullanılarak üç boyutlu rekonstrüksiyon gerçekleştirildi. MR görüntüleri kullanılarak koyun beyninin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna ait akış diagramı Şekil 3.13'te verilmiştir.



Şekil 3.13. Koyun beyninin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna ait akış diagramı. Diagram draw io (https://app.diagrams.net/) uygulamasında oluşturulmuştur.

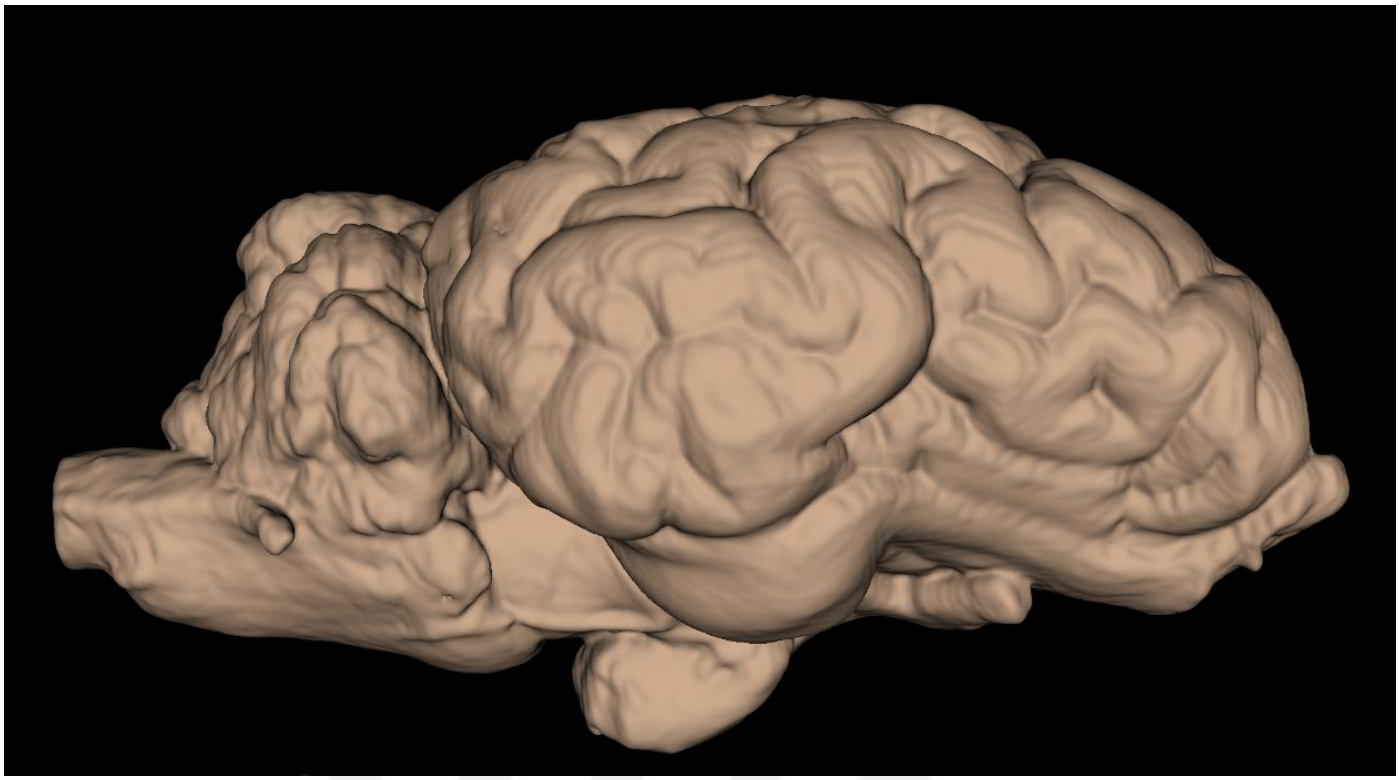
3.4.1. Üç Boyutlu Beyin Modeline Ait Bulgular

Koyun beyninin 3T ile yüksek çözünürlükte elde edilen DICOM formatındaki MR görüntüleri kullanılarak ilk önce MIMICS® 13.1 programında üç boyutlu rekonstrüksiyonu gerçekleştirildi. MIMICS® 13.1 programı kullanılarak oluşturulan üç boyutlu model Şekil 3.14'te görülmektedir. Elde edilen üç boyutlu modelde facies basilaris'te bulununan anatomik yapılar belirgin iken facies convexa'da gyri ve sulci ayrımında zorlanıldığı gözlendi. Beyin dokusu için seçilen en uygun threshold değerinde glandula pituitaria'da yoğunluk farkı ön plana çıktı. Bu yoğunluk farkından dolayı maskelenmeyen glandula pituitaria 'edit mask' komutu ile manuel olarak düzeltildi. Diseksiyon esnasında küçük bir parçası bırakılan n. oculamotorius, n. trigeminus, n. abducens ve n. vagus üç boyutlu modelde net bir şekilde gözlenirken, n. hypoglossus'un modellenmediği gözlendi. Pons ve crus cerebri sınırı olan sulcus pontocruralis belirgin iken sulcus pontobulbaris'in belirgin olmadığı görüldü. Sulcus basilaris'in rostral ucunun caudal'e göre daha net olduğu görüldü. Lateral'de neopallium ile paleaopallium'u birbirinden ayran sulcus rhinalis'in belirgin olduğu gözlendi.



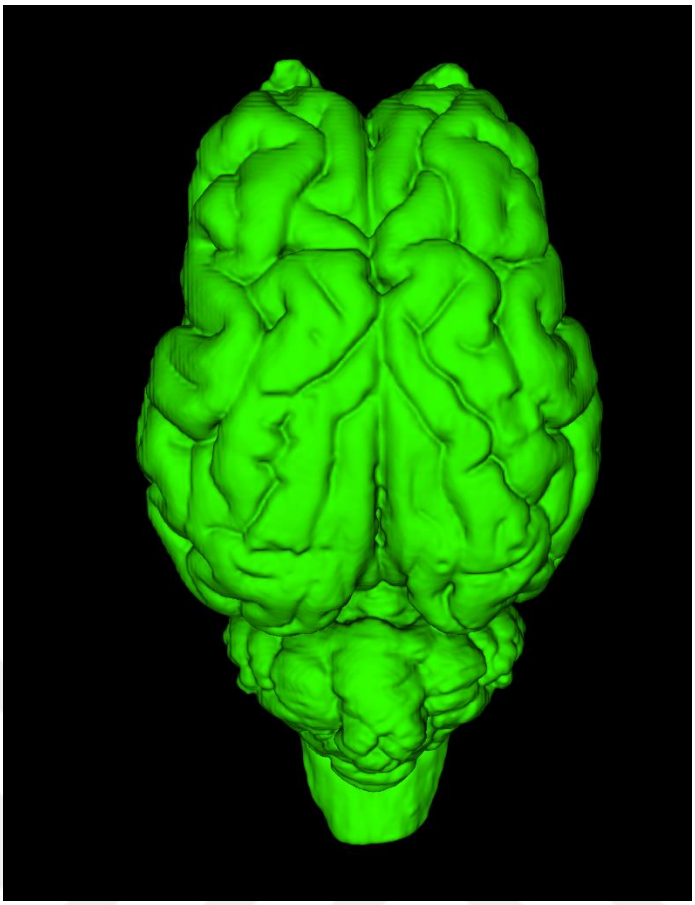
Şekil 3.14. MIMICS kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (A: Lateral görünüm; B: Dorsal görünüm; C: Ventral görünüm)

DICOM formatındaki görüntülerin anonimasyon ve normalizasyonu gerçekleştirildikten sonra ITK-SNAP ve MRIcroGL pogramlarında üç boyutlu rekonstrüksiyonu gerçekleştirildi. ITK-SNAP programında elde edilen üç boyutlu model Şekil 3.15'te sunulmuştur.



Şekil 3.15. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Lateral görünüm)

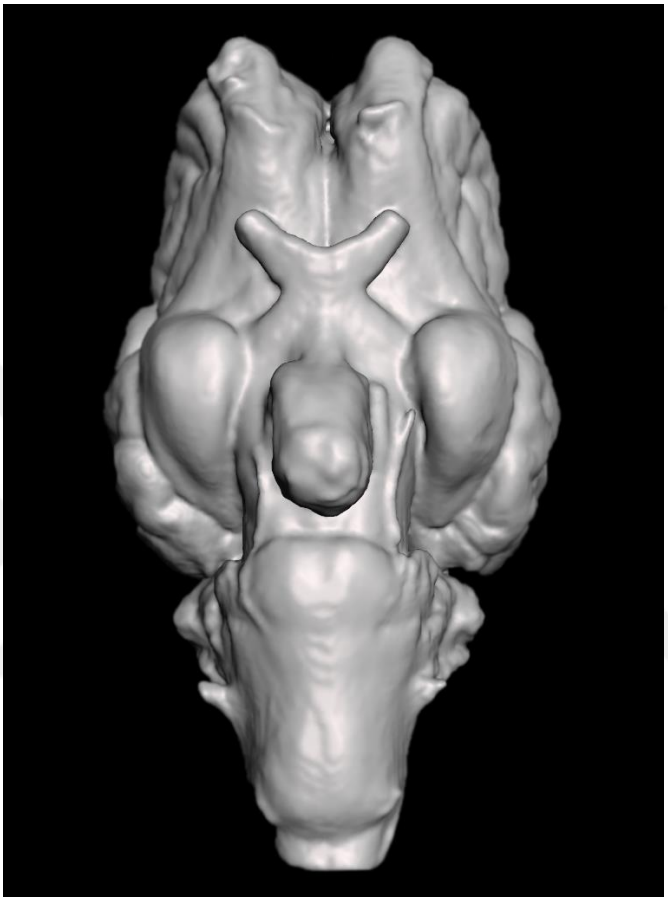
ITK-SNAP ile elde edilen üç boyutlu modelde sulcus ve gyrus'lar net olarak gözlendi. Beynin lateral görünümünde hemispherium cerebri'de en belirgin yapılardan fissura sylvia, sulcus ectosylavius rostralis, sulcus ectosylavius caudalis, lobus piriformis ve sulcus rhinalis net bir şekilde belirlendi. Diseksiyon esnasında beynin üzerinde bırakılan n. trigeminus, n. abducens ve n. vagus'un üç boyutlu rekonstrüksiyonu gerçekleştirildi. Sulcus pontobulbaris'ten beyni terkedip sinus cavernosus içinde seyrine devam eden foramen orbitorotundum'dan cavum cranii'yi terkeden n. abducens'in diseksiyon esnasında foramen orbitorotundum'a kadar olan ve beyin üzerinde bırakılan kısmının modellendiği gözlendi. Uygun threshold değeri seçildiğinde snake algoritmasında glandula pituitaria'nın seed point'ler tarafından doldurulduğu belirlendi. Cerebellum'da flocculus, paraflocculus, lobulus ansiformis ve lobulus paramedianus'un ayrımı açık bir şekilde gözlendi. Lateral'den bakıldığında koyun beyninin karakteristik özelliklerinden biri olan rostral'den caudal'e doğru genişleme tespit edildi.



Şekil 3.16. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Dorsal görünüm)

Elde edilen üç boyutlu modelin facies convexa'da gyrus ve sulcus'lar net bir şekilde gözlendi (Şekil 3.16). Neopallium loblarının sınırlar açık bir şekilde tespit edildi. Frontal lob ile parietal lobun sınırı olan sulcus cruciatus belirgin iken sulcus endomarginalis'in çok belirgin olmadığı gözlendi. Cerebellum'da caudal ve lateral görünümde net olarak gözlenen sulci ve folia'ların declive'da sınırlarının net olmadığı tespit edildi. Buna karşın tuber vermis'in belirgin olduğu gözlendi. Büyük bir kısmı hemispherium cerebri'ler tarafından örtülen culmen'in dorsal'de küçük bir parçasının görüldüğü belirlendi. Fissura longitudinalis cerebri'nin polus rostralis ve polus caudalis'te iki derin bir oluk şeklinde olduğu gözlendi. Sağ ve sol hemispherium cerebri'de bulunan gyri ve sulci'deki değişiklikler net bir şekilde belirlendi. Sulcus suprasylvius'un genel hattıyla belirgin olduğu fakat medius kısmında derinliğinin kaybolduğu görüldü.

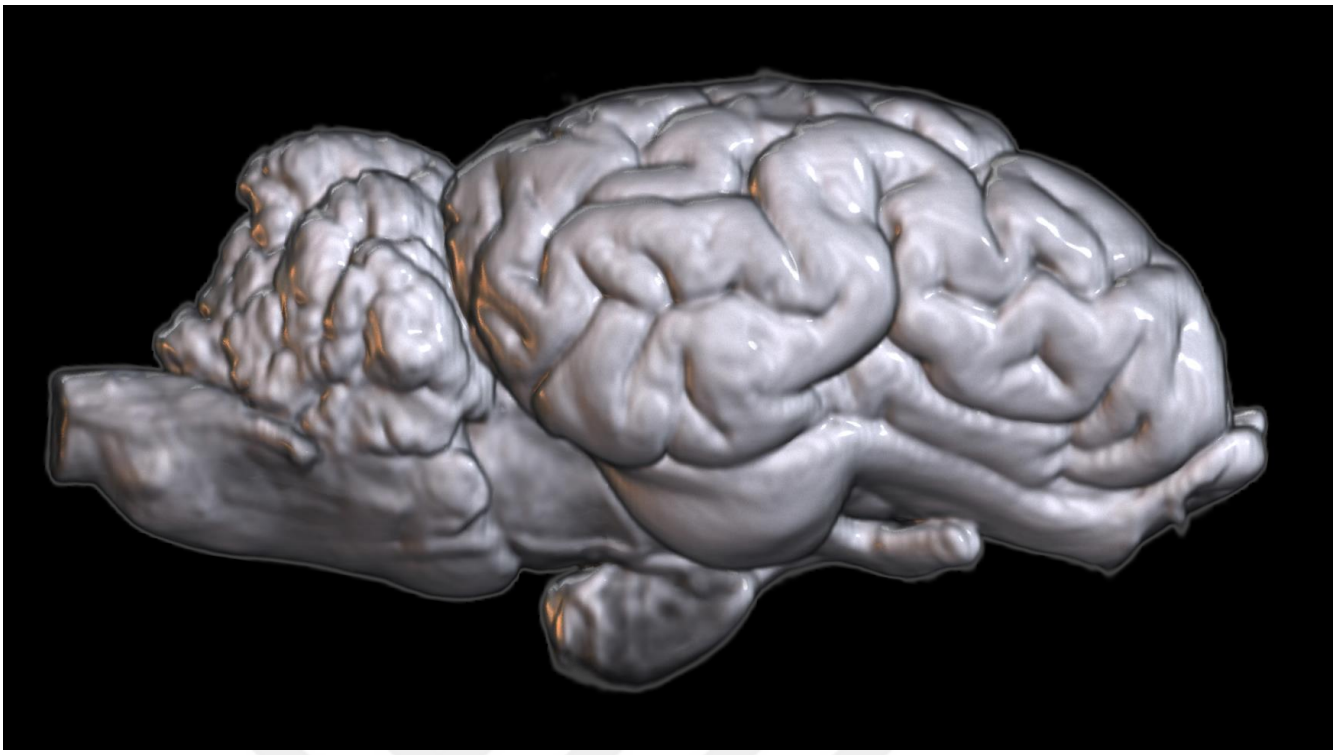
ITK-SNAP programında elde edilen üç boyutlu modellerin yüzeylerindeki anatomik yapıların daha belirgin hale gelmesi için kullanımı ücretsiz olan Autodesk Meshmixer (http://www.meshmixer.com) programı kullanılarak iyileştirme gerçekleştirildi. Autodesk Meshmixer programında iyileştirme sonuce elde edilen üç boyutlu model Şekil 3.17'te sunulmuştur.



Şekil 3.17. ITK-SNAP tarafından oluşturulan ve Autodesk Meshmixer kullanılarak iyileştirilen koyun beyninin üç boyutlu modeli (Ventral görünüm)

ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan modelde beyin üzerinde bırakılan n. oculomotorius, n. trigeminus, n. abducens, n. vagus ve n. trochlearis'in yanı sıra n. hypoglossus'unda modellendiği gözlendi (Şekil 3.17). Beyin sapının düz bir yapıda olduğu belirlendi.

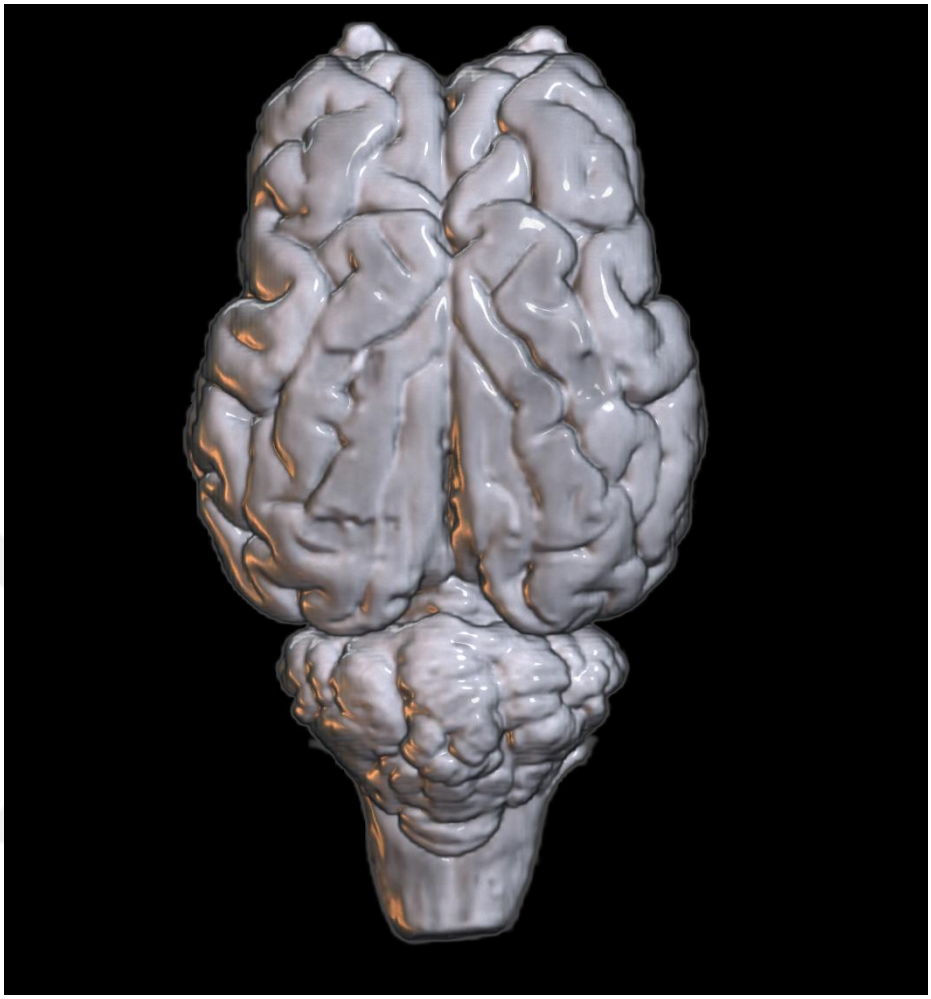
DICOM formatındaki görüntülerin NIfTI formatına dönüştürülmesi esnasında kullanılan MRIcroGL programında NIfTI formatındaki görüntülerden elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon Şekil 3.18'de sunulmuştur.



Şekil 3. 18. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Lateral görünüm)

MR görüntüleri kullanılarak koyun beynine ait bütün halde oluşturulan üç boyutlu modeller içinde, gyri ve sulci ayrımının en net MRIcroGL programı tarafından oluşturulan modelde gözlendiği belirlendi. Beyin üzerinde bulunan detayların modelde çok daha net gözlendiği tespit edildi. Üç boyutlu modelde lateral görünümde fissura sylvia, sulcus ectosylavius caudalis, sulcus suprasylvius medius, sulcus diagonalis, sulcus ectosylavius rostralis ve sulcus rhinalis daha net gözlendi. Gyrus olfactorius lateralis ve sulcus presylvius'un sınırlarının daha belirgin olduğu tespit edildi. Hemispherium cerebri'nin kısmen dorsoventral basık olduğu görüldü. N. oculomotorius, n. trigeminus, n. abducens, n. vagus'un modellendiği gözlenirken n. trochlearis'in belirgin olmadığı görüldü. Fissura sylvia'nın lateral yüzde en belirgin ve en derin oluk olduğu gözlendi. Claustrocortex'in fissura sylvia'nın caudal seyreden kısa bir kolu arasındaki sınırının daha net olduğu tespit edildi. Hemispherium cerebri'lerin cerebellum'un küçük bir kısmını örttüğü daha net gözlendi. Cerebellum'da bulunan sulci ve folia'ların sınırlarının daha belirgin olduğu görüldü. Flocculus ve paraflocculus ile lobulus ansiformis ve lobulus paramedianus arasındaki

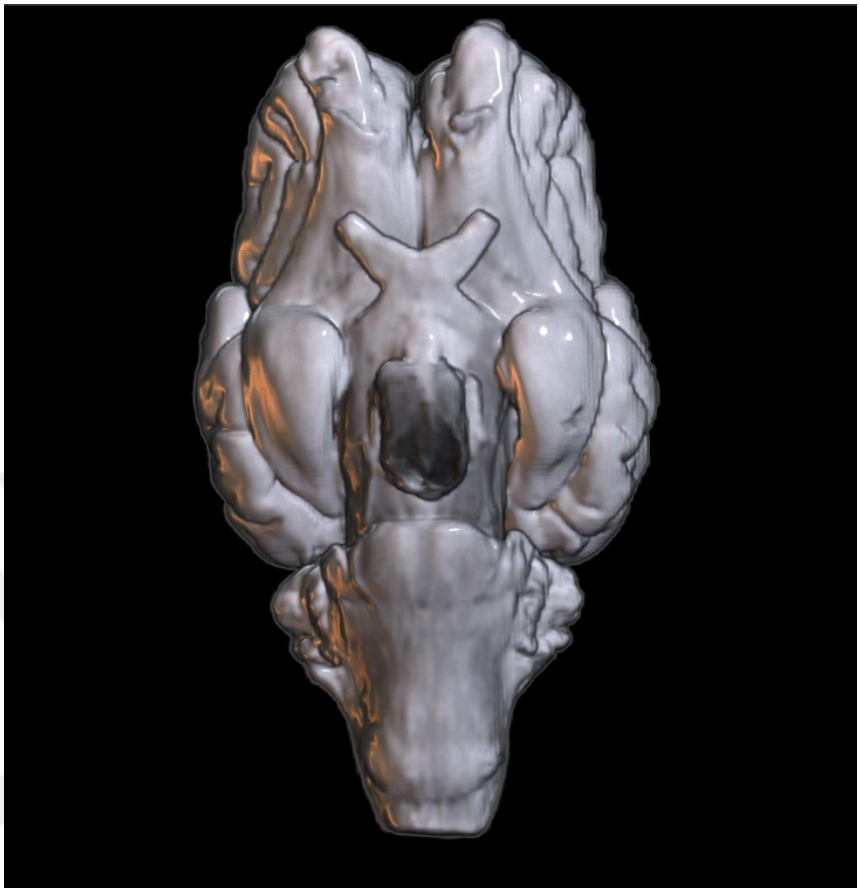
sınırlar daha net görüldü. Horizantal düzleme paralel supine pozisyonunda tuber vermis'in hemispherium cerebri'ler seviyesine yakın olduğu gözlendi.



Şekil 3.19. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Dorsal görünüm)

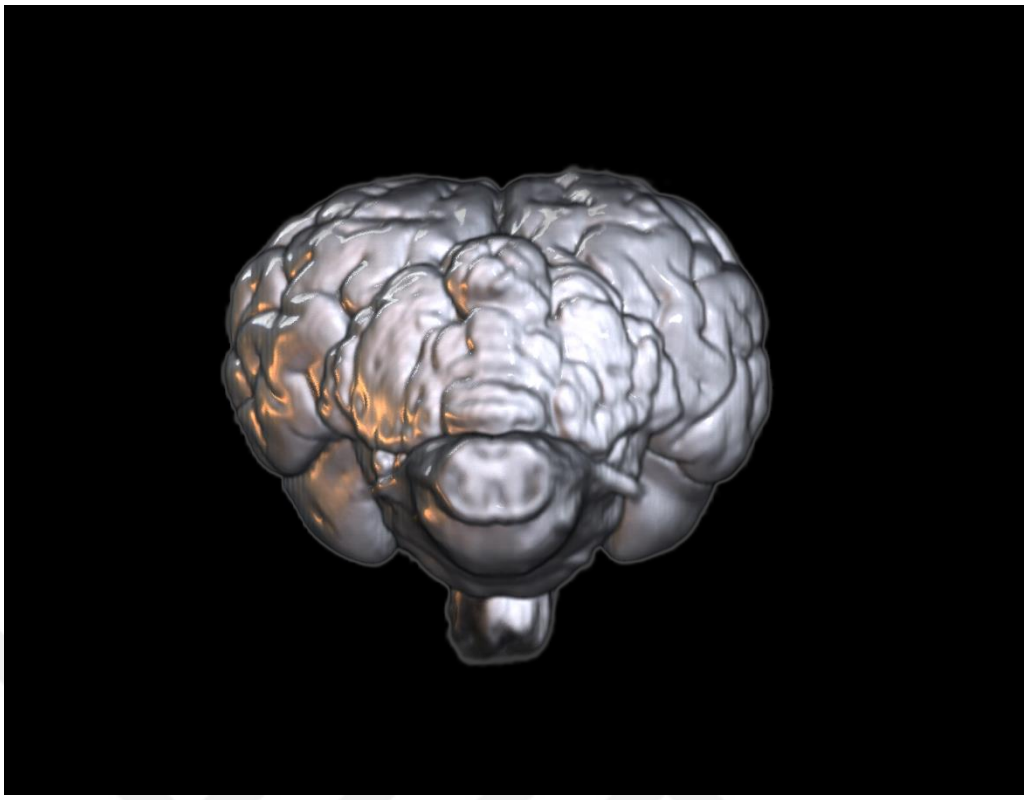
Üç boyutlu modele dorsal'den bakıldığında gyrus ve sulcus'lar net bir şekilde gözlendi (Şekil 3. 19). Sulcus endomarginalis'in diğer modellere göre daha belirgin olduğu gözlendi. Hemispherium cerebri'nin caudal'e doğru yapmış olduğu genişleme net bir şekilde gözlendi. Cerebellum'da fissura prima net gözlenirken declive'da sınırların diğer modellerde olduğu gibi net olmadığı tespit edildi. Culmen'in dorsal'de küçük bir parçasının görüldüğü belirlendi. Fissura longitudinalis cerebri'nin daha belirgin olduğu gözlendi. Sağ ve sol hemispherium cerebri'de bulunan gyrus ve sulcus'lar arasındaki farklılıklar daha net belirlendi. Diğer modellerde belirgin olamayan sulcus medianus bu modelde gözlendi. Fissura sylvia'nın facies

convexae'da bulunan kısmı net olarak görüldü. Bu oluktan caudal'e doğru hemispherium cerebri'lerin lateral yönde yapmış olduğu genişleme daha belirgindi.



Şekil 3.20. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli (Ventral görünüm)

Facies basilaris'ten bakıldığında n. oculomotorius, n. trigeminus, n. abducens, n. vagus, n. trochlearis ve n. hypoglossus'unda modellendiği gözlendi. Modelde glandula pituitaria diğer kısımlara göre daha koyu renkte gözlendi. Sulcus rhinalis rostral'de bulbus olfactorius'un dorsal'inden başlangıç aldığı, lobus piriformis'in dorsolateral yüzeyininde seyrettiği ve hemispherium cerebri'lerin tentorium cerebelli membranaceum'a bakan yüzeyinde sonlandığı görüldü (Şekil 3. 20).

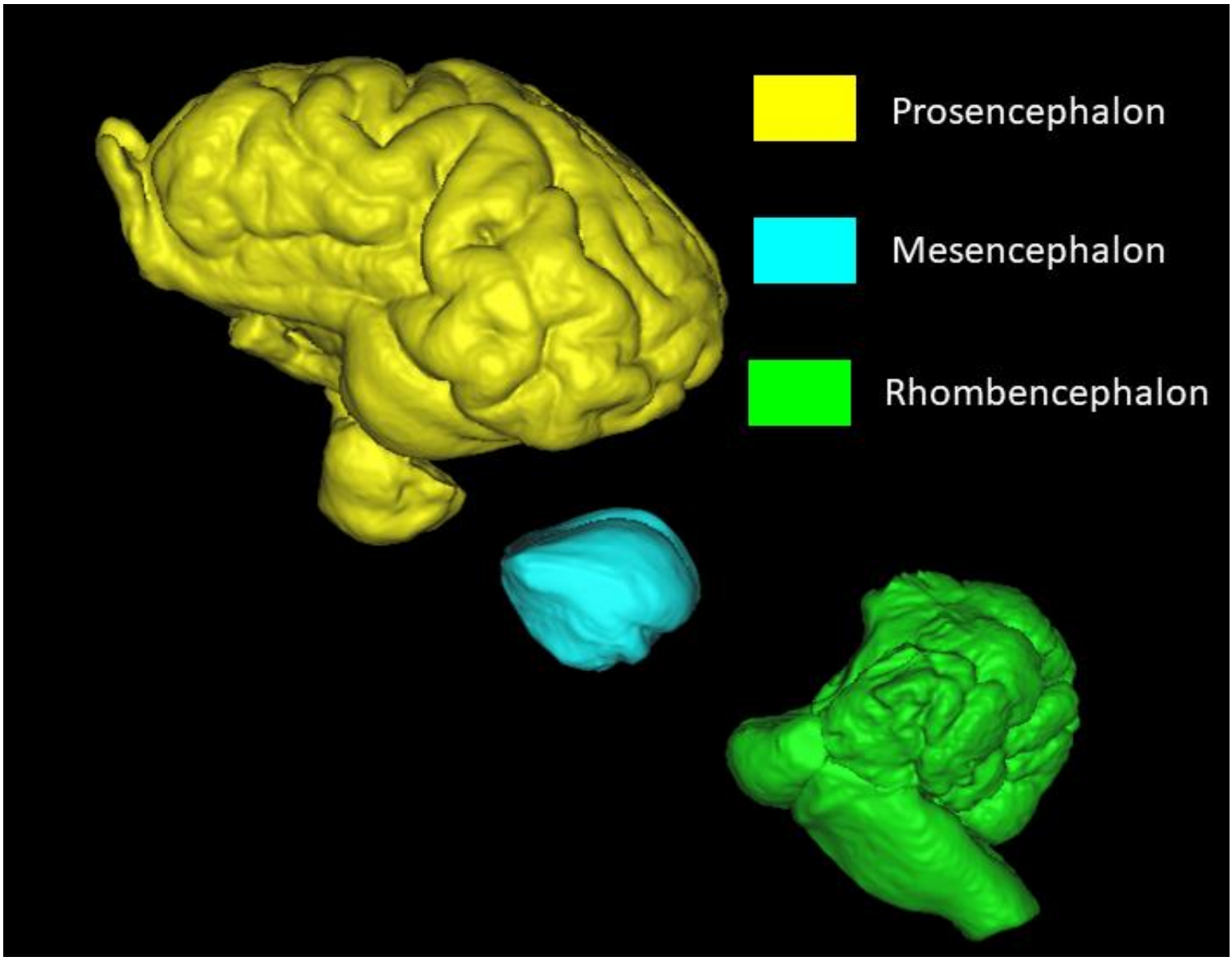


Şekil 3.21. MRIcroGL kullanılarak oluşturulan koyun beyninin üç boyutlu modeli

Üç boyutlu modelde medulla oblongata ile medulla spinalis sınırında, medulla spinalis'in ortasında yer alan substantia grisea kısmını içeren H şekli kabartı halinde gözlendi (Şekil 3.21).

3.4.2. Segmentasyona Ait Bulgular

ITK-SNAP programında rhombencephalon, mesencephalon ve prosencephalon'un segmentasyonu gerçekleştirildi (Şekil 3. 22).

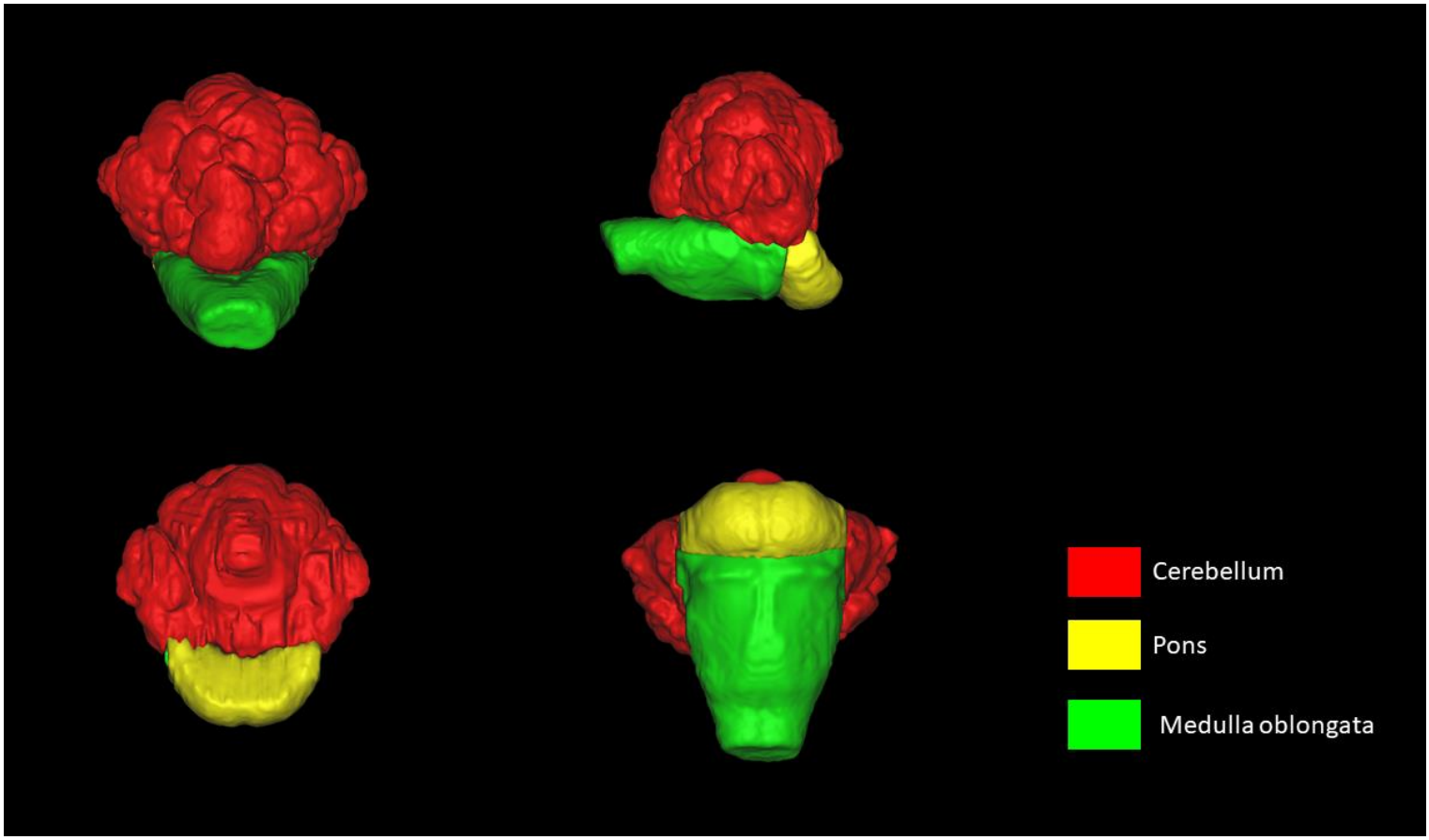


Şekil 3.22. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon'a ait üç boyutlu modeller

Rhombencephalon'da cerebellum, pons ve medulla oblongata ayrı ayrı segmente edildi. Mesencephalonda aqueductus mesencephali ve substantia grisea centrale'nin segmantasyonu gerçekleştirildi. Hacimsel incelemede mesencephalonda aqueductus mesencephali ve substantia grisea centrale'in dışında kalan kısım 'tectum-tegmentum mesencephali olarak ifade edildi. Prosencephalon'da ise beynin basal yüzünde bulunan önemli oluşumlardan glandula pituitaria, chiasma opticum ile diseksiyon esnasında beyin üzerinde bırakılan n. opticus'un bir kısmı ve tractus opticus'un facies basilaris'te görünen kısmı modellendi.

Rhombencephalon

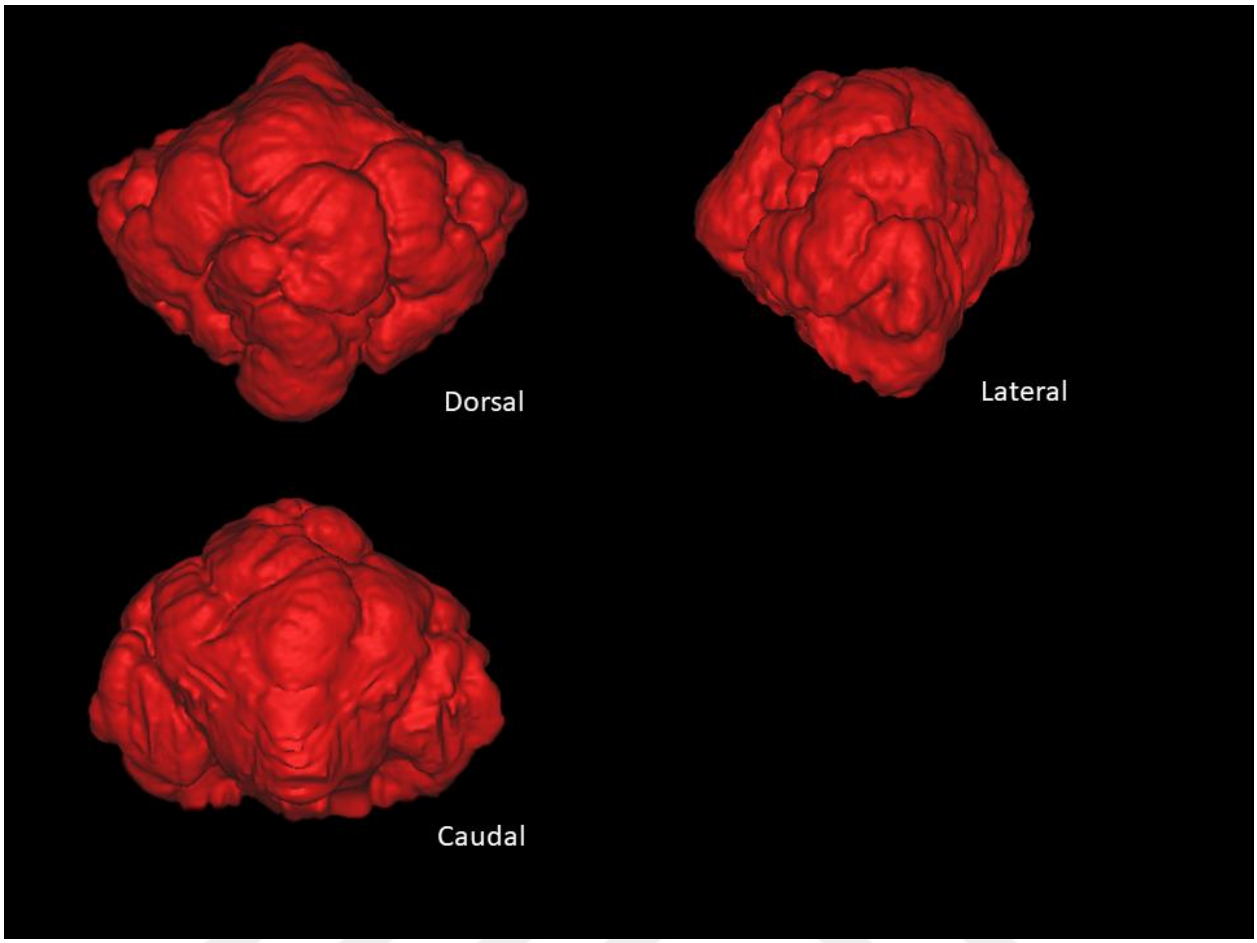
ITK-SNAP programı kullanılarak rhombencephalon'da yapılan segmentasyon Şekil 3. 23'de sunulmuştur.



Şekil 3.23. ITK-SNAP kullanılarak oluşturulan rhombencephalon'a ait üç boyutlu model

Rhombencephalon'u oluşturan cerebellum, pons ve medulla oblongata sınırları net olarak belirlendi. Pons'un cerebellum ile bağlantısınında pedinculus cerebellaris medialis (brachium pontis) sınır olarak kabul edildi.

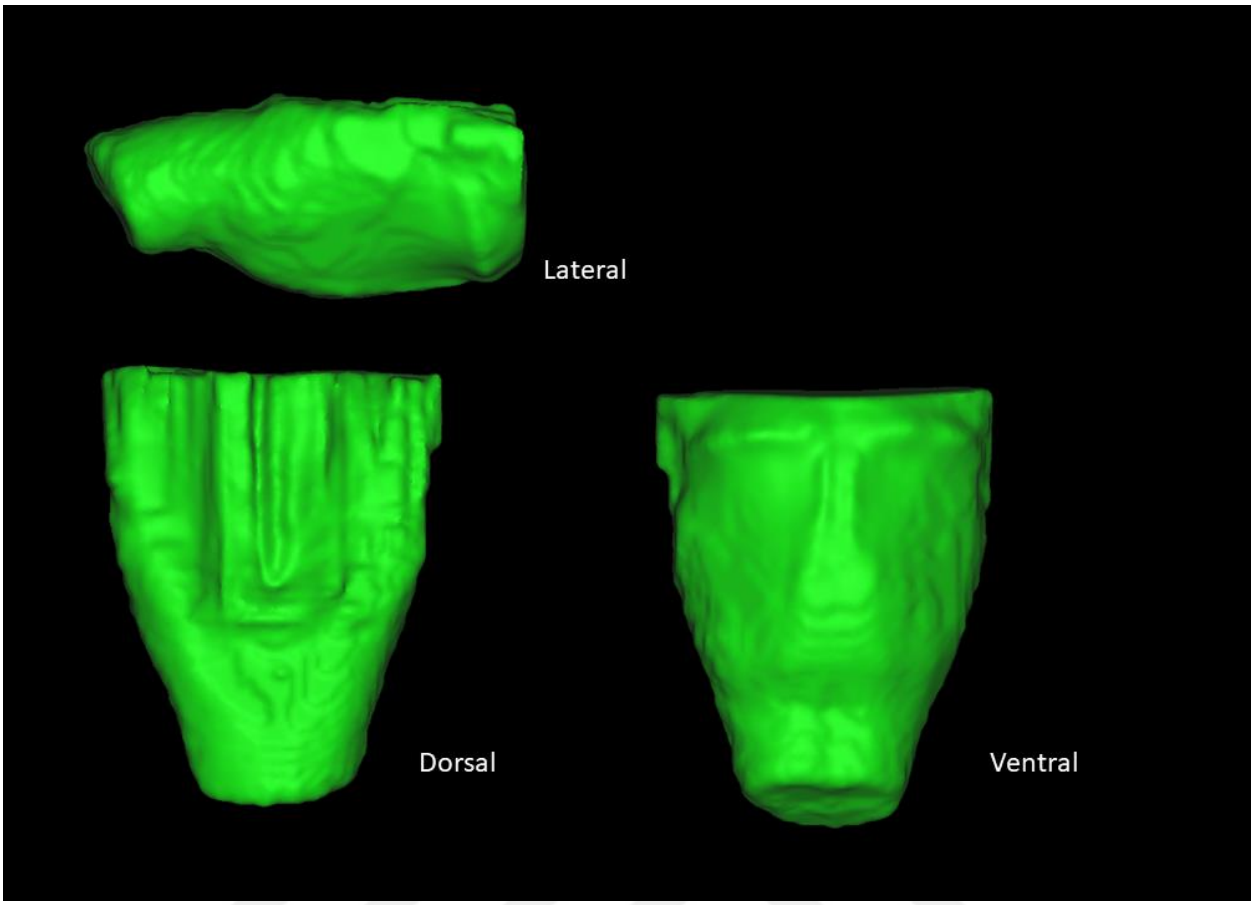
Lateral görünümde cerebellum'da flocculus ve paraflocculus sınırı net olarak gözlendi (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. Cerebellum'a ait üç boyutlu model

Paraflocculus ile lobulus ansiformis ve lobulus paramedianus sınırı belirgindi. Fissura prima ile culmen'deki sulci ve folia cerebelli'lerin belirgin olmadığı gözlendi. Tuber vermis'in caudodorsal'e doğru, uvula'nın ise caudal'e doğru çıkıntı yaptığı gözlendi (Şekil 3.24).

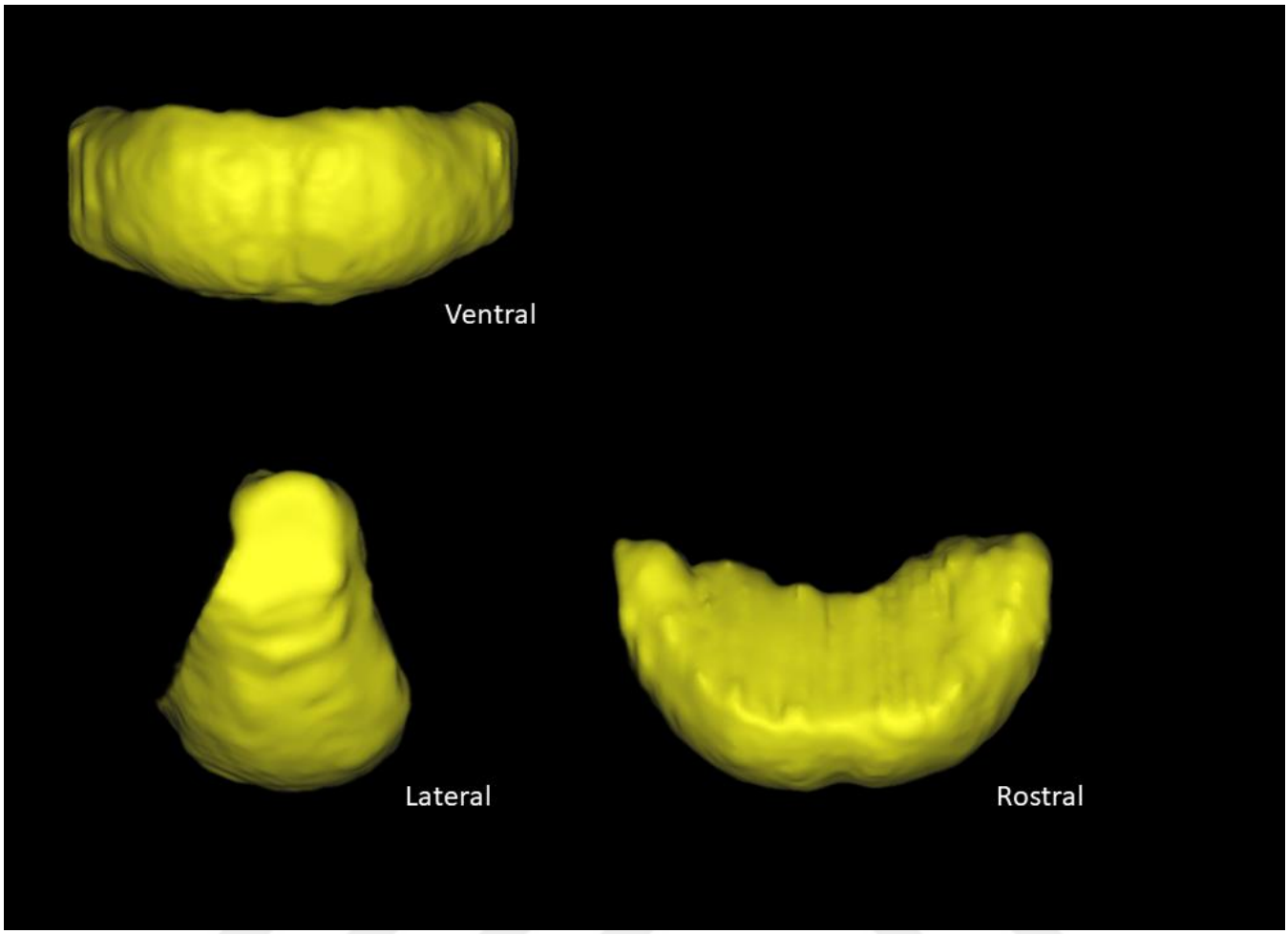
Medulla oblongata'nın dorsal yüzünde büyük bir çöküntü şeklinde fossa rhomboidea gözlendi. Fossa rhomboidea'nın ortasında bulunan sulcus medianus'un sınırlarının belirgin olmadığı görüldü (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. Medulla oblongata'ya ait üç boyutlu model

Corpus trapezoideum ile pyramis medulla oblongata'nın belirgin olmadığı, ancak medulla oblongata'nın pons ile olan sınırının belirgin olduğu gözlendi. Bu sınırın pons ile mesencephalon arasındaki sınıra göre horizontal düzleme daha dik bir yapıda olduğu belirlendi.

Pons'un mesencephalon ile olan rostral sınırının horizontal düzleme göre oblik olduğu görüldü (Şekil 3.26).

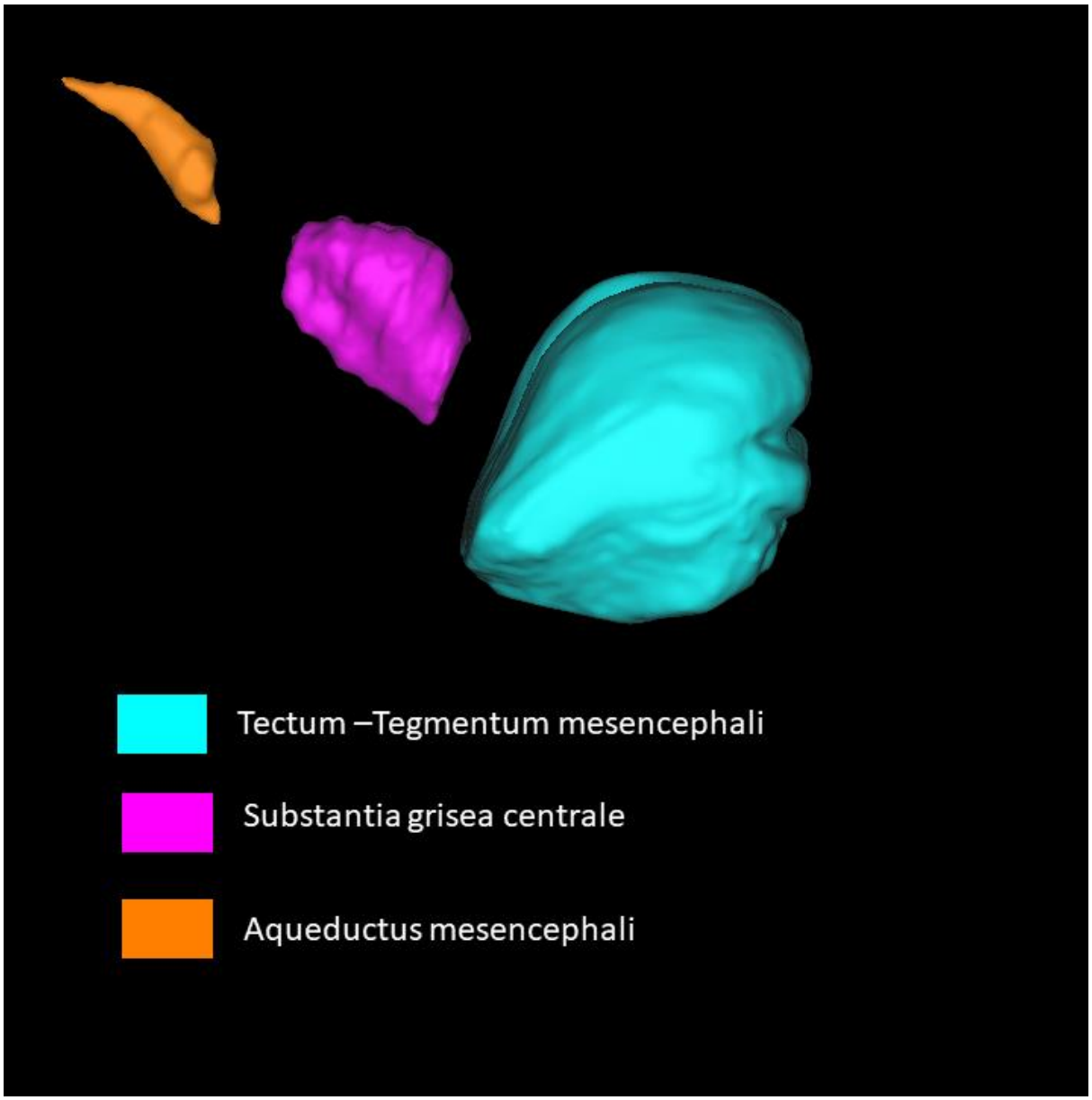


Şekil 3.26. Pons'a ait üç boyutlu model

Lateral'den bakıldığında ventral'den dorsal'e doğru daraldığı görüldü. Rostral'e bakan yüzünün caudal'e oranla oblik olduğu belirlendi. Ventral görünümde sulcus basilaris'in belirgin olduğu gözlendi.

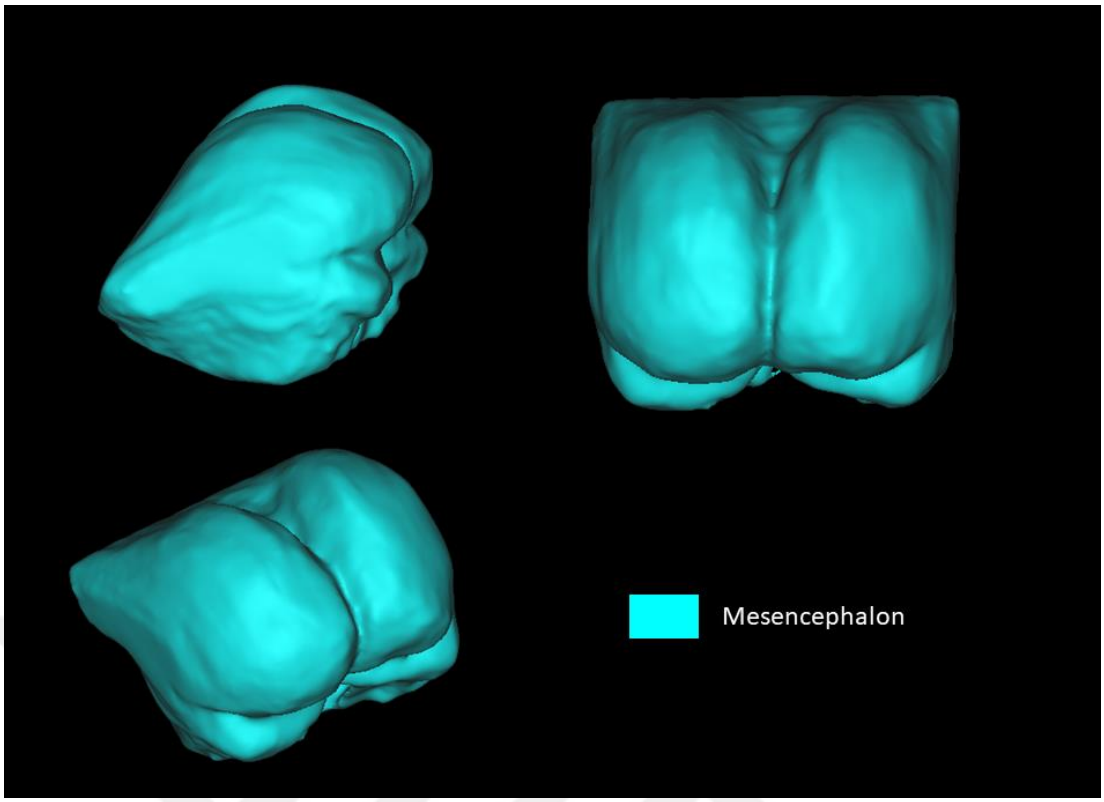
Mesencephalon

Ex vivo koyun beyninde yapılan çalışmada liquor cerebrospinalis'in mevcut olmamasına rağmen aqueductus mesencephali'nin MR görüntülerinde belirgin olduğu ve üç boyutlu rekonstrüksiyonun gerçekleştirildiği gözlendi. Mesencephalon'da üç farklı kısmın segmentasyonu gerçekleştirildi. Bunlar aqueductus mesencephali, substantia grisea centrale ve bu iki kısmın dışında kalan mesencephalona ait, modelde isim karışıklığına neden olmamaması için tectum-tegmentum mesencephali olarak isimlendirilen bölgelerdir (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. Mesencephalon'a ait kısımların üç boyutlu modeli

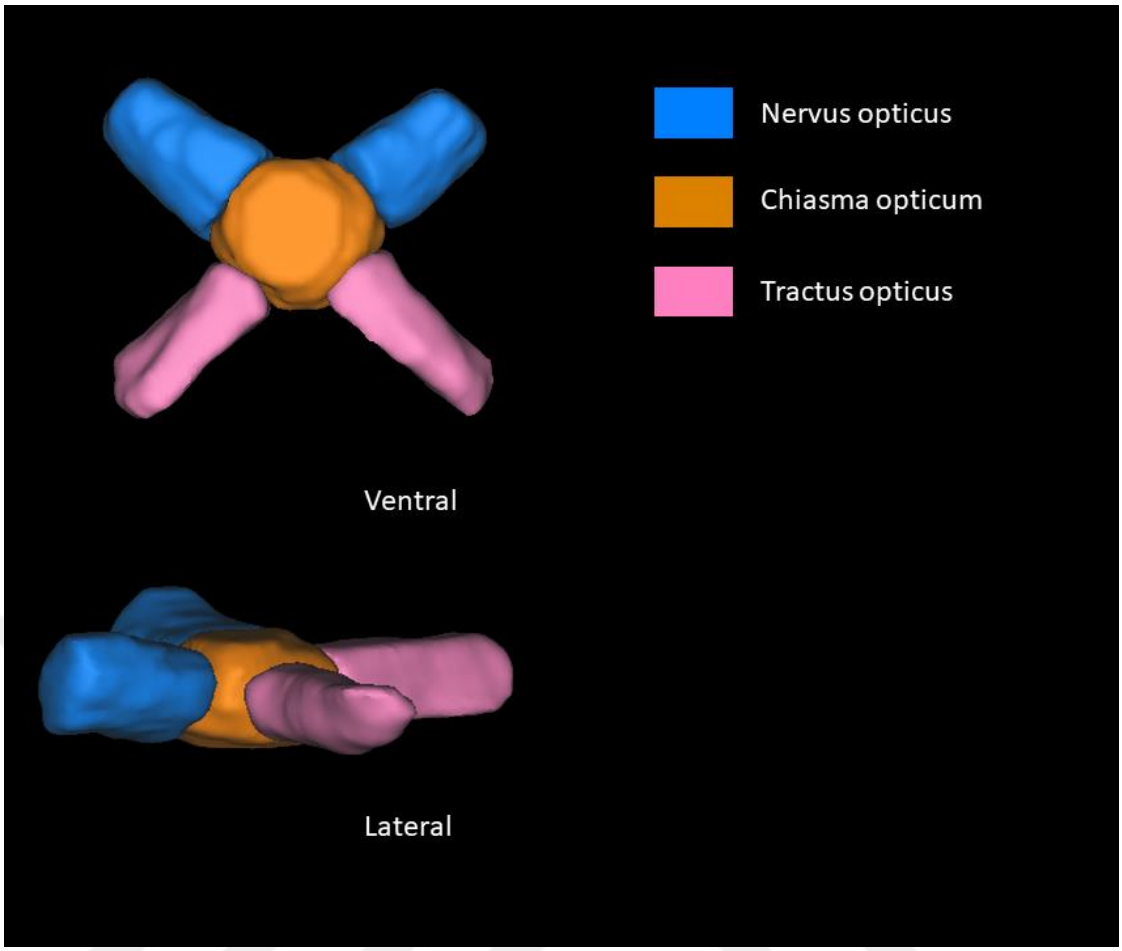
Mesencephalon'da tectum mesencephali'nin colliculi rostrales'ten dolayı oval bir görünüme sahip olduğu, tegmentum mesencephali'nin ventral kısmındaki crus cerebri'nin rostral'e doğru uzandığı gözlendi. Colliculus rostralis'ler arasındaki sulcus medianus lamina tecti'nin belirgin olduğu gözlendi. Dorsal'den bakıldığında colliculus caudalis'lerin küçük bir kısmının görülebildiği tespit edildi. Colliculus rostralis'i önündeki anatomik yapıdan ayıran sulcus transversus ve colliculus caudalis'i arkasındaki yapıdan ayıran sulcus postquadrigeminae'nin belirgin olmadığı gözlendiği (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. Mesencephalon'a ait üç boyutlu model

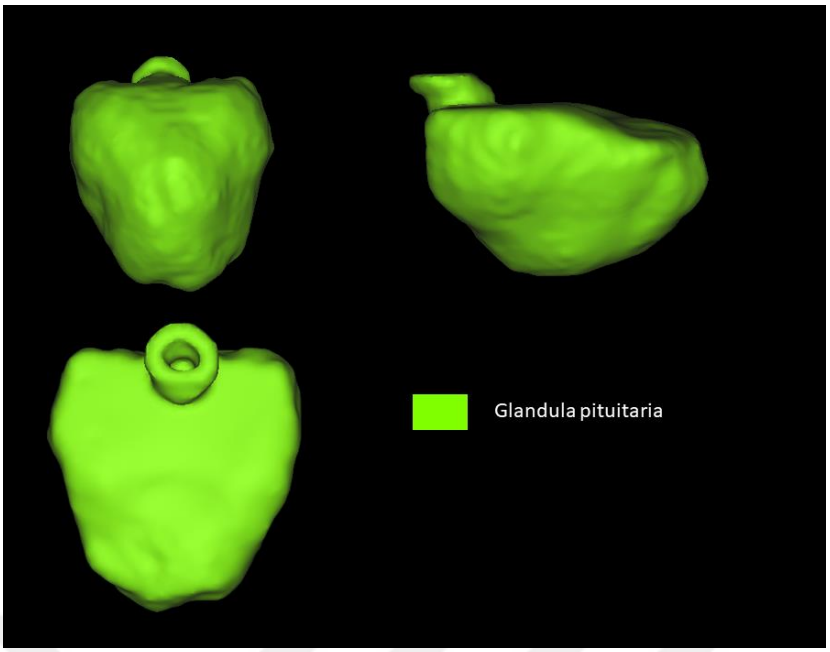
Prosencephalon

Beynin prosencephalon kısmında beynin basal yüzünde bulunan ve endokrin sistem için çok önemli bir oluşum olan glandula pituitaria ile görme fonksiyonunda görev alan tractus opticus, chiasma opticum ve nervus opticus'un segmentasyonu gerçekleştirildi. Tractus opticus segmente edilirken sadece beynin basal yüzünde görünen kısmı modellenmiştir. Nervus opticus'ta ise tüm beyinlerde trigonium olfactorium seviyesine kadar beyin üzerinde bırakılan kısmı modellenmiştir (Şekil 3.29).



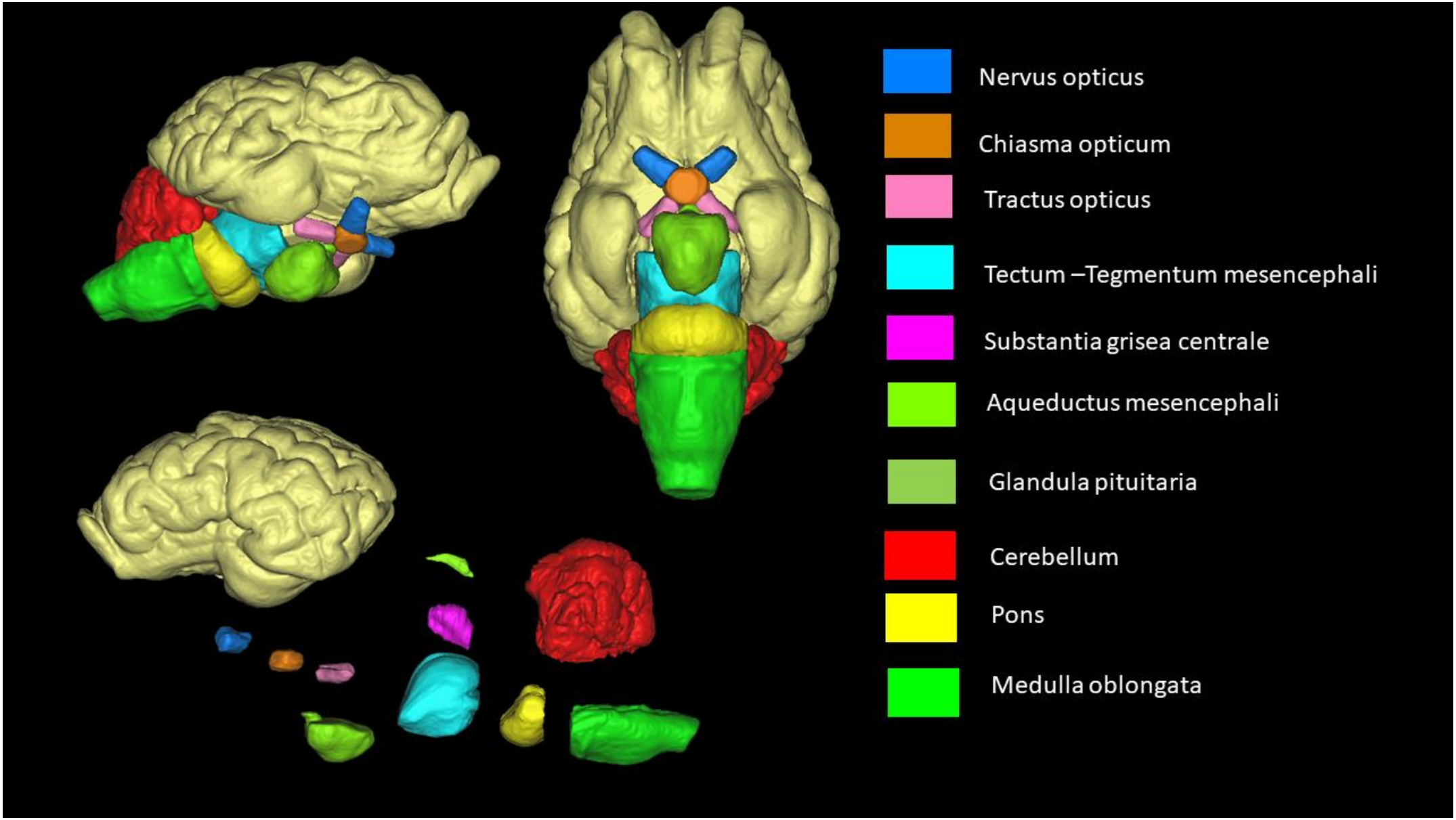
Şekil 3.29. Tractus opticus, chiasma opticum ve nervus opticus'a ait üç boyutlu model

Glandula pituitaria'nın MR görüntülerinde sınırlarının net olarak ayrıldığı gözlendi. Glandula pituitaria'yı beynin basal yüzünde asılı tutan infundibulum'un geçtiği foramen diaphragmatis'in belirgin olduğu görüldü (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. Glandula pituitaria'ya ait üç boyutlu model

NIfTI formatındaki görüntüler kullanılarak ITK-SNAP programında gerçekleştirilen segmentayon işlemi sonucunda elde edilen tüm üç boyutlu modeller Şekil 3.31'de sunulmuştur.



Şekil 3.31. Segmentasyon sonucu elde edilen üç boyutlu modeller

Segmentasyon sonrası ITK-SNAP programında elde edilen üç boyutlu modellere ait hacim değerleri Tablo 3.7'de sunulmuştur. Bu değerler cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 3.7. Üç boyutlu modellerden elde edilen hacim sonuçlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

		Erkek	Dişi	
Hacim (mm^3)	**N**	**Ortalama±sd**	**Ortalama±sd**	**p**
Encephalon	18	120388.222 ± 10370.168	115022.666 ± 8464.054	0.247¥
Prosencephalon	18	94466.243 ±7740.211	90502.209 ± 6879.25	0.268¥
Mesencephalon	18	4895.754 ± 523.66	4813.191 ± 260.762	0.678¥
Rhombencephalon	18	21026.224 ±2416.797	19707.265 ±1598.853	0.191¥
Cerebellum	18	14005.766 ± 1379.426	13339.844 ± 1317.899	0.311¥
Medulla oblongata	18	5220. 926 ± 806.761	4807. 751 ± 283.085	0.508€
Pons	18	1799.531 ± 367.643	1559.670 ± 223.976	0.102€
Substantia grisea centrale	18	361.553 ± 47.880	335.739 ± 53.634	0.297¥
Aqueductus mesencephali	18	49.219 ± 24.648	47.178 ± 11.875	0.826¥
Tectum-Tegmentum Mesensepcephali	18	4484.981 ± 495.916	4430.274 ± 216.381	0.766¥
Glandula pituitaria	18	1549.299 ± 686.678	1624.180 ± 343.467	0.965€
Chiasma opticum	18	254.797 ± 51.477	243.720 ± 25.630	0.571¥
Nervus opticus	18	303.376 ± 89.520	326.184 ± 73.065	0.562¥
Tractus opticus	18	198.020 ± 29.814	207.894 ± 38.309	0.550¥

¥ Bağımsız iki Grup T testi (Student's t test); € Mann Whitney-U test.

Koyun beyninde, üç boyutlu modellerden elde edilen hacim değerlerinin cinsiyet karşılaştırmasında istatistiki açıdan önem taşıyan bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$)

Parametrik ön test şartlarını sağlamayan medulla oblongata, pons ve glandula pituitaria'ye ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.8'de verilmiştir.

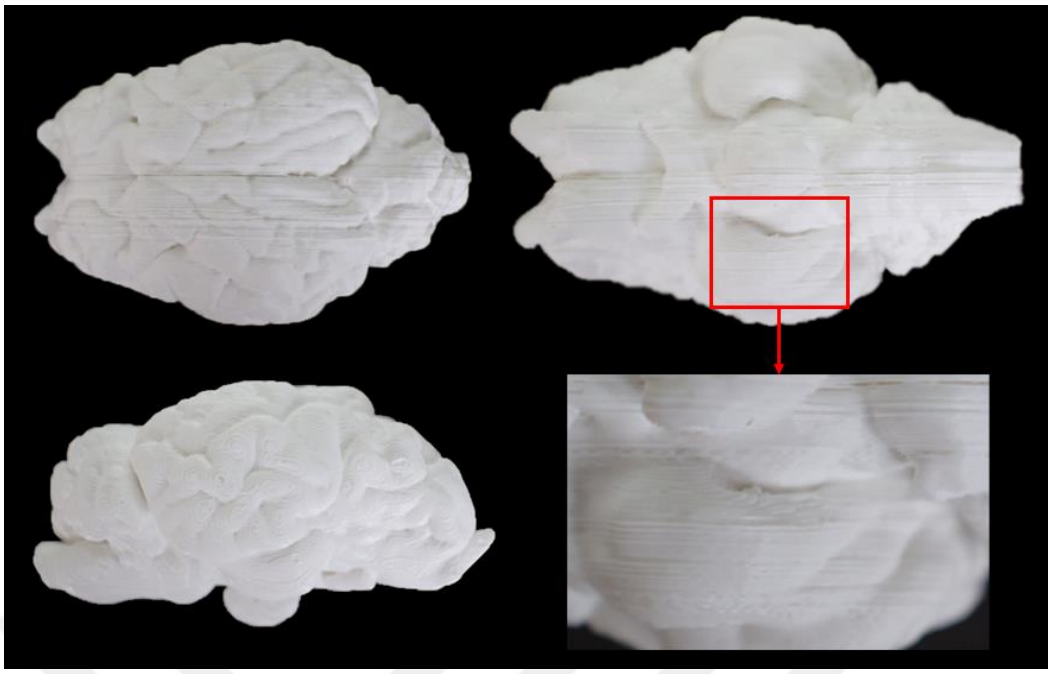
Tablo 3.8. Medulla oblongata, pons ve glandula pituitaria'ya ait tanımlayıcı istatistikler

Hacim (mm^3)		N	Ortalama	Ortanca	Min-Max
Medulla oblongata	Erkek	9	5220. 926 ± 806.761	4868.960	4514.160-7087.520
	Dişi	9	4807. 751 ± 283.085	4880.760	4333.420-5130.24
Pons	Erkek	9	1799.531 ± 367.643	1655.050	1485.300-2661.60
	Dişi	9	1559.670 ± 223.976	1414.530	1319.630-1895.720
Glandula pituitaria	Erkek	9	1549.299 ± 686.678	1873.290	750.360-2509.220
	Dişi	9	1624.180 ± 343.467	1595.810	1207.660-2355.260

Prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon'un toplam beyin hacmine olan oranına bakıldığında ise erkeklerde prosencephalon beyin hacminin %78.49, mesencephalon % 4.06 ve rhombecephalon ise %17.44'ünü oluşturmaktadır. Dişilerde ise bu oran sırasıyla %78.67, %4.19 ve %17.13'tür.

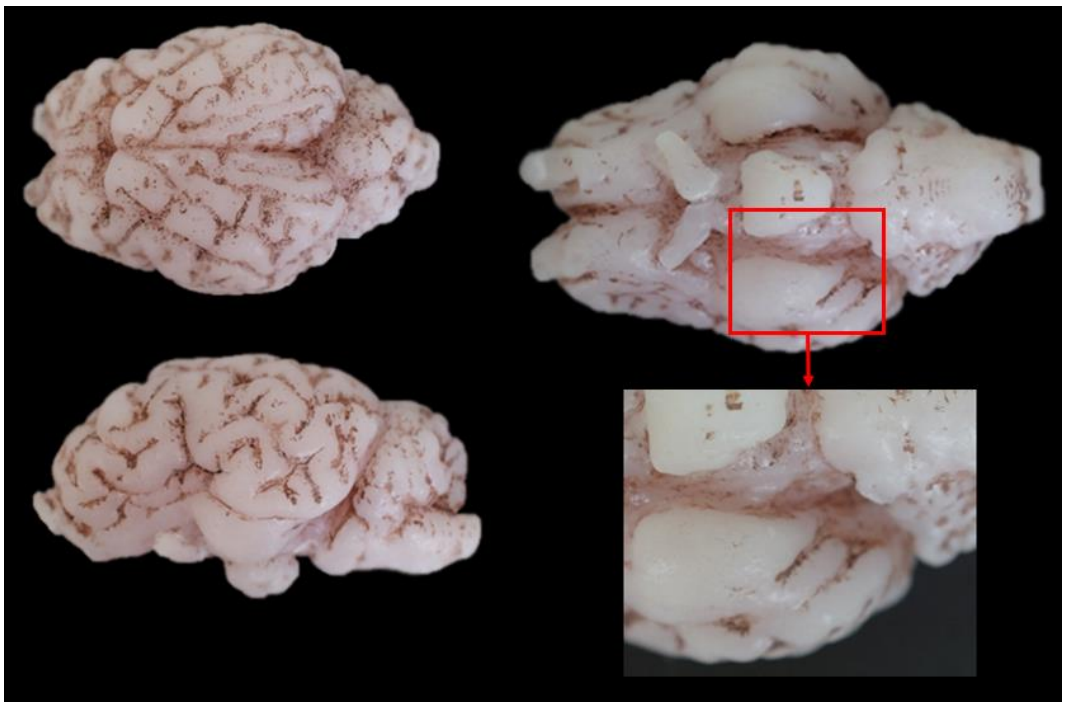
3.4.3. 3D Yazıcı ile Elde Edilen Bulgular

Koyun beyninde MR görüntüleri kullanılarak elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kullanılarak üç boyutlu yazıcıda elde edilen baskı modeli Şekil 3.32'de sunulmuştur. Elde edilen modelde facies basilaris'te bulunan n. opticus, chiasma opticum, hypophysis (glandula pituitaria), lobus piriformis gibi yapıların belirgin olduğu görüldü. Pons'un crus cerebri ve medulla oblongata arasındaki sınırlar ile model üzerinde küçük bir parçası bırakılan n. trigeminus'un rahat bir şekilde ayrımının yapıldığı tespit edildi. Benzer şekilde medulla oblongata üzerinde bulunan vagus grubu (n. glossopharyngeus, n. vagus, n. accessorius) sinirlerde baskı model üzerinde gözlendi. Facies convexa'da gyri ve sulci cerebri'lerin ayrımı net olarak yapıldı. Üç boyutlu yazıcıda kullanılan maddenin sert olması ve kesit kalınlığının fazla olmasından dolayı elde edilen baskı modelin sert ve yüzeyinin pürüzlü olduğu gözlendi.



Şekil 3.32. Sert madde ile elde edilen baskı modeli

Elde edilen diğer bir baskı modelde ise kesit kalınlığı daha küçük seçildi ve üç boyutlu yazıcıda yumuşak madde kullanıldı. Kesit kalınlığının çok daha küçük olmasından dolayı model üzerindeki pürüzlerin ortadan kalktığı ve detayların daha belirgin olduğu gözlendi. Ayrıca kullanılan maddenin yumuşak olmasından dolayı özellikle iç kısmı boş bırakılan (bulbus olfactorius gibi) kısımların daha esnek olduğu görüldü (Şekil 3.33).



Şekil 3.33. Yumuşak madde ile elde edilen baskı modeli

4. TARTIŞMA

Son yıllarda beyinin anatomisi ve özellikle fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda artış gözlenmektedir. Yeni milenyumda sinirbilimi alanında yapılan çalışmaların sayısının çok fazla olduğu görülmektedir. Sinirbiliminde 2000-2018 yılları arasında beyin implantlarından protez uzuvların kontrolüne, genetik belirteçlerden beyin plastisitisine kadar geniş bir spekturumda 700.000'den fazla makale yayımlanmıştır (Cozzi ve ark 2020).

Bu araştırmalardan bir kısmı beynin morfolojisi ve morfometrisi üzerine yapılmaktadır. Olopade ve ark (2005) Afrika koyununda, beynin morfometrisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada dişi koyunlarda beynin daha ağır olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada dişilerde beynin uzunluğunun daha fazla olmasına karşın cerebellum'un erkeklerde daha uzun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca dişilerde beynin yüksekliğinin erkeklere oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bu değerlerin istatistiki açıdan bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Olopade ve ark 2005). Mevcut çalışmada erkek koyunlarda beynin daha ağır ($p>0.05$) ve daha uzun ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.1). Aynı şekilde cerebellum'un erkeklerde daha uzun olduğu ve beyin uzunluğunda olduğu gibi aradaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3.1). Beyinin yüksekliğinin dişilerde daha fazla olduğu ancak bu değerin istatistiki açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir.

Beynin ağırlığına bakıldığında mevcut çalışmada elde edilen beyin ağırlığının Tecirlioğlu (1983), Nickel ve ark (2004) ve Cozzi ve ark (2020) tarafından belirtilen değerlere yakın olduğu, ancak Zilles ve ark (2013) ile Aydoğdu (2016) tarafından belirtilen değerlerden büyük olduğu görülmüştür (Tablo 3.1). Aradaki bu farkın çalışmada erişkin koyun beyinlerinin kullanılmasından dolayı yaştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Beyinin morfolojisi ve morfometrisi hakkında kraniotomi ile calvariumdan çıkarılan beyinlerde gerçekleştirilen *ex vivo* çalışmaların yanı sıra, MRG ile elde edilen görüntülerle de kesitsel olarak da incelenmektedir. Schmidt ve ark (2012) ruminantlarda 1 Tesla tarayıcı ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntülerde beynin komparatif anatomisini incelemiştir. Postmortem formaldehit ile tespit edilmemiş (taze kadavra) beyinlerin kullanıldığı çalışma bu alanda MRG ile yapılan ilk çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Yüksek çözünürlükte görüntü elde

edebilmek için farklı sekans denemelerinin yapıldığı çalışmada gri ve ak madde arasındaki en yüksek kontrastın T2 ağırlıklı görüntülerden elde edildiği belirtilmektedir. Sagittal, axial ve koronal görüntülerin incelendiği çalışmada beyinde bulunan anatomik yapılar gösterilmiştir. Kesit görüntülerinde thalamus, corpus callosum, colliculus rostralis, cingulum, gyrus cinguli gibi büyük yapılar net olarak gözlenirken lamina medullaris externa, nucleus reticularis thalami, fasciculus mammilo-thalamicus, tractus habenulo-interpeduncularis gibi yapıların sınırları net olarak gözlenmemektedir (Schmidt ve ark 2012). *Ex vivo* formaldehit ile tespit edilmiş koyun beyinlerinde gerçekleştirilen mevcut çalışmada benzer şekilde en yüksek kontrast T2 ağırlıklı görüntülerden elde edilmiştir (Şekil 3.10). Lamina medullaris externa, nucleus reticularis thalami, fasciculus mammilo-thalamicus, tractus habenulo-interpeduncularis gibi yapıların sınırları net olarak gözlenmiştir (Şekil 3.11). Bunun nedeninin, mevcut çalışmada beyinlerden 3T gibi daha yüksek statik manyetik güce sahip MR tarayıcıdan görüntü elde edilmesi olduğu düşünülmektedir.

MRG ile elde edilen görüntülerde gerçekleştirilecek görüntü analizi işlemlerinde normalizasyon aşamasında daha önceden oluşturulan standart şablonlar kullanılmaktadır. Bu şablonlar sayesinde elde edilen görüntüler standartize edilerek güvenilir ölçümler gerçekleştirilmektedir. Ayrıca bu şablonların yanı sıra beynin segmentasyonu esnasında anatomik yapıların sınırlarının belirlendiği stereotaktik veya dijital atlaslar da oluşturulmaktadır. Mevcut çalışmada koyun beynine ait Ella ve Keller (2015), Nitzsche ve ark (2015) ve Ella ve ark (2017) tarafından oluşturulan standart şablon ve atlaslar kullanılmıştır. Normalizasyon T2 ağırlıklı görüntülerden oluşturulan standart şablonlara göre yapılmıştır. Erkek ve dişiler için ayrı ayrı oluşturulan standart şablonlar kullanılmıştır. Akkaraman koyunundan elde edilen MR görüntülerinde beyinde bulunan yapıların belirlenmesi ve segmentasyon işlemi açısından, bu görüntülerin çalışmada kullanılan standart atlas ve şablonlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.13).

Formaldehid ile tepit edilmiş beyinlerden MRG'de yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri formaldehitin sinyal yoğunluğunu azaltması ile gyri ve sulci arasında kalan hava kabarcıklarının artefakta neden olmasıdır. Hava kabarcıklarının artefakta neden olmaması için MR görüntüleme öncesi beyinler vakum pompası yağında bekletilerek sulcus'lar arasında bulunan hava kabarcıklarının uzaklaştırılması gerçekleştirilir (Saikali ve ark 2010, Edlow ve ark 2019, Henssen ve ark 2019, Rushmore ve ark 2020, Yates ve ark 2020). Aksi durumda

bu kabarcıklar özellikle hemispherium cerebri'den elde edilen görüntünün kalitesini düşürmektedir (Boucher ve ark 2020). Yapılan çalışmalara benzer olarak, mevcut çalışmada da MR görüntülemesinden önce beyinler vakum pompası yağında bekletilerek hava kabarcıkların sulcus'lar arasından uzaklaştırılması sağlanmıştır (Şekil 2.2). Böylece MRI görüntülerinde sulcus'lar arasında hava kabarcıklarından kaynaklanan artefaklar gözlenmemiştir.

Ex vivo çalışmalarda sadece sağlıklı beyinlerden elde edilen morfolojik ve morfometrik bilgilerin dışında, deneysel çalışmalarda ilaç ve tedavilerin beyin üzerine olan etkiside incelenmektedir. Kuzularda dexamethasone'nın frontal cortex ve hippocampus'un gelişimine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, dexamethasone tedavesinin frontal cortex ve hippocampus üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Yates ve ark 2020). Formaldehit ile tespit edilmiş kuzu beyinlerinden yüksek çözünürlükte görüntü elde etmek için kullanılan yöntem ile mevcut çalışmada geliştirilen yöntemin uyumlu olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmada geliştirilen bu yöntem ile deneysel çalışmalarda, beyindeki gelişim ve değişimlerin incelenebileceği düşünülmektedir.

Formaldehit ile tespit edilmiş veya taze kadavra kullanılan çalışmalarda yüksek çözünürlükte görüntü elde etmek için farklı sekans denemeleri yapılmaktadır. Schmidt ve ark (2019) tarafından ötenazisinden kısa bir süre sonra MR görüntülemesi gerçekleştirilen atta, beynin kesitsel anatomisi incelenmiştir. T2 ağırlıklı görüntülerin kullanıldığı çalışmada, beyindeki anatomik detaylar net olarak ayırt edilebilmektedir. Yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesinde en önemli faktör at beyninin koyun beynine oranla büyük bir hacime sahip olmasıdır. Bunun yanında kesit kalınlığının düşük olması ile TR ve NEX değerlerinin yüksek seçilmesinden dolayı, çözünürlük kalitesi yüksek görüntü elde edilmiştir. Ancak bu değerlerin yüksek seçilmesi görüntüleme süresinin (4 saat 55 dakika) artmasına neden olmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda sinirbiliminde insan ve hayvanlar üzerindeki araştırmalarda büyük bir artış görülmektedir. Bu araştırmalarda genel olarak deney hayvanları, çiftlik hayvanları ve primatlardan elde edilen bulgular insanlara uyarlanmaktadır. Bu kapsamda sinirbilimi araştırmalarında çiftlik hayvanları sınıfında genellikle domuzlar kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda beynin anatomik yapısı ile fizyoloji, endokrin ve üreme sistemlerinin özelliğinden ve bazı hastalık modellerinin oluşturulmasından dolayı, koyunlarda yapılan araştırmalarda çok fazla artış görülmektedir. Sinirbilimi araştırmalarında bu avantajlarından dolayı koyun alternatif bir canlı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mevcut çalışmada en yüksek çözünürlüğe sahip medikal görüntüleme yöntemi olan MRG kullanılarak koyun beyninin üç boyutlu rekonstriksüyonu gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de klinik uygulamalar veya bilimsel araştırmalar için kullanılan mevcut MR cihazlarında en yüksek statik manyetik gücün 3 Tesla olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda yüksek çözünürlükte görüntü elde edilebilmesi için beyinlerden 3 Tesla MR kullanılarak görüntü elde edilmiştir. *Ex vivo* koyun beyinlerinin kullanıldığı çalışmada, formaldehitin sinyal yoğunluğunu azaltarak görüntü kalitesini etkilemesinin önüne geçilmiştir. Elde edilen görüntülerde anatomik yapıların net ve detaylı bir şekilde gözlendiği tespit edilmişitir. Geliştirilen bu yöntem ile yüksek teslalı statik manyetik güce sahip cihazlar ile beyine ait küçük anatomik yapılardan, yüksek çöznürlükte görüntü elde edilebileceği düşünülmektedir. Bu durum, koyun veya diğer hayvanlarda oluşturulan hastalık modelleri üzerinde yapılan klinik çalışmaların beyin üzerindeki etkisi ve beyinde oluşturduğu değişikliklerin daha detaylı incelenebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Türkiye'deki veteriner fakültelerinde 3T manyetik güce sahip MR cihazlarının bulunmaması yapılacak olan *in vivo* çalışmaların önündeki en önemli sorundur. Mevcut çalışmada kullanılan yöntem ile postmortem (taze kadavra) veya formaldehit ile tespit edilmiş beyinler üzerinde deneysel çalışmaların yapılabileceği düşünülmektedir.

MR görüntülerinin segmentasyon yöntemi ile beyine ait yapılarda ölçümler yapılarak deneysel uygulamalarda beyinde ilgilenilen bölgelerdeki morfolojik veya morfometrik değişim gözlenebilecektir.

Üç boyutlu yazıcı ile elde edilen baskı modelinin anatomi eğitiminde etkin bir şekilde kullanılabileceği ön görülmektedir. Üç boyutlu model üzerinde beyine ait diğer yapıların segmentasyonu gerçekleştirilerek bu kısımların da üç boyutlu yazıcı ile baskıları oluşturulup, daha detaylı eğitim materyallerinin temin edilebileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Akbulut U, 2011. MRI: İlk manyetik rezonans görüntüleme'yi başaran kimyaci, 3 s. Erişim tarihi 09 Eylül 2018. Erişim adresi, https://www.uralakbulut.com.tr/wp-content/uploads/2009/11/MRI.doc%c4%b0LKMANYET%c4%b0K-REZONANS-G%c3%96R%c3%9cNT%c3%9cLEMEY%c4%b0BA%c5%9eARAN-K%c4%b0MYACI%c5%9eUBAT2011.pdf

Alkemade A, Keuken MC, Forstmann BU, 2013. A perspective on terra incognita: Uncovering the neuroanatomy of the human subcortex. Front Neuroanat, 7 (40), 1-2.

Alkemade A, Pine K, Kirilina E, Keuken MC, Mulder MJ, Balesar R, Groot JM, Bleys RL, Trampel R, Weiskopf N, 2020. 7 Tesla MRI followed by histological 3D reconstructions in whole-brain specimens. Front Neuroanat, 14 (536838), 1-11.

Amunts K, Lepage C, Borgeat L, Mohlberg H, Dickscheid T, Rousseau MÉ, Bludau S, Bazin PL, Lewis LB, Oros-Peusquens AM, Sahah NJ, Lippert T, Zilles K, Evans AC, 2013. BigBrain: An ultrahigh-resolution 3D human brain model. Science, 340 (6139), 1472-75.

Andics A, Gácsi M, Faragó T, Kis A, Miklósi Á, 2014. Voice-sensitive regions in the dog and human brain are revealed by comparative fMRI. Curr Biol, 24 (5), 574-78.

Arencibia A, Vazquez JM, Ramirez JA, Ramirez G, Vilar JM, Rivero MA, Alayon S, Gil F, 2001. Magnetic resonance imaging of the normal equine brain. Vet Radiol Ultrasound, 42 (5), 405-08.

Arencibia A, Rivero M, Gil F, Ramírez J, Corbera J, Ramírez G, Vazquez J, 2005. Anatomy of the cranioencephalic structures of the camel (Camelus dromedarius L.) by imaging techniques: A magnetic resonance imaging study. Anat Histol Embryol, 34 (1), 52-55.

Asyalı FZ, 2006. Manyetik rezonans görüntüleme, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC, 2008. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. Medical image analysis, 12 (1), 26-41.

Aydoğdu S, 2016. Akkaraman koyunu ve kıl keçisi beyin hemisferlerine ait substantia grisea, alba ve ventriculus lateralis hacimlerinin Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplanması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Bagley C, 1922. Cortical motor mechanism of the sheep brain. Arch Neur Psych, 7 (4), 417-53.

Bahar S, Dayan MO, 2014. Atlarda beyin hemisferlerine ait substantia grisea, alba ve ventriculus lateralis hacimlerinin Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplanması. Eurasian J Vet Sci, 30 (2), 102-07.

Bakıcı C, Ekim O, Ergin İ, Algın O, Oto Ç, 2020. 3 tesla magnetic resonance imaging and multiplanar reconstruction of the brain and its associated structures in sheep. Ankara Univ Vet Fak Derg, 67 (1), 11-14.

Ballarin C, Povinelli M, Granato A, Panin M, Corain L, Peruffo A, Cozzi B, 2016. The brain of the domestic Bos taurus: Weight, encephalization and cerebellar quotients, and comparison with other domestic and wild cetartiodactyla. PLoS One, 11 (4), 1-14.

Barrière DA, Ella A, Adriaensen H, Roselli CE, Chemineau P, Keller M, 2019. In vivo magnetic resonance imaging reveals the effect of gonadal hormones on morphological and functional brain sexual dimorphisms in adult sheep. PSYCDE, 109, 1-12.

Baskin DS, Browning JL, Widmayer MA, Zhu Z-Q, Grossman RG, 1994. Development of a model for Parkinson's disease in sheep using unilateral intracarotid injection of MPTP via slow continuous infusion. Life Sci, 54 (7), 471-79.

Bezgin G, Vakorin VA, van Opstal AJ, McIntosh AR, Bakker R, 2012. Hundreds of brain maps in one atlas: Registering coordinate-independent primate neuro-anatomical data to a standard brain. Neuroimage, 62 (1), 67-76.

Billings BK, Behroozi M, Helluy X, Bhagwandin A, Manger PR, Güntürkün O, Ströckens F, 2020. A three-dimensional digital atlas of the Nile crocodile (Crocodylus niloticus) forebrain. Brain Struct Funct, 225, 683-703.

Bishop KM, Wahlsten D, 1997. Sex differences in the human corpus callosum: Myth or reality? Neurosci Biobehav Rev, 21 (5), 581-601.

Blogg S, Loveman G, Seddon F, Woodger N, Koch A, Reuter M, Gennser M, White M, 2004. Magnetic resonance imaging and neuropathology findings in the goat nervous system following hyperbaric exposures. Eur Neurol, 52, 18-28.

Boltze J, Förschler A, Nitzsche B, Waldmin D, Hoffmann A, Boltze CM, Dreyer AY, Goldammer A, Reischauer A, Hartig W, Geiger KD, Barthel H, Emmrich F, Gille U, 2008. Permanent middle cerebral artery occlusion in sheep: A novel large animal model of focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab, 28 (12), 1951-64.

Boucher S, Arribarat G, Cartiaux B, Lallemand EA, Péran P, Deviers A, Mogicato G, 2020. Diffusion tensor imaging tractography of white matter tracts in the equine brain. Front Vet. Sci, 7 (382), 1-10.

Braak H, Braak E, Strothjohann M, 1994. Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral cortex of sheep and goat. Neurosci Lett, 171 (1-2), 1-4.

Brodmann K, 1909. Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues (Brodmann's Localization in the Cerebral Cortex), Çeviri Editörü: Garey LJ, 3rd Ed. USA, Springer, s. 1-280.

Brus M, Meurisse M, Gheusi G, Keller M, Lledo PM, Lévy F, 2013. Dynamics of olfactory and hippocampal neurogenesis in adult sheep. J Comp Neurol, 521 (1), 169-88.

Buonanno FS, Pykett IL, Kistler JP, Vielma J, Brady TJ, Hinshaw WS, Goldman MR, Newhouse JH, Pohost GM, 1982. Cranial anatomy and detection of ischemic stroke in the cat by nuclear magnetic resonance imaging. Radiology, 143 (1), 113-14.

Bushong SC, 2008. Radiologic science for technologists workbook and laboratory manual physics, biology, and protection. 8th Ed. United States, Elsevier Health Sciences, p. 1-81.

Byanet O, Onyeanusi BI, Ibrahim NDG, 2009. Sexual dimorphism with respect to the macro-morphometric investigations of the forebrain and cerebellum of the grasscutter (Thryonomys swinderianus). Int J Morphol, 27 (2), 361-65.

Byrom MJ, Bannon PG, White GH, Ng MKC, 2010. Animal models for the assessment of novel vascular conduits. J Vasc Surg, 52 (1), 176-95.

Calabrese E, Badea A, Coe CL, Lubach GR, Shi Y, Styner MA, Johnson GA, 2015a. A diffusion tensor MRI atlas of the postmortem rhesus macaque brain. Neuroimage, 117, 408-16.

Calabrese E, Hickey P, Hulette C, Zhang J, Parente B, Lad SP, Johnson GA, 2015b. Postmortem diffusion MRI of the human brainstem and thalamus for deep brain stimulator electrode localization. Hum Brain Mapp, 36 (8), 3167-78.

Ceydeli N, 2000. Radyoloji görüntüleme tekniği. İzmir, Merit Medikal Teknolojiler, s. 251-307.

Chaffin MK, Walker MA, Mcarthur NH, Perris EE, Matthews NS, 1997. Magnetic resonance imaging of the brain of normal neonatal foals. Vet Radiol Ultrasound, 38 (2), 102-11.

Chang SJ, Santamaria AJ, Sanchez FJ, Villamil LM, Saraiva PP, Rodriguez J, Nunez-Gomez Y, Opris I, Solano JP, Guest JD, Noga BR, 2020. In vivo population averaged stereotaxic T2w MRI brain template for the adult yucatan micropig. Front Neuroanat, 14 (599701), 1-12.

Cohen ZR, Zaubermann J, Harnof S, Mardor Y, Nass D, Zadicario E, Hananel A, Castel D, Faibel M, Ram Z, 2007. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound for thermal ablation in the brain: A feasibility study in a swine model. Neurosurgery, 60 (4), 593-600.

Constant D, Ruther H, 1996. Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. Brain Res, 727 (1-2), 99-106.

Coulon M, Lévy F, Ravel C, Nowak R, Boissy A, 2014. Mild effects of gestational stress and social reactivity on the onset of mother–young interactions and bonding in sheep. Stress, 17 (6), 460-70.

Cozzi B, Povinelli M, Ballarin C, Granato A, 2014. The brain of the horse: Weight and cephalization quotients. Brain Behav Evol, 83 (1), 9-16.

Cozzi B, Bonfanti L, Canali E, Minero M, 2020. Brain waste: The neglect of animal brains. Front Neuroanat, 14 (573934), 1-12.

Crawshaw C, Kean DM, Mulholland RC, Worthington BS, Finlay D, Hawkes RC, Gyngell M, Moore WS, 1984. The use of nuclear magnetic resonance in the diagnosis of lateral canal entrapment. J Bone Joint Surg Br, 66 (5), 711-15.

Damadian R, 1971. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science, 171 (3976), 1151-53.

Damadian R, 1977. Nuclear magnetic resonance: A noninvasive approach to cancer. Hosp Pract, 12 (7), 63-70.

Datta R, Lee J, Duda J, Avants BB, Vite CH, Tseng B, Gee JC, Aguirre GD, Aguirre GK, 2012. A digital atlas of the dog brain. PLoS One, 7 (12), 1-8.

Demir M, 2011. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 3. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, s. 154-69.

Dere F, 2000. Nöroanatomi fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı. 3. Baskı. Adana, Adana Nobel Tıp Kitabevi, p. 75-430.

Dickie DA, Shenkin SD, Anblagan D, Lee J, Blesa Cabez M, Rodriguez D, Boardman JP, Waldman A, Job DE, Wardlaw JM, 2017. Whole brain magnetic resonance image atlases: A systematic review of existing atlases and caveats for use in population imaging. Front Neuroinform, 11 (1), 1-15.

Dinopoulos A, Karamanlidis A, Papadopoulos G, Antonopoulos J, Michaloudi H, 1985. Thalamic projections to motor, prefrontal, and somatosensory cortex in the sheep studied by means of the horseradish peroxidase retrograde transport method. J Comp Neurol, 241 (1), 63-81.

Dumoulin CL, Hart Jr H, 1986. Magnetic resonance angiography. Radiology, 161 (3), 717-20.

Dursun N, 2008. Veteriner Anatomi III. 7. Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, s. 1-89.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, 2018. Veteriner Anatomi Konu Anlatımı ve Atlas. Çeviri Editörleri: Hazıroğlu RM, Çakır A, 4. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, s 1-332.

Ebinger P, 1975. A cytoarchitectonic volumetric comparison of the area gigantopyramidalis in wild and domestic sheep. Anat Embryol, 147 (2), 167-75.

Edlow BL, Mareyam A, Horn A, Polimeni JR, Witzel T, Tisdall MD, Augustinack JC, Stockmann JP, Diamond BR, Stevens A, Tirrel LS, Folkerth RD, Wald LL, Fischl B, Kouwe AVD, 2019. 7 Tesla MRI of the ex vivo human brain at 100 micron resolution. Sci Data, 6 (244), 1-10.

Ella A, Keller M, 2015. Construction of an MRI 3D high resolution sheep brain template. Magn Reson Imaging, 33 (10), 1329-37.

Ella A, Delgadillo JA, Chemineau P, Keller M, 2017. Computation of a high-resolution MRI 3D stereotaxic atlas of the sheep brain. J Comp Neurol, 525 (3), 676-92.

Elster AD, DiPersio DA, Moody DM, 1990. Sexual dimorphism of the human corpus callosum studied by magnetic resonance imaging: Fact, fallacy and statistical confidence. Brain Dev, 12 (3), 321-25.

Eriş S, 2008. Manyetik rezonans görüntüleme teknikleri. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.

Eryaman Y, Lagore RL, Ertürk MA, Utecht L, Zhang P, Torrado-Carvajal A, Türk EA, DelaBarre L, Metzger GJ, Adriany G, Uğurbil K, Vaughan JT, 2018a. Radiofrequency heating studies on anesthetized swine using fractionated dipole antennas at 10.5 T. Magn Reson Med, 79 (1), 479-88.

Eryaman Y, Zhang P, Utecht L, Kose K, Lagore RL, DelaBarre L, Kulesa J, Eberly LE, Adriany G, Iles TL, Iaizzo PA, Vaughan JT, Ugurbil K, 2018b. Investigating the physiological effects of 10.5 Tesla static field exposure on anesthetized swine. Magn Reson Med, 79 (1), 511-14.

Evans HE, De Lahunta A, 2013. Miller's anatomy of the dog. 4th Ed. China, Elsevier, p. 563-730.

Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylwar S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R, 2012. 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. Magn Reson Imaging, 30 (9), 1323-41.

Felix R, Schörner W, Laniado M, Niendorf H, Claussen C, Fiegler W, Speck U, 1985. Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DTPA. Radiology, 156 (3), 681-88.

Feng L, Jeon T, Yu Q, Ouyang M, Peng Q, Mishra V, Pletikos M, Sestan N, Miller MI, Mori S, Hsiao S, Liu S, Huang H, 2017. Population-averaged macaque brain atlas with high-resolution ex vivo DTI integrated into in vivo space. Brain Struct Funct, 222, 4131-47.

Ferreira G, Keller M, Saint-Dizier H, Perrin G, Lévy F, 2004. Transfer between views of conspecific faces at different ages or in different orientations by sheep. Behav Processes, 67 (3), 491-99.

Filler A, 2009. The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI. Nat Prec, 1-76.

Finnie J, 2001. Animal models of traumatic brain injury: a review. Aust Vet J, 79 (9), 628-33.

Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Turner RJ, Helps S, Vink R, Byard RW, Chidlow G, Sandoz B, Dutschke J, Anderson RWG, 2012. Neuropathological changes in a lamb model of non-accidental head injury (the shaken baby syndrome). J Clin Neurosci, 19 (8), 1159-64.

Fischl B, 2012. FreeSurfer. Neuroimage, 62 (2), 774-81.

Fletcher EL, Jobling AI, Vessey KA, Luu C, Guymer RH, Baird PN, 2011. Animal models of retinal disease. Prog Mol Biol Transl Sci, 100, 211-86.

Forstmann BU, de Hollander G, van Maanen L, Alkemade A, Keuken MC, 2017. Towards a mechanistic understanding of the human subcortex. Nat Rev Neurosci, 18 (1), 57-65.

Frey S, Pandya DN, Chakravarty MM, Bailey L, Petrides M, Collins DL, 2011. An MRI based average macaque monkey stereotaxic atlas and space (MNI monkey space). Neuroimage, 55 (4), 1435-42.

Getty R, 1975. Sissons and Grossmann's the anatomy of the domestic animals Vol I. 5th Ed. Phiadelphia, W B Saunders Company, p. 182-226.

Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, Ugurbil K, Andersson J, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM, Van Essen DC, 2016. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature, 536, 171-78.

Godenschweger F, Kägebein U, Stucht D, Yarach U, Sciarra A, Yakupov R, Lüsebrink F, Schulze P, Speck O, 2016. Motion correction in MRI of the brain. Phys Med Biol, 61 (5), R32-R56.

Gray-Edwards HL, Salibi N, Josephson EM, Hudson JA, Cox NR, Randle AN, McCurdy VJ, Bradbury AM, Wilson DU, Beyers RJ, Denney TS, Martin DR, 2014. High resolution MRI anatomy of the cat brain at 3 Tesla. J Neurosci Methods, 227, 10-7.

Gründer W, Goldammer A, Schober R, Vitzthum H-E, 2003. Cryotherapy of the braina new methodologic approach. Z Med Phys, 13 (3), 203-07.

Guz W, Pazdan D, Stachyra S, Świętoń F, Poręba P, Bednarz M, Lis A, Kazańska A, Krukowska J, Klęba J, Urbanik A, 2019. Analysis of corpus callosum size depending on age and sex. Folia Morphol, 78 (1), 24-32.

Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Bomsdorf H, Kunz D, Tischler R, 1986a. MR imaging using stimulated echoes (STEAM). Radiology, 160 (3), 787-90.

Haase A, Matthaei D, Hänicke W, Frahm J, 1986b. Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. Radiology, 160 (2), 537-41.

Hartmann A, Söffler C, Failing K, Schaubmar A, Kramer M, Schmidt MJ, 2014. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the normal canine brain. Vet Radiol Ultrasound, 55 (6), 592-98.

Hawkes R, Holland G, Moore W, Roebuck E, Worthington B, 1981. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the normal abdomen. J Comput Assist Tomogr, 5 (5), 613-18.

Hayashi T, Hou Y, Glasser MF, Autio JA, Knoblauch K, Inoue-Murayama M, Coalson T, Yacoub E, Smith S, Kennedy H, Van Essen DC, 2021. The nonhuman primate neuroimaging & neuroanatomy project. Neuroimage, 229, 1-21 .

Henssen D, Mollink J, Kurt E, van Dongen R, Bartels R, Grabetael D, Kozicz T, Axer M, Van Cappellen van Walsum AM, 2019. Ex vivo visualization of the trigeminal pathways in the human brainstem using 11.7T diffusion MRI combined with microscopy polarized light imaging. Brain Struct Funct, 224, 159-70.

Herek D, Karabulut N, 2010. Manyetik rezonans görüntüleme. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni, 1 (3), 214-22.

Herschel J, 1972. A scaled ratio of body weight to brain weight as a comparative index for relative importance of brain size in mammals of widely varying body mass. Psychol Rep, 31 (1), 84-6.

Hess A, Hinz R, Keliris GA, Boehm-Sturm P, 2018. On the usage of brain atlases in neuroimaging research. Mol Imaging Biol, 20 (5), 742-49.

Hofman MA, 1985. Size and shape of the cerebral cortex in mammals (Part 1 of 2). Brain Behav Evol, 27, 28-40.

Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH, 1986. MRI of normal brain maturation. AJNR, 7 (2), 201-08.

Hudson LC, Cauzinille L, Kornegay JN, Tompkins MB, 1995. Magnetic resonance imaging of the normal feline brain. Vet Radiol Ultrasound, 36 (4), 267-75.

Hutchinson EB, Schwerin SC, Radomski K, Sadeghi N, Jenkins J, Komlosh ME, Irfanoglu MO, Juliano SL, Pierpaoli C, 2017. Population based MRI and DTI templates of the adult ferret brain and tools for voxelwise analysis. Neuroimage, 152, 575-89.

Ibe C, Onyeanusi B, Hambolu J, Ayo J, 2010. Sexual dimorphism in the whole brain and brainstem morphometry in the African giant pouched rat (Cricetomys gambianus, Waterhouse 1840). Folia Morphol, 69 (2), 69-74.

Jacobsen JC, Bawden CS, Rudiger SR, McLaughlan CJ, Reid SJ, Waldvogel HJ, MacDonald ME, Gusella JF, Walker SK, Kelly JM, Webb GC, Faull RL, Rees MI, Snell RG, 2010. An ovine transgenic Huntington's disease model. Hum Mol Genet, 19 (10), 1873-82.

Jacqmot O, Van Thielen B, Fierens Y, Hammond M, Willekens I, Schuerbeek PV, Verhelle F, Goossens P, De Ridder F, Clarys JP, Vanbinst A, Mey JD, 2013. Diffusion tensor imaging of white matter tracts in the dog brain. Anat Rec, 296 (2), 340-49.

Jacqmot O, Van Thielen B, Michotte A, de Mey J, Provyn S, Tresignie J, 2020. Neuroanatomical reconstruction of the canine visual pathway using diffusion tensor imaging. Front Neuroanat, 14 (54), 1-11.

Jardine DL, Charles CJ, Melton IC, May CN, Forrester MD, Frampton CM, Bennett SI, Ikram H, 2002. Continual recordings of cardiac sympathetic nerve activity in conscious sheep. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282 (1), H93-H9.

Jelsing J, Rostrup E, Markenroth K, Paulson OB, Gundersen HJG, Hemmingsen R, Pakkenberg B, 2005. Assessment of in vivo MR imaging compared to physical sections in vitro—A quantitative study of brain volumes using stereology. Neuroimage, 26 (1), 57-65.

Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM, 2012. Fsl. Neuroimage, 62 (2), 782-90.

Jezzard P, Rauschecker JP, Malonek D, 1997. An in vivo model for functional MRI in cat visual cortex. Magn Reson Med, 38 (5), 699-705.

John SE, Lovell TJ, Opie NL, Wilson S, Scordas TC, Wong YT, Rind GS, Ronayne S, Bauquier SH, May CN, Grayden DB, O'Brienb TJ, Oxley TJ, 2017. The ovine motor cortex: a review of functional mapping and cytoarchitecture. Neurosci Biobehav Rev, 80, 306-15.

Johnson JI, Rubel EW, Hatton GI, 1974. Mechanosensory projections to cerebral cortex of sheep. J Comp Neurol, 158 (1), 81-107.

Johnson JI, Sudheimer KD, Davis KK, Kerndt GM, Winn BM, . Brain Biodiversity Bank The Sheep Brain Atlas. Erişim tarihi, 10 Mart 2021. Erişim adresi, https://brains.anatomy.msu.edu/brains/sheep/index.html.

Johnson PJ, Janvier V, Luh W-M, FitzMaurice M, Southard T, Barry EF, 2019. Equine stereotactic population average brain atlas with neuroanatomic correlation. Front Neuroanat, 13 (89), 1-13.

Johnson PJ, Luh W-M, Rivard BC, Graham KL, White A, Fitz-Maurice M, Loftus JP, Barry EF, 2020. Stereotactic cortical atlas of the domestic canine brain. Sci Rep, 10 (4781), 1-16.

Kahle W, Leonhardt H, Platzer W, 1987. Anatomi Atlası Sinir Sistemi ve Duyu Organlar Cilt 3. Çeviri Editörleri: Kazancıgil A, Şarman K, 4. Baskı, Kırklareli, Sermet Matbaası, s. 1-306.

Kang BT, Ko KJ, Jang DP, Han JY, Lim CY, Park C, Yoo JH, Kim JW, Jung DI, Kim YB, Woo EJ, Cho ZE, Park HM, 2009. Magnetic resonance imaging of the canine brain at 7 T. Vet Radiol Ultrasound, 50 (6), 615-21.

Karabulut N, Erdil E, Çetin M. A Markov chain Monte Carlo based rigid image registration method. 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), Bildiri Özet Kitapçığı: 1-4, 15-18 May 2017, Antalya, Türkiye

Karger B, Puskas Z, Ruwald B, Teige K, Schuirer G, 1998. Morphological findings in the brain after experimental gunshots using radiology, pathology and histology. Int J Legal Med, 111 (6), 314-19.

Kärkkäinen M, Mero M, Nummi P, Punto L, 1991. Low field magnetic resonance imaging of the canine central nervous system. Vet Radiol, 32 (2), 71-4.

Kavoi BM, Jameela H, 2011. Comparative morphometry of the olfactory bulb, tract and stria in the human, dog and goat. Int J Morphol, 29 (3), 939-46.

Kavoi BM, Kisipan ML, 2019. A Gross morphometric study of olfactory brain components in the rufous sengi (Elephantulus rufescens). Int J Morphol, 37 (3), 1003-1007.

Kaya T, 2008. Kas iskelet yumuşak doku radyolojisi. 1. Baskı. Bursa, Nobel Güneş Tıp Kitabevi, s. 29-44.

Kaya T, Adapınar B, Özkan R, 1997. Temel radyoloji tekniği. 1. Baskı. İstanbul, Güneş Nobel Tıp Kitabevleri, s. 356-414.

Kendrick KM, da Costa AP, Leigh AE, Hinton MR, Peirce JW, 2001. Sheep don't forget a face. Nature, 414, 165-66.

Kii S, Uzuka Y, Taura Y, Nakaichi M, Takeuchi A, Inokuma H, Onishi T, 1997. Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs. Vet Radiol Ultrasound, 38 (6), 430-33.

Kim DS, Duong TQ, Ugurbil K, Kim SG, 2001. Functional mapping in the cat primary visual cortex using high magnetic fields. In: The cat primary visual cortex. Eds: Payne BR, Peters A, 1st Ed. USA: Elsevier, p. 195-220.

Kim DS, Kim M, Ronen I, Formisano E, Kim KH, Ugurbil K, Mori S, Goebel R, 2003. In vivo mapping of functional domains and axonal connectivity in cat visual cortex using magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging, 21 (10), 1131-40.

King JL, 1911. Localisation of the motor area in the sheep's brain by the histological method. J Comp Neurol, 21 (3), 311-21.

Koçak A, 2009. Karotis arter ve periferik arter lezyonlarının değerlendirilmesinde renkli doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi, çok kesitli bilgisayalı tomografi anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi bulgularının karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

König HE, Liebich HG, Cerveny C, 2004. Nervous system (systema nervosum). Ln: Veterinary anatomy of domestic mammals. Eds: König HE, Liebich HG, 3rd Ed. Stuttgart: Schattauer, p. 465-536.

Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR, Reddy VK, 1989. Canine brain anatomy on magnetic resonance images. Vet Radiol, 30 (4), 147-58.

Kumar A, Welti D, Ernst RR, 1975. NMR Fourier zeugmatography. J Magn Reson, 18 (1), 69-83.

Kumar M, Duda JT, Yoon SY, Bagel J, O'Donnell P, Vite C, Pickup S, Gee JC, Wolfe JH, Poptani H, 2016. Diffusion tensor imaging for assessing brain gray and white matter abnormalities in a feline model of α-mannosidosis. J Neuropathol Exp Neurol, 75 (1), 35-43.

Kumaş A, 2007. Radyasyon fiziği ve tıbbi uygulamaları. 2. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, s. 15-80.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR, 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci, 89 (12), 5675-79.

Landacre F, 1930. The major and minor sulci of the brain of the sheep. Ohio J Sci, 30, 36-49.

Lauterbur PC, 1973. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. Nature, 242, 190-91.

Lee SH, Jahng GH, Choe IH, Choi CB, Kim DH, Kim HY, 2013. Neural pathway interference by retained acupuncture: A functional MRI study of a dog model of Parkinson's disease. CNS Neurosci Ther, 19 (8), 585-95.

Lee W, Lee SD, Park MY, Foley L, Purcell-Estabrook E, Kim H, Yoo SS, 2015. Functional and diffusion tensor magnetic resonance imaging of the sheep brain. BMC Vet Res, 11 (262), 1-8.

Leigh EJ, Mackillop E, Robertson ID, Hudson LC, 2007. Clinical anatomy of the canine brain using magnetic resonance imaging. Vet Radiol Ultrasound, 49 (2), 113-21.

Lewis B, 1878. On the comparative structure of the cortex cerebri. Brain, 1 (1), 79-96.

Lidegran MK, Frenckner BP, Mosskin M, Nordell B, Palmér K, Lindén VB, 2006. MRI of the brain and thorax during extracorporeal membrane oxygenation: Preliminary report from a pig model. ASAIO journal, 52, 1, 104-09.

Liu C, Frank QY, Yen CC-C, Newman JD, Glen D, Leopold DA, Silva AC, 2018. A digital 3D atlas of the marmoset brain based on multi-modal MRI. Neuroimage, 169, 106-16.

Lueck C, Zeki S, Friston K, Deiber M-P, Cope P, Cunningham VJ, Lammertsma A, Kennard C, Frackowiak R, 1989. The colour centre in the cerebral cortex of man. Nature, 340, 386-89.

Mansfield P, 1977. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. J Phys C Solid State Phys, 10 (3), L55-L58

Marcilloux JC, Félix MB, Rampin O, Stoffels C, Ibazizen MT, Cabanis E, Laplace JP, Albe-Fessard D, 1993. Preliminary results of a magnetic resonance imaging (MRI) study of the pig brain placed in stereotaxic conditions. Neurosci Lett, 156 (1-2), 113-16.

Marino L, Murphy TL, Deweerd AL, Morris JA, Fobbs AJ, Humblot N, Ridgway SH, Johnson JI, 2001a. Anatomy and three-dimensional reconstructions of the brain of the white whale (Delphinapterus leucas) from magnetic resonance images. Anat Rec, 262 (4), 429-39.

Marino L, Sudheimer KD, Murphy TL, Davis KK, Pabst DA, McLellan WA, Rilling JK, Johnson JI, 2001b. Anat Rec, 264 (4), 397-414.

Marino L, Murphy TL, Gozal L, Johnson JI, 2001c. Magnetic resonance imaging and three-dimensional reconstructions of the brain of a fetal common dolphin, (Delphinus delphis). Anat Embryol, 203 (5), 393-402.

Marino L, Sherwood CC, Delman BN, Tang CY, Naidich TP, Hof PR, 2004a. Neuroanatomy of the killer whale (Orcinus orca) from magnetic resonance images. Anat Rec, 281 (2), 1256-63.

Marino L, Sudheimer K, Mclellan WA, Johnson JI, 2004b. Neuroanatomical structure of the spinner dolphin (Stenella longirostris orientalis) brain from magnetic resonance images. Anat Rec, 279 (1), 601-10.

Martín-Vaquero P, Da Costa RC, Echandi RL, Tosti CL, Knopp MV, Sammet S, 2010. Magnetic resonance imaging of the canine brain at 3 and 7 T. Vet Radiol Ultrasound, 52 (1), 25-32.

Martini L, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, 2001. Sheep model in orthopedic research: A literature review. Comp Med, 51 (4), 292-99.

May NDS, 1964. The anatomy of the sheep. 2nd Ed. Australia, University of Queensland Press, p. 240-266.

McCormick MM, Liu X, Ibanez L, Jomier J, Marion C, Ibanez L, 2014. ITK: enabling reproducible research and open science. Front Neuroinform, 8 (13), 1-11.

McGeady T, Quinn P, FitzPatrick E, Ryan M, 2011. Sinir Sistemi. In: Veteriner Embriyoloji. Çeviri Editörleri: Çelik İ, Öznurlu Y, 1. Baskı, Malatya, Medipres Yayıncılık, s. 161-92.

McLaren DG, Kosmatka KJ, Oakes TR, Kroenke CD, Kohama SG, Matochik JA, Ingram DK, Johnson SC, 2009. A population-average MRI-based atlas collection of the rhesus macaque. Neuroimage, 45 (1), 52-9.

Mogicato G, Conchou F, Layssol-Lamour C, Raharison F, Sautet J, 2011a. Normal feline brain: Clinical anatomy using magnetic resonance imaging. Anat Histol Embryol, 41 (2), 87-95.

Mogicato G, Conchou F, Raharison F, Sautet J, 2011b. Normal canine brain: comparison between magnetic resonance imaging and cross-sectional anatomy. Rev Med Vet, 162 (8-9), 400-05.

Morton A, 2018. Large-brained animal models of Huntington's disease: Sheep. In: Huntington's Disease. Eds: Precious SV, Rosser AE, Dunnett SB, 1st Ed. New York: Humana Press, p. 221-39.

Morton AJ, Avanzo L, 2011. Executive decision-making in the domestic sheep. PLoS One, 6 (1), 1-8.

Moustafa Salouci, Virginie Engelen, Olivier Jacqmot, Nadine Antoine, Nathalie Kirschvink, Gabriel A. Morphological and histological studies of sheep's brain. XXVIII EAVA Congress, 28-21 July 2010, Paris, France

Murray SJ, Black BL, Reid SJ, Rudiger SR, Bawden CS, Snell RG, Waldvogel HJ, Faull RL, 2019. Chemical neuroanatomy of the substantia nigra in the ovine brain. J Chem Neuroanat, 97, 43-56.

Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, Snigdha S, Rajagopal L, Harte MK, 2010. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. Pharmacol Ther, 128 (3), 419-32.

Nestler EJ, Hyman SE, 2010. Animal models of neuropsychiatric disorders. Nat Neurosci, 13 (10), 1161-69.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E, 2004. Lehrbuch der anatomie der haustiere band IV. 4th Ed. Stuttgart, Parey Verlag, p. 1-500.

Nieuwenhuys R, 2013. The myeloarchitectonic studies on the human cerebral cortex of the Vogt–Vogt school, and their significance for the interpretation of functional neuroimaging data. Brain Struct Funct, 218, 303-52.

Nitzsche B, Frey S, Collins LD, Seeger J, Lobsien D, Dreyer A, Kirsten H, Stoffel MH, Fonov VS, Boltze J, 2015. A stereotaxic, population-averaged T1w ovine brain atlas including cerebral morphology and tissue volumes. Front Neuroanat, 9 (69), 1-14.

Nitzsche B, Boltze J, Ludewig E, Flegel T, Schmidt MJ, Seeger J, Barthel H, Brooks OW, Gounis MJ, Stoffel MH, Schulze S, 2019. A stereotaxic breed-averaged, symmetric T2w canine brain atlas including detailed morphological and volumetrical data sets. Neuroimage, 187, 93-103.

Nomina Anatomica Veterinaria 2017. International ommittee on veterinary gross anatomical nomenclature. 6th Ed. Hannover, Ghent, Columbia, MO, Rio de Janerio, p. 1-160

Norris CN, 2019. Development of MRI-based Yucatan Minipig Brain Template. Master Thesis, Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia.

Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 19. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, s. 197-383.

Nuruddin S, Bruchhage M, Ropstad E, Krogenæs A, Evans NP, Robinson JE, Endestad T, Westlye LT, Madison C, Haraldsen IRH, 2013. Effects of peripubertal gonadotropin-releasing hormone agonist on brain development in sheep—A magnetic resonance imaging study. PSYCDE, 38 (10), 1994-2002.

Oelschläger H, Haas-Rioth M, Fung C, Ridgway S, Knauth M, 2008. Morphology and evolutionary biology of the dolphin (Delphinus sp.) brain–MR imaging and conventional histology. Brain Behav Evol, 71 (1), 68-86.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K, 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Nati Acad, 89 (13), 5951-55.

Olman C, Ronen I, Ugurbil K, Kim DS, 2003. Retinotopic mapping in cat visual cortex using high-field functional magnetic resonance imaging. J Neurosci Methods, 131 (1-2), 161-70.

Olopade JO, Onwuka SK, Balogun BA, Oke BO, 2005. Morphometric investigation of the braino of west african dwarf sheep in nigeria. Int J Morphol, 23 (2), 99-104.

Opie NL, John SE, Rind GS, Ronayne SM, Wong YT, Gerboni G, Yoo PE, Lovell TJ, Scordas TC, Wilson SL, Dornom A, Vale T, O'Brien TJ, Grayden DB, May CN, Oxley TJ, 2018. Focal stimulation of the sheep motor cortex with a chronically implanted minimally invasive electrode array mounted on an endovascular stent. Nat Biomed Eng, 2, 907-14.

Orhan O, 2008. Magnetik rezonans görüntüleme (Mrg)'nin klinik uygulamaları ve endikasyonları. Harran Üniv Tıp Fak Derg, 5 (2), 31-40

Oto Ç, 2007. Merkepte (Equus asinus) encephalon'un anatomisi ve transversal kesitlerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Oto Ç, 2017. Köpekte beynin 3 tesla manyetik rezonans ile 3 boyutlu multiplanar rekonstruksiyonu. Harran Üniv Vet Fak Derg, 6 (1), 69-72.

Öktay M, 1988. Omurgalı Hayvanların Karşılaştırmalı Anatomisi. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, s. 275-307.

Özdemir Hİ, 2010. Şizofrenide, beyinde görülen yapisal değişikliklerin manyetik rezonans görüntüleme ile voksel tabanli morfometrik analizi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

Özen AÇ, Algın O, Atalar E, 2015. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Ln: Temel radyoloji. Eds: Sancak İT, 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, s. 97-124.

Öziç MÜ, 2013. MR görüntülerinde Alzheimer hastaliğinin özniteliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Panciera DL, Duncan ID, Messing A, Rush JE, Turski PA, 1987. Magnetic resonance imaging in two dogs with central nervous system disease. J Small Anim Pract, 28 (7), 587-96.

Peruffo A, Corain L, Bombardi C, Centelleghe C, Grisan E, Graïc J-M, Bontempi P, Grandis A, Cozzi B, 2019. The motor cortex of the sheep: laminar organization, projections and diffusion tensor imaging of the intracranial pyramidal and extrapyramidal tracts. Brain Struct Funct, 224 (5), 1933-46.

Peterson DE, Chen SD, Calabrese E, White LE, Provenzale JM, 2016. Automated segmentation of the canine corpus callosum for the measurement of diffusion tensor imaging. NRJ, 29 (1), 4-12.

Pieri V, Trovatelli M, Cadioli M, Zani DD, Brizzola S, Ravasio G, Acocella F, Di Giancamillo M, Malfassi L, Dolera M, Riva M, Bello L, Falini A, Castellano A, 2019. In vivo diffusion tensor magnetic resonance tractography of the sheep brain: an atlas of the ovine white matter fiber bundles. Front vet sci, 6 (345), 1-15.

Pires M, Saraiva A, Estevinho J, Oliveira J, Pinto M, Seixas F, 2005. Extracranial meningioma in a dairy cow. Vet Rec, 157 (1), 32.

Przyborowska P, Adamiak Z, Holak P, Zhalniarovich Y, 2017. Comparison of feline brain anatomy in 0.25 and 3 Tesla magnetic resonance images. Anat Histol Embryol, 46 (2), 178-86.

Przyborowska P, Adamiak Z, Holak P, Zhalniarovich Y, Maksymowicz W, 2018. Diagnosis of cerebral ventriculomegaly in felines using 0.25 Tesla and 3 Tesla magnetic resonance imaging. Vet Med, 63 (1), 28-35.

Ramchandra R, Hood SG, Frithiof R, McKinley MJ, May CN, 2013. The role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the regulation of cardiac and renal sympathetic nerve activity in conscious normal and heart failure sheep. J Physiol, 591 (1), 93-107.

Rathjen S, Engelmann R, Struif S, Kaulisch T, Stiller D, Löwel S, 2003. The growth of cat cerebral cortex in postnatal life: a magnetic resonance imaging study. Eur J Neurosci, 18 (7), 1797-806.

Reid SJ, McKean NE, Henty K, Portelius E, Blennow K, Rudiger SR, Bawden CS, Handley RR, Verma PJ, Faull RLM, Waldvogel HJ, Zetterberg H, Snell RG, 2017. Alzheimer's disease markers in the aged sheep (Ovis aries). Neurobiol Aging, 58, 112-19.

Reveley C, Gruslys A, Ye FQ, Glen D, Samaha J, E. Russ B, Saad Z, K. Seth A, Leopold DA, Saleem KS, 2017. Three-dimensional digital template atlas of the macaque brain. Cereb Cortex, 27 (9), 4463-77.

Rogers JH, Rahdert DA, Caputo GR, Takeda PA, Palacios IF, Tio FO, Taylor EA, Low RI, 2009. Long-term safety and durability of percutaneous septal sinus shortening (The PS3 System™) in an ovine model. Catheter Cardiovasc Interv, 73 (4), 540-48.

Ronen I, Kim KH, Garwood M, Ugurbil K, Kim DS, 2003. Conventional DTI vs. slow and fast diffusion tensors in cat visual cortex. Magn Reson Med, 49 (5), 785-90.

Ronen I, Moeller S, Ugurbil K, Kim D-S, 2006. Analysis of the distribution of diffusion coefficients in cat brain at 9.4 T using the inverse Laplace transformation. Magn Reson Imaging, 24 (1), 61-8.

Roohey T, Raju TN, Moustogiannis AN, 1997. Animal models for the study of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a critical analysis. Early Hum Dev, 47 (2), 115-46.

Rose JE, 1942. A cytoarchitectural study of the sheep cortex. J Comp Neurol, 76 (1), 1-55.

Rosendal F, Pedersen M, Sangill R, Stødkilde-Jørgensen H, Nielsen MS, Bjarkam CR, Sunde N, Sørensen JC, 2009. MRI protocol for in vivo visualization of the Göttingen minipig brain improves targeting in experimental functional neurosurgery. Brain Res Bull, 79 (1), 41-5.

Runge VM, Schoerner W, Niendorf HP, Laniado M, Koehler D, Claussen C, Felix R, James Jr AE, 1985. Initial clinical evaluation of gadolinium DTPA for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging, 3 (1), 27-35.

Rushmore RJ, Wilson-Braun P, Papadimitriou G, Ng I, Rathi Y, Zhang F, O'Donnell LJ, Kubicki M, Bouix S, Yeterian E, s Lemaire JJ, Calabrese C, Johnson, GA, Kikinis R, Makris R, 2020. 3D Exploration of the Brainstem in 50-micron Resolution MRI. Front Neuroanat, 14 (40), 1-18.

Sacher GA, Staffeldt EF, 1974. Relation of gestation time to brain weight for placental mammals: Implications for the theory of vertebrate growth. Am Nat, 108 (963), 593-615.

Sadeghi Tarakameh A, Torrado Carvajal A, Ariyurek C, Atalar E, Adriany G, Metzger GJ, Lagore RL, Delabarre L, Grant A, Van de Moortele PF, Uğurbil K, Eryaman Y. Optimizing the topography of transmit coils for SAR management. In Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM, 16-21 June 2018, Paris, France.

Sadeghi Tarakameh A, Torrado Carvajal A, Lagore RL, Moen S, Wu X, Adriany G, Metzger GJ, DelaBarre L, Ugurbil K, Atalar E, Eryaman Y. Toward human head imaging at 10.5 T using an eight-channel transmit/receive array of bumped fractionated dipoles. In Proceedings of the 27th Annual Meeting of ISMRM, 11-16 May 2019, Montreal, QC, Canada.

Saikali S, Meurice P, Sauleau P, Eliat PA, Bellaud P, Randuineau G, Vérin M, Malbert CH, 2010. A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. J Neurosci Methods, 192 (1), 102-09.

Schaller O, 1992. Illustrated veterinary anatomical nomenclature. 1st Ed. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag, p. 1-571.

Schild HH, 1990. MRI made easy. 1st Ed. Berlin, Schering AG, p. 1-100.

Schmidt M, Pilatus U, Wigger A, Oelschläger H, Kramer M. Neuroanatomy of formalin-fixed neonatal calf brains as revealed by high-resolution magnetic-resonance-imaging. 19th Annual ESVN & ECVN Symposium, Abstract Book: p. 1158, 29-30 September 2006, Barcelona, Spain.

Schmidt M, Langen N, Klumpp S, Nasirimanesh F, Shirvanchi P, Ondreka N, Kramer M, 2012. A study of the comparative anatomy of the brain of domestic ruminants using magnetic resonance imaging. Vet J, 191 (1), 85-93.

Schmidt MJ, Knemeyer C, Heinsen H, 2019. Neuroanatomy of the equine brain as revealed by high-field (3Tesla) magnetic-resonance-imaging. PloS One, 14 (4), 1-49.

Schmidt MJ, Pilatus U, Wigger A, Kramer M, Oelschläger HA, 2009a. Neuroanatomy of the calf brain as revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. J Morphol, 270 (6), 745-58.

Schmidt MJ, Oelschläger HA, Haddad D, Purea A, Haase A, Kramer M, 2009b. Visualising the premature brain using 17.6 Tesla magnetic resonance imaging. Vet J, 182 (2), 215-22.

Schmidt V, 2014. Comparative anatomy of the pig brain-An integrative magnetic resonance imaging (MRI) study of the porcine brain with special emphasis on the external morphology of the cerebral cortex. Ph.D. Thesis, University of Giessen, Giessen.

Schörner W, Felix R, Claussen C, Fiegler W, Kazner E, Speck U, Niendorf H, 1984. Nuclear magnetic resonance diagnosis of cerebral tumours with the use of the contrast medium gadolinium-DTPA. ROFO, 141 (5), 511-16.

Shepherd TM, Thelwall PE, Stanisz GJ, Blackband SJ, 2009. Aldehyde fixative solutions alter the water relaxation and diffusion properties of nervous tissue. Magn Reson Med, 62 (1), 26-34.

Shishegar R, Joshi AA, Tolcos M, Walker DW, Johnston LA. Automatic segmentation of fetal brain using diffusion-weighted imaging cues. IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging, Abstract Book: 804-07, 18-21 April 2017, Melbourne, Australia.

Sienkiewicz T, Sergiel A, Huber D, Maślak R, Wrzosek M, Podgórski P, Reljić S, Paśko Ł, 2019. The brain anatomy of the brown bear (Carnivora, Ursus arctos L., 1758) compared to that of other carnivorans: A cross-sectional study using MRI. Front Neuroanat, 13 (79), 1-28.

Simpson S, King JL, 1911. Localisation of the motor area in the sheep. Exp Physiol, 4, (1), 53-65.

Sitek KR, Gulban OF, Calabrese E, Johnson GA, Lage-Castellanos A, Moerel M, Ghosh SS, De Martino F, 2019. Mapping the human subcortical auditory system using histology, postmortem MRI and in vivo MRI at 7T. eLife, 8, 1-36.

Smith J, James M, Bockhorst K, Smith M, Bradley D, Papadakis N, Carpenter T, Parsons A, Leslie R, Hall L, Huang LH, 2001. Investigation of feline brain anatomy for the detection of cortical spreading depression with magnetic resonance imaging. J Anat, 198 (5), 537-54.

Sørensen J, Bjarkam CR, Danielsen E, Simonsen CZ, Geneser F, 2000. Oriented sectioning of irregular tissue blocks in relation to computerized scanning modalities: Results from the domestic pig brain. J Neurosci Methods, 104, (1), 93-8.

Stehling MK, Turner R, Mansfield P, 1991. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. Science, 254 (5028), 43-50

Stolzberg D, Wong C, Butler BE, Lomber SG, 2017. Catlas: An magnetic resonance imaging-based three-dimensional cortical atlas and tissue probability maps for the domestic cat (Felis catus). J Comp Neurol, 525 (15), 3190-206.

Storey P, 2006. Introduction to Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. Ln: Magnetic resonance imaging: Methods and biologic applications. Eds: Prasad PV, 1st Ed. New Jersey: Humana Press Inc., p. 3-58

Stuckenschneider K, Hellige M, Feige K, Gasse H, 2014. 3-Tesla magnetic resonance imaging of the equine brain in healthy horses–Potentials and limitations. Pferdeheilkd Equine Med, 30 (6), 657-70.

Stypulkowski PH, Giftakis JE, Billstrom TM, 2011. Development of a large animal model for investigation of deep brain stimulation for epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg, 89 (2), 111-22.

Stypulkowski PH, Stanslaski SR, Jensen RM, Denison TJ, Giftakis JE, 2014. Brain stimulation for epilepsy--local and remote modulation of network excitability. Brain Stimul, 7 (3), 350-58.

Suman A, Pandya S, Shukla V, 2017. Morphology and morphometry of rhinencephalon of brain of surti buffalo (Bubalus bubalis). IJVSBT, 13, (2), 34-7.

Sun T, Hevner RF, 2014. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. Nat Rev Neurosci, 15, 217-32.

Şenvardar E. Nörogörüntülemede SPM uygulamaları: İşlevsel MR imgelerinde uzaysal önişleme. 10. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İstanbul, Türkiye.

Tecirlioğlu S, 1983. Koparatif Veteriner Anatomi Sinir Sistemi. 1. Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, s. 1-179.

Tillet Y, 1995. Distribution of neurotransmitters in the sheep brain. J Reprod Fertil Suppl, 49, 199-220.

Trampel R, Bazin P-L, Pine K, Weiskopf N, 2019. In-vivo magnetic resonance imaging (MRI) of laminae in the human cortex. Neuroimage, 197, 707-15.

Trovatelli M, 2020. Sheep as animal model in minimally invasive neurosurgery in EDEN2020. Ph.D. Thesis, Universita' Degli Studi Di Milano, Milano.

Tsuka T, Taura Y, 1999. Abscess of bovine brain stem diagnosed by contrast MRI examinations. J Vet Sci, 61 (4), 425-27.

Tuncel E, 2008. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 1-1052

Uğurbil K, 2018. Imaging at ultrahigh magnetic fields: History, challenges, and solutions. Neuroimage, 168, 7-32.

Van den Heuvel C, Blumbergs PC, Finnie JW, Manavis J, Jones NR, Reilly PL, Pereira RA, 1999. Upregulation of amyloid precursor protein messenger RNA in response to traumatic brain injury: An ovine head impact model. Exp Neurol, 159 (2), 441-50.

van Duijn S, Nabuurs RJ, van Rooden S, Maat Schieman ML, van Duinen SG, van Buchem MA, van der Weerd L, Natté R, 2011. MRI artifacts in human brain tissue after prolonged formalin storage. Magn Reson Med, 65, 6, 1750-58.

Vazquez J, Gil F, Ramírez G, Rivero M, Ramírez J, Vilar J, Arencibia A, 2001. Magnetic resonance imaging of two normal equine brains and their associated structures. Vet Rec, 148 (8), 229-32.

Watanabe H, Andersen F, Simonsen CZ, Evans SM, Gjedde A, Cumming P, Group DS, 2001. MR-based statistical atlas of the Göttingen minipig brain. Neuroimage, 14 (5), 1089-96.

Weiskopf N, Suckling J, Williams G, Correia MM, Inkster B, Tait R, Ooi C, Bullmore ET, Lutti A, 2013. Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD*, MT, and R2* at 3T: a multi-center validation. Front Neurosci, 7 (95), 1-11.

Weiss M, Alkemade A, Keuken MC, Műller-Axt C, Geyer S, Turner R, Forstmann BU, 2015. Spatial normalization of ultrahigh resolution 7 T magnetic resonance imaging data of the postmortem human subthalamic nucleus: A multistage approach. Brain Struct Funct, 220, 1695-703.

Wiggins GC, Polimeni JR, Potthast A, Schmitt M, Alagappan V, Wald LL, 2009. 96-Channel receive-only head coil for 3 Tesla: Design optimization and evaluation. Magn Reson Med, 62 (3), 754-62.

Withey DJ, Koles ZJ. Medical image segmentation: Methods and software. Proceedings of NFSI & ICFBI, 12-14 October 2007, Hangzhou, China.

Woodward A, Hashikawa T, Maeda M, Kaneko T, Hikishima K, Iriki A, Okano H, Yamaguchi Y, 2018. The Brain/MINDS 3D digital marmoset brain atlas. Sci Data, 5, 1-12.

Yates NJ, Feindel KW, Mehnert A, Beare R, Quick S, Blache D, Pillow JJ, Hunt RW, 2020. Ex vivo MRI analytical methods and brain pathology in preterm lambs treated with postnatal dexamethasone. Brain sciences, 10 (4), 1-16.

Yıldırım M, 2000. Temel Nöroanatomi. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 1-9.

Yong-Hing CJ, Obenaus A, Stryker R, Tong K, Sarty GE, 2005. Magnetic resonance imaging and mathematical modeling of progressive formalin fixation of the human brain. Magn Reson Med, 54 (2), 324-32.

Yoo TS, Ackerman MJ, Lorensen WE, Schroeder W, Chalana V, Aylward S, Metaxas D, Whitaker R, 2002. Engineering and algorithm design for an image processing API: A technical report on ITK-the insight toolkit. Stud Health Technol Inform, 85, 586-92.

Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G, 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. Neuroimage, 31 (3), 1116-28.

Zhong J, Chen DQ, Walker M, Waspe A, Looi T, Piorkowska K, Drake JM, Hodaie M, 2016. An in vivo multi-modal structural template for neonatal piglets using high angular resolution and population-based whole-brain tractography. Front Neuroanat, 10 (92), 1-10.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K, 2013. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. Trends Neurosci, 36 (5), 275-84.

7. EKLER

EK A: Biyoistatistik Ön Değerlendirme

Ek-1

Biyoistatistik Ön Değerlendirme

"**Koyun Beyninin 3 Tesla Manyetik Rezonans Görüntülerinin Üç Boyutlu Rekonstrüksyonu**" isimli projede, bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılması (Student's t test) analizine göre her bir grupta **en az 9 denek** olmak üzere toplamda gerekli örneklem genişliği **en az 18 denek** olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücü için beklenen değer yaklaşık % 80,08'dir. Güç analizlerine ilişkin sonuçlar aşağıda yer almaktadır. Çalışmadan elde edilen veri seti parametrik test ön şartları sağlandığında Bağımsız 2 grup t testi (Student's t test) ve Pearson Korelasyon katsayısı ile sağlanmadığında ise Mann Whitney-U testi ve Spearman Rho Korelasyon katsayısı ile değerlendirilmesi öngörülmektedir. Ayrıca aynı cinsiyetteki koyunların sağ ve sol ölçümlerinin karşılaştırılması için parametrik test ön şartları sağlandığında Bağımlı İki Grup t Testi (Eşleştirilmiş t Testi) ile sağlanmadığı taktirde ise Wilcoxon testi ile değerlendirilmesi öngörülmektedir.

Doç. Dr. Mustafa Agâh TEKİNDAL
Selçuk Üniversitesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı
15/04/2018

Power	N1/N2	Diff0	Diff1	H0 Alpha	H1 Alpha	Target Beta	Actual M0	M1	S
0,514 (0,022)	5/5 [0,492	0,0 0,535]	-0,3	0,050	0,044 (0,009)	0,487 [0,035	7,1 0,053]	7,4	0,2
0,617 (0,021)	6/6 [0,596	0,0 0,638]	-0,3	0,050	0,048 (0,009)	0,383 [0,038	7,1 0,057]	7,4	0,2
0,718 (0,020)	7/7 [0,698	0,0 0,737]	-0,3	0,050	0,055 (0,010)	0,283 [0,045	7,1 0,065]	7,4	0,2
0,759 (0,019)	8/8 [0,740	0,0 0,778]	-0,3	0,050	0,048 (0,009)	0,241 [0,038	7,1 0,057]	7,4	0,2
0,808 (0,017)	9/9 [0,790	0,0 0,825]	-0,3	0,050	0,051 (0,010)	0,193 [0,041	7,1 0,061]	7,4	0,2
0,862 (0,015)	10/10 [0,847	0,0 0,877]	-0,3	0,050	0,047 (0,009)	0,138 [0,038	7,1 0,056]	7,4	0,2
0,887 (0,014)	11/11 [0,873	0,0 0,901]	-0,3	0,050	0,048 (0,009)	0,113 [0,039	7,1 0,057]	7,4	0,2
0,915 (0,012)	12/12 [0,902	0,0 0,927]	-0,3	0,050	0,054 (0,010)	0,086 [0,044	7,1 0,064]	7,4	0,2

References

Chow, S.C.; Shao, J.; Wang, H. 2003. Sample Size Calculations in Clinical Research. Marcel Dekker. New York.
Devroye, Luc. 1986. Non-Uniform Random Variate Generation. Springer-Verlag. New York.
Matsumoto, M. and Nishimura,T. 1998. 'Mersenne twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator.' ACM Trans. On Modeling and Computer Simulations.
Zar, Jerrold H. 1984. Biostatistical Analysis (Second Edition). Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.

EK B: Etik Kurul Kararı

8. ÖZGEÇMİŞ

9. TURNİTİN RAPORU

Doktora Tez

Yazar Sedat Aydoğdu

Gönderim Tarihi: 27-Haz-2021 04:43PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1612730928
Dosya adı: Ar._G_r_Sedat_Aydo_du_Doktora_Tez.docx (20.12M)
Kelime sayısı: 20453
Karakter sayısı: 139309

Doktora Tez

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%5	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
2	www.umram.bilkent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
5	geb.uni-giessen.de İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	"2 Anatomie des Zentralnervensystems", MRT-Atlas ZNS-Befunde bei Hund und Katze, 2015. Yayın	<%1