

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## **KÖPEK BEYİNCİĞİNDE ASİMETRİ ARAŞTIRMASI**

Hemşire/Ebe Zühal KAÇAR

ANATOMİ ANABİLİM DALI

(TIP PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Necat KOYUN

VAN-2016

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## KÖPEK BEYİNCİĞİNDE ASİMETRİ ARAŞTIRMASI

Hemşire/Ebe Zühal KAÇAR  
ANATOMİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

...../...../2016

## TEŞEKKÜR

Araştırmamın planlanması ve yürütülmesinde her türlü desteği sağlayan tez danışmanım Y. Y. Ü. Tıp Fakóltesi Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Necat KOYUN'a, tezimin histolojik bölümünün hazırlanmasında beni yönlendiren ve büyük yardımları olan, Y. Y. Ü. Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ'ye, trafik kazasında kaybettiğimiz Y.Y.Ü. Tıp Fakóltesi Anatomi Anabilim Dalı eski Başkanı merhum Prof. Dr. Atıf ADINLIOĖLU'na sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam esnasında her türlü desteğini esirgemeyen varlığı ile güven veren yol arkadaşım, sevgili eřim Bahdi KAÇAR'a ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	II
Teşekkür .....	III
İçindekiler .....	IV
Tablolar Listesi .....	VI
Şekiller Listesi .....	VII
Simgeler ve Kısaltmalar .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Köpek Beyinciğinin Anatomisi .....	2
2.2. Cerebellum Histolojik Yapısı .....	8
2.3. Cerebellumun Fonksiyonu .....	8
2.4. Sinir Sisteminin ve Köpek beyinciğinin gelişimi .....	10
2.4.1. Köpek beyinciğinin gelişiminde erken dönem .....	16
2.4.2. Köpek Beyinciğinin karşılaştırmalı embriyolojisi .....	20
2.5. Purkinje Hücreci .....	22
2.6. Stereolojik metotlar .....	23
2.6.1. Disektör .....	27
2.6.2. Tarafsız sayım çerçevesi .....	27
2.6.3. Parçalama (fraksiyonlama) .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Gereç .....	29
3.2. Yöntem .....	29
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	35
5.1. Volüm (hacim) Asimetrisi .....	35
5.1.1. Sağ-Sol Hemisfer Farklılıkları .....	35
5.1.2. Sex Farklılıkları .....	37
5.1.3. Fonksiyonel asimetrisi .....	39
5.1.4 Patogenez .....	40

5.1.5. Solaklık/Sağlaklık etkisi .....	43
5.2. Hücre Asimetrisi .....	45
ÖZET .....	48
SUMMARY .....	49
KAYNAKLAR .....	50
ÖZGEÇMİŞ .....	56



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Çalışmamızda kullanılan parametreler ve bunlara ait hacim değerleri .....	32
<b>Tablo 2.</b>	Sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı .....	32
<b>Tablo 3.</b>	Dişilerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı .....	32
<b>Tablo 4.</b>	Erkeklerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı .....	33
<b>Tablo 5.</b>	Sol pençe tercihli köpeklerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı .....	33
<b>Tablo 6.</b>	Çalışmamızda dişi köpeklere ait purkinje hücre sayısı değerleri .....	33
<b>Tablo 7.</b>	Erkek ve dişi köpekler ait sağ ve sol hemisferlerinin purkinje hücre sayıları, ilgili alan disektör nokta sayıları, CE ve CV değerleri.....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Köpek beyin ve beyinciğin median görünümü .....	2
<b>Şekil 2.</b>	Beyin ve beyinciğin sagittal kesiti .....	4
<b>Şekil 3.</b>	Beyinciğin arkadan görünümü .....	5
<b>Şekil 4.</b>	Beyinciğin önden görünümü .....	6
<b>Şekil 5.</b>	Sinir sisteminin gelişmesi .....	11
<b>Şekil 6.</b>	Beyinciğin gelişim evreleri .....	14
<b>Şekil 7.</b>	Somitlik embriyolardan alınan beyinciğin sagittal kesitleri .....	20
<b>Şekil 8.</b>	Cerebellumda ki Purkinje tabakası.....	23
<b>Şekil 9.</b>	Kesitlerde boyut azalması .....	24
<b>Şekil 10.</b>	Kesit yöneliminin izdüşüm sayısına etkisi .....	25
<b>Şekil 11.</b>	Partikül yöneliminin kesitlerdeki izdüşüm sayısına etkisi .....	25
<b>Şekil 12.</b>	Doku içerisinde bulunan farklı büyüklükteki partiküller ve iki boyutlu düzlemlerdeki izdüşümleri .....	26
<b>Şekil 13.</b>	Tarafsız sayım çerçevesi .....	28
<b>Şekil 14.</b>	Beyincik arka lobu .....	30
<b>Şekil 15.</b>	Beyincik arka lobu (sağ ve sol hemisferler) .....	31

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte sunulmuştur.

<b>AChE</b>	Asetilkolin Esteraz
<b>CE</b>	Coefficient of Error (Hata Katsayısı)
<b>CN</b>	Cranial Nerve (Kranial Sinir)
<b>CV</b>	Coefficient of Variation (Değişim Katsayısı)
<b>EGL</b>	External Granular Layer (Dış Granüler Tabaka)
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance İmaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
<b>nuc</b>	Nükleus
<b>SRÖ</b>	Sistemik Rastgele Örnekleme
<b>tec</b>	Tektum
<b>teg</b>	Tegmentum

## 1. GİRİŞ

Cerebellum, motor fonksiyonların dışında başka fonksiyonları da üstlendiği bilinmektedir. Bu durum nöral mekanizmalar ve fonksiyonel integrasyon ile ilgili araştırmaları başlatmıştır. Beyinciğin fonksiyonel organizasyonu fonksiyonel asimetrisi ile ilişkili olup görevdeki performans ile ilgilidir. Beyincik fonksiyonel asimetrisi karmaşık bir özelliğe sahiptir. Bu özelliğin pratikte bazı hastalıklarla ilişkisi kurulabilir. Beyincikteki fonksiyonel asimetri beyin ve beyincikteki bazı alanlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple burada beyin-beyincik devresi özel bir öneme sahiptir.

İnsan beyinciği üzerinde asimetri araştırmaları az sayıda bulunmaktadır (Synder ve ark., 1995). Yapılan bu çalışmalarda daha çok psikiyatrik bozukluğu (özellikle şizofreni) bulunan şahısların beyinciği ile kontrol gruplarının beyinciği kıyaslanmıştır. Böylece, çalışılan kontrol gruplarının beyinciğinde dolaylı olarak asimetri araştırılmıştır (Levitt ve ark., 1999; Lawson ve ark., 2000; Hong ve ark., 2002). Bunun sonucunda, sağ beyincik hemisferi sol hemisfer'den daha büyük bulunmuştur (Loeber ve ark., 2001). Bu çalışmalarda, beyincik morfolojisi ile psikolojik bozukluklar ve özellikle şizofreni'nin ortaya çıkmasında bir ilişkiye dikkat çekilmiştir.

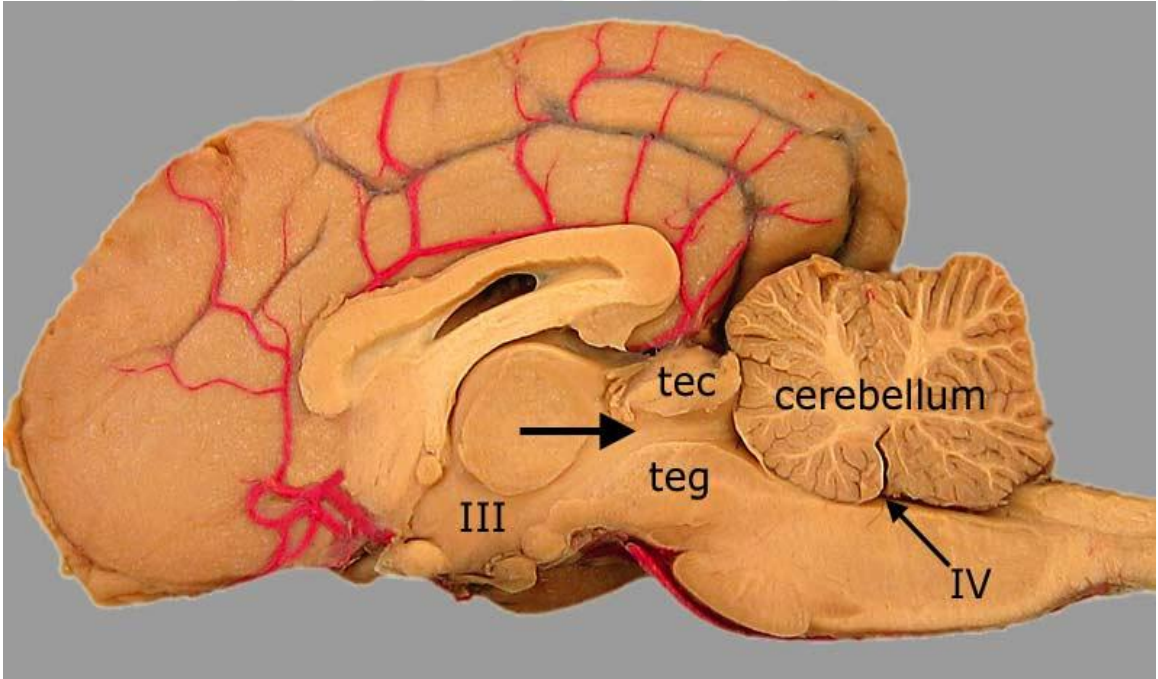
Bununla birlikte, hayvanlarda ve özellikle rat'larda beyincik asimetrisi çalışılmakta ve hücre düzeyinde asimetri bulunduğu bildirilmektedir (Mayhew ve ark., 1990; Roth ve Häusser, 2001). İnsanda, bazı gelişimsel bozukluklara (dikkat eksikliği, okuma yeteneği bozukluğu) bir köken aranmış ve son yıllarda el tercihi ile cerebellar asimetri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. El tercihi farklılıkları gelişimsel asimetrinin istikameti ve büyüklüğü ile ilişkili bulunmuş, sağlaklar ve sağlak olmayanlar kortikal düzeyde asimetrinin farklı örneklerini göstermişlerdir (Synder ve ark., 1995).

Literatür araştırmamız sonucunda hayvanlarda, cerebellar volüm asimetrisi çalışmalarına rastlamadık. Bu çalışmanın amacı köpek beyinciği üzerinde asimetri çalışması yapmaktır. Böyle bir asimetrinin mevcudiyeti cinse, sağ/sol taraf ve pençe tercihinin göre araştırılacaktır. Bu çalışma köpek beyinciği için orijinal olup (Yaşar ve ark. 2008) tarafından yapılan araştırmanın arka lob hemisfer farkı olarak devamıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Köpek Beyinciğinin Anatomisi

Cerebellumun anatomik olarak bulunduğu yer; polus occipitalis cerebri ve mesencephalonun caudalinde, 4. ventrikülün dorsalinde ve medulla oblongata'nın da rostrali olarak tanımlanabilir (Çimen, 1995). Cerebellum az çok beyin gibi globuler görünüm gösterir ve derin fissürlere sahiptir (Şekil 1). Beyincik 4. ventrikülün tavanı ve 3 çift cerebellar pedunculu vasıtasıyla beyin sapı ile bağlantılıdır. Cerebellumun ventral yüzünün orta bölümü 4. ventrikül tavanının bir parçasını oluşturur. Burası rostralde ve üstte velum medullare anterius ile caudalde ve altta velum medullare posterius arası bir bölgedir. Her iki velum cerebellum ile bağlantılıdır. Beyinciğin ventral yüzeyindeki üç çift pedunculus yukarıdan aşağıya; pedunculus cerebellaris superior (brachium conjunctivum), pedunculus cerebellaris medius (brachium pontis) ve pedunculus cerebellaris inferior'dur (corpus restiforme).

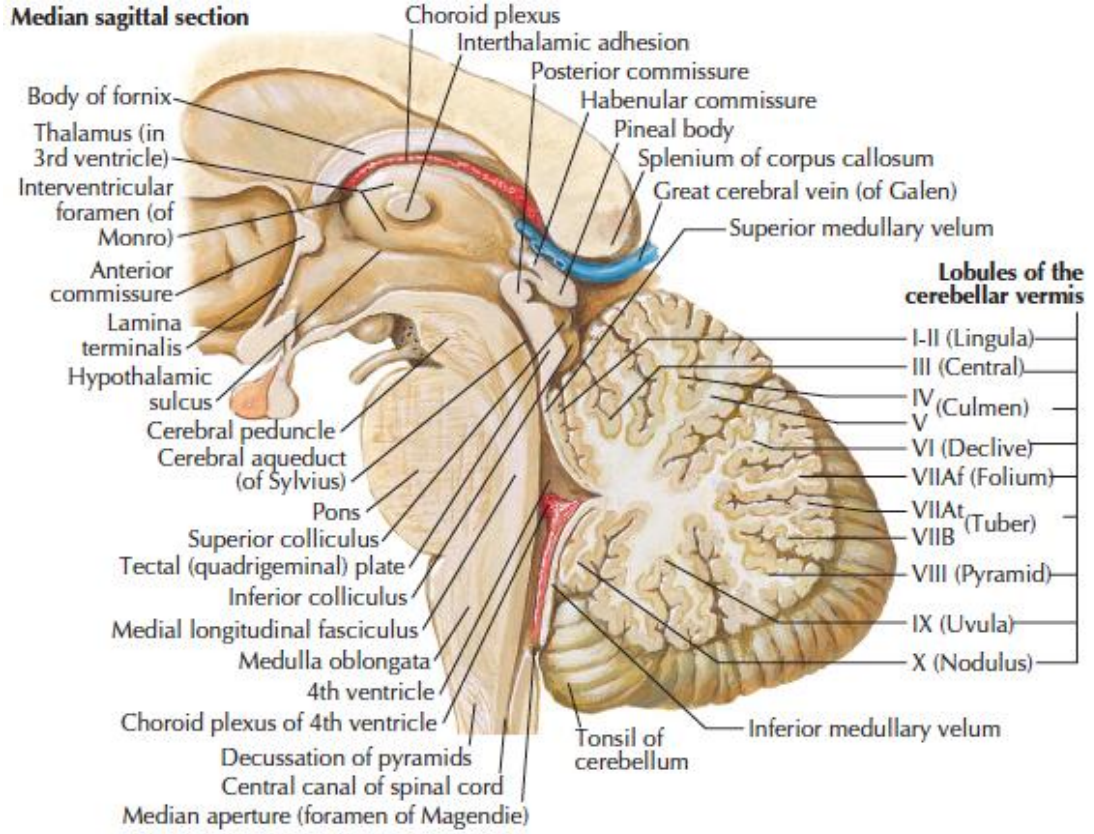


**Şekil 1.** Köpek beyin ve beyinciğin median görünümü (III: 3. ventrikül; tec: tectum; teg: tegmentum; IV: 4. ventrikül). (University of Minnesota. College of Veterinary Medicine. T.F. Fletcher, 2006 )

Beyincik, beyin gibi periferal bir cortexe sahiptir. Cortexin alt bölümü beyaz cevher olup sentral yerleşimli nuklear yani çekirdek yapıları vardır. Cortex, folia cerebelli olarak adlandırılan yapıları ihtiva eder. Bu yapılar beyin korteksinin gri cevherinin karşılığıdır (Çimen, 1995). Beyaz cevher corpus medullare olarak adlandırılmıştır (Şekil 2). Bu yapı beyinciğin cortexi ve nuclei cerebellares ile bağlantılıdır. Corpus medullare ayrıca pedunculuslar ile de beyin sapına bağlanmıştır. Gri ve beyaz cevherin yapısal görünümü beyinciğe ağaç görüntüsü verir. Özellikle sagittal kesitlerde çok belirgin olan bu görünüm arbor vitae olarak adlandırılmıştır (Çimen, 1995).

Gelişim sürecinin erken evrelerinde ilk olarak görülen fissura posterolateralis beyinciği ikiye ayırır. Rostralde kalan bölümü corpus cerebelli, caudalde kalan bölümü ise flocculonodular lop'tur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde flocculonodular lop diğer cerebellar bölümlere kıyasla küçük kalır. Bu lop çoğunlukla corpus cerebellaris'in en alt bölümünün ventral yüzünde gizlenmiş olarak bulunur. Corpus cerebelli gelişim ile birlikte oldukça genişleme göstererek cerebellumun büyük bir bölümünü teşkil eder.

Fissura prima diğer bir cerebellar yarıktır. Yetişkin cerebellumunda, fissura prima dorsoventral istikamette seyreder ve derinleşerek corpus cerebellum'u anterior ve posterior loplara ayırır. Derin fissür görünümüne rağmen bu oluşum çok sayıda ve birbirine benzeyen folia oluşumları arasında kolaylıkla fark edilemez. Fissura prima ancak cerebellum sagittal olarak ortadan ikiye ayrıldığı zaman fark edilir (Şekil 2-3).



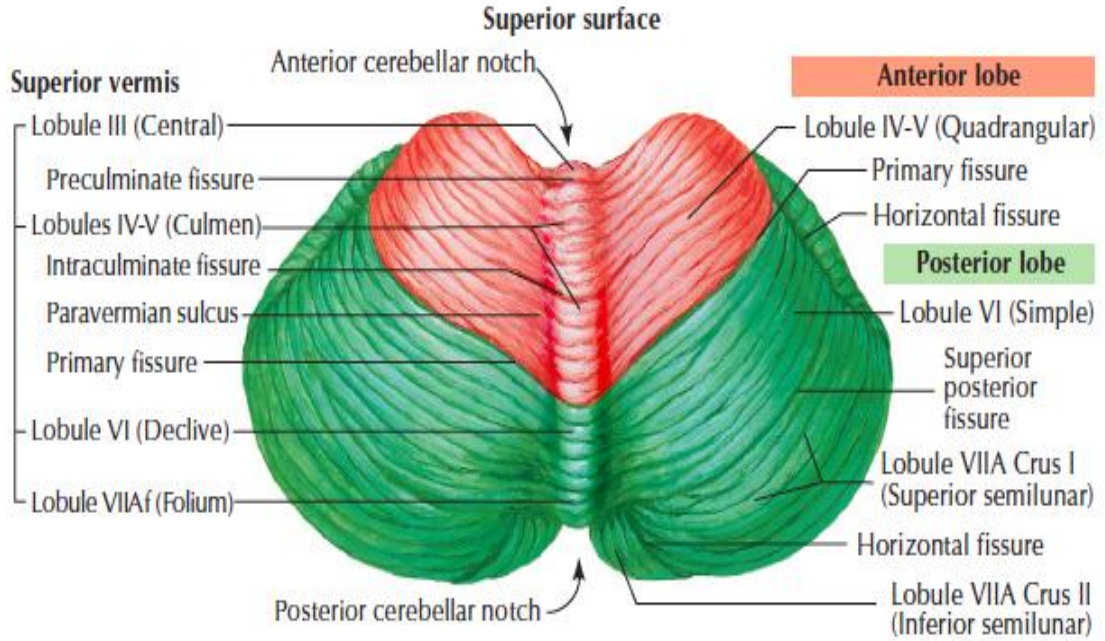
**Şekil 2.** Beyin ve beyinciğin sagittal kesiti (Netter, 2010)

Cerebellumun bu subdivisionu fonksiyonel öneme sahiptir. Flocculonodular lop vestibular sistemle ilişkilidir. Lobus anterior medulla spinalis'ten lifler alır. Lobus posterior büyük miktarda corticopontocerebellar bağlantılara sahiptir. Posterior loba dâhil olan bazı cerebellar yapılar (paraflocculus, pyramis, uvula) spinal lifler içerdiği için fonksiyonel olarak anterior loba dahildir (Çimen, 1995).

Topografik olarak cerebellum, orta bölümde vermis ile her iki yanda hemisferlere ayrılır. Vermis ve hemisferler birçok loplara bölünür. Bu loplar daha sonra ayrıca sekonder olarak gelişen foliasyonlarla lopçuklara bölünmüştür.

Çeşitli vermian loplara klasik olarak isimleri rostrocaudal sırayla şöyledir: Lingula cerebelli, lobus centralis, culmen, declive, folium vermis, tuber vermis, pyramis vermis, uvula vermis, nodulus (Şekil 2) (Meyer, 1964). Dexler (1932), Ackerknecht (1943) ve Sisson ve Grossman (1953) isimli araştırmacılar lobulus centralis ve culmen arasında lobus yahut lobulus ascendens ismini verdikleri bir oluşum tanımlamışlardır.

Bu yapı fissura prima, culmen ve declive arasındadır. Declive bölümü lobulus simplex'in vermis bölümünü oluşturur.



Şekil 3. Beyinciğin arkadan görünümü (Netter, 2010)

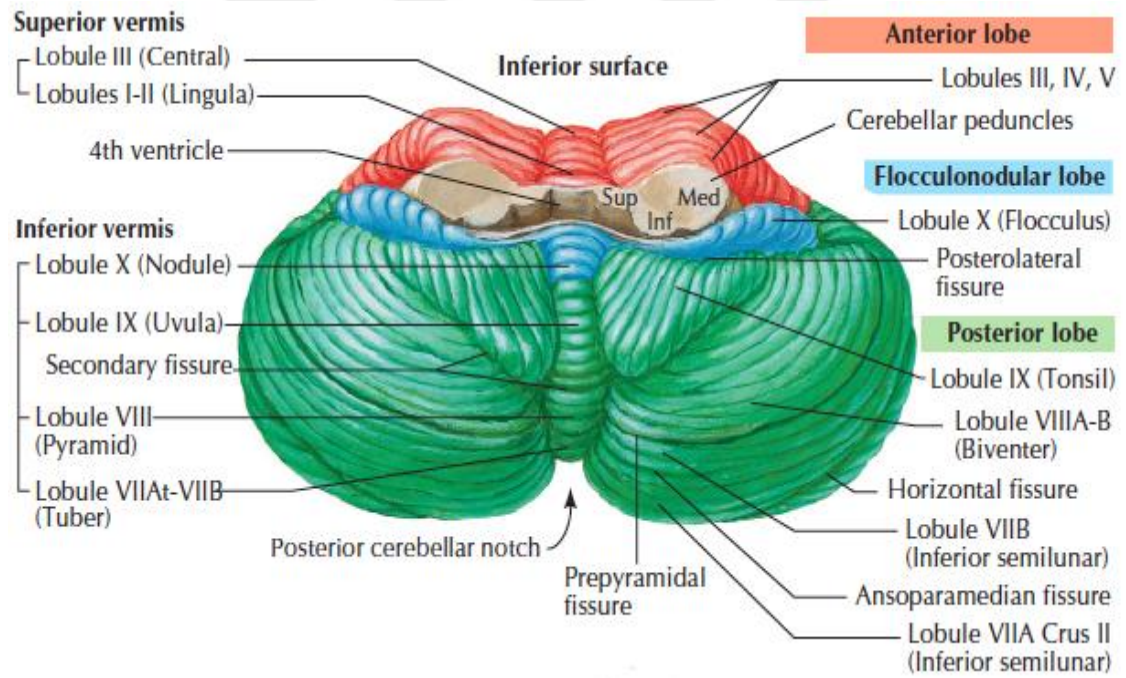
İlk araştırmacılar vermian loplara terminolojisi (isimlendirilmesinde) sagittal kesitlerdeki ışınsal görünümü esas aldılar. 1950 yılından sonraki çalışmalarda kortikal subdivisyonlamaya geçildi. Yukarıda bahsedilen bu bölümler gerçekte ışınsal görünümün yani arbor vitae görünümünün oluşmasından önce gelişmektedir. Kortikal subdivisyonlamayı ilk olarak kullanan Larsell isimli araştırmacıdır (1953). Bu araştırmacı Romen rakamları kullanarak rostrocaudal istikamette bir sıralama dizayn etmiştir yani tasarımılamıştır.

Vermian loplara I'den V'e kadar ön loba, VI ile IX arası arka loba ait olup X. su olan nodulus, lobulus flocculonodularisin vermian parçasıdır. Pyramis ve uvula spinal bağlantıları olan posterior lobun bölümleri olup romen rakamıyla VIII ve IX'un karşılığıdır.

Beyincik hemisferleri paraflocculus, paramedian lobule, ansiform lobule, lobulus simplex'in lateral parçası gibi bölümlere ayrılır (Şekil 3-4).

Paraflocculus hemisferin rostrolateral bölümünde yer alır. Bu bölüm ventral ve dorsal paraflocculus olarak ikiye ayrılmış olup konsentrik ve ortak merkezli olarak düzenlenmiş U-şekilli kısa folialardan oluşur. Ventral paraflocculus laterale doğru fossa cerebellaris içine projekte olur. Her iki bölümüyle birlikte, paraflocculus hemisferin ventrolateralinde ve aynı zamanda flocculus'un da dorsalinde bulunur. Dorsal paraflocculus hem cerebellumun caudal yüzüyle hemde paramedian lobul ile komşuluk yapar (Şekil 3).

Paramedian lobule vermisin her iki caudal yüzünde bulunur ve transvers seyirli folialara sahiptir. Bu oluşum ansiform lobule ile birlikte ansoparamedian lobülü oluşturur ve bu görünümüyle cerebellar hemisferlerin en büyük kitlesini teşkil eder. Ansoparamedian lobule, rostromedialinde lobulus simplexin lateral parçasıyla komşuluk yapar (Şekil 3).



**Şekil 4.** Beyinciğin önden görünümü (Netter, 2010)

Flocculus cerebellumun en ventral kısmında bulunur ve flocculonodular lobun lateral bölümlerini teşkil eder. Flocculus komşuluk olarak 5. sinirin dorsalinde ve 8. sinirin de rostralinde yani üst bölümünde bulunur (Şekil 4).

Nuclei cerebellaris dört çift olup bunlar;

1. Nucleus dentatus,
2. Nucleus emboliformis,
3. Nucleus globosus,
4. Nucleus fastigii'dir.

Bu nucleuslar 4. ventrikülün tavanında corpus cerebellinin merkezi bölümünde transvers seyirli bir hat üzerinde yerleşmişlerdir. Nuclei cerebellaris beyincik korteksinden afferent lifler alır ve aynı zamanda cerebellumun da efferent liflerini teşkil eder. Bu çekirdeklerin bir görevi de beyincik korteksine implusları geri götürmektir (Çimen, 1995).

Nucleus dentatus, en büyük çekirdektir ve diğer nucleuslara göre daha caudal planda yerleşmiştir. Nuclei emboliformis ve globosus daha küçük nucleuslar olup tam olarak ayırt edilemez. Bu sebeple ikisi birlikte nucleus interpositus olarak isimlendirilmiştir. Nucleus fastigii büyüklük bakımından hepsinin ortasındadır. Kesitlerde yuvarlakça görülür ve komşuluk olarak diğer tarafın fastigial nucleus'una çok yakındır.

Beyinciğin pedunculuları afferent ve efferent liflerden oluşmuştur. Pedunculus cerebellaris superior bu üç pedunculustan en içte olanıdır. Bu pedunculustaki efferent lifler nuc. dentatus, nuc. emboliformis ve nuc. globosus orjinli olup nuc. ruber ve thalamus ile bağlantı kurarlar böylece tr. cerebellorubralis ve tr. cerebellothalamicus'u teşkil ederler. Pedunculus cerebellaris superior aynı zamanda cerebelluma gelen tr. spinocerebellaris anterior'u içinde bulundurur (Çimen, 1995).

Pedunculus cerebellaris medius diğer iki peduncul'a göre daha lateralde yer almıştır. Bu oluşum pons'un transvers seyirli liflerinin devamını teşkil eder ve corticopontocerebellar impulsları taşır.

Pedunculus cerebellaris inferior daha fazla komponente sahiptir. Bunlar; fibrae spinocerebellaris, fibrae olivocerebellaris, fibrae arcuatae externae, fibrae vestibulocerebellaris ve fibrae fastigiobulbaris'tir. Spinocerebellar lifler tractus spinocerebellaris dorsalis (posterior) kaynaklıdır. Olivocerebellar lifler de tractus

olivocerebellaris'i teşkil eder. Fibrae arcuatae externae dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılır. Dorsal bölüm lifleri nucleus cuneatus accessorius kaynaklıdır. Ventral lifler ise nucleus arcuatus, nucleus reticularis lateralis ve formatio reticularis'in yaygın hücre gruplarından gelir. Fastigiobulbar lifler, nucleus fastigii'den kaynaklanır ve tractus fastigiobulbaris'i oluşturur. Bu yol pedunculus cerebellaris inferior'un medial bölümünde yer alır ve nihai olarak formatio reticularis, nucleus vestibularis inferior ile nucleus vestibularis lateralis'te sonlanır. Bu tractus'un bazı lifleri çapraz yapar (Çimen, 1995).

## **2.2. Cerebellum Histolojik Yapısı**

Yetişkin köpek cerebellumun histolojisi kısaca; yüzeyde gri cevher bulunur ve cerebellar korteks olarak isimlendirilir. Cerebellumun daha içteki tabakası beyaz cevher olup bu tabaka içinde derin planda yerleşmiş üç çift nucleus mevcuttur. Cerebellumu beyin sapına bağlayan üç çift cerebellar pedunculus, histolojik olarak beyaz cevher liflerinden oluşmuştur.

Beyincik korteksi histolojik olarak üç tabakadan oluşmuştur.

1. Yüzeysel bölümde bulunan moleküler tabakadır. Bu tabaka nispeten acelluler olup hücreden yoksundur.
2. Orta tabaka priform hücre tabakası olup, purkinje hücre tabakası olarak da bilinir. Bu tabaka geniş hücre gövdeleri bulunan bir sıra hücreden ibarettir.
3. Derinde bulunan granüler hücrelerin çoğunlukta bulunduğu granüler tabakadır. Bu hücrelerin özelliği çok sayıda küçük nöronlardan ibaret olmasıdır.

## **2.3. Cerebellumun Fonksiyonu**

Son yıllarda yapılan çalışmalar cerebellum fonksiyonları hakkında yeni bilgileri ortaya koymuştur. Bazı kortikal fonksiyonlarda beyinciğin de rolü bulunmaktadır. Örneğin, hafıza ve görev performansı gibi işlevlerde cerebellum etkili olmaktadır (Jacobsen ve ark., 1997). Hayvan deneyleri göstermiştir ki purkinje hücreleri "tanıma ve farkına varma", "faaliyetleri seçme ve yerine getirme" gibi fonksiyonlarla alakalıdır (Houk ve Wise, 1995).

Yine son yıllarda, cerebellum'un "bilişsel (cognitiv) fonksiyonlar" ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmakta ve bu çalışmaların bazılarında köpekler de kullanılmaktadır. Çünkü, her iki tür benzer hücre ve moleküler yapısına sahip olup her ikisinde AChE (asetilkolin estera)z) beyin dağılımı benzer şekildedir. Köpeklerde "bilişsel yetersizlik sendromu" iyi bir şekilde gösterilebilmektedir (Pugliese ve ark., 2007). Cerebellar volüm ne kadar büyük ise "bilişsel" fonksiyonlar daha iyi olmaktadır. Hafıza, emosyon ve bilişsel fonksiyonlarda neocerebellumun rolü üzerinde durulmaktadır (Szeszko ve ark., 2003).

Beyincik volümü ayrıca global nöropsikolojik fonksiyonlar, verbal (sözel) ifadeleri anlayış yeteneği ile ilişkili bulunmuş (Andreasen ve ark., 1993) ve genel zihinsel yeteneklerle korelasyon yani karşılıklı ilişki göstermiştir (Paradiso ve ark., 1997). Beyincik fonksiyonel olarak hareket hatalarını önlediği gibi düşüncede meydana gelecek hataları da keşfetmeye, önlemeye ve düzeltmeye yardım eder (Ito, 1993). Beyincik reflekslerden istemli hareketlere ve mental aktiviteye kadar her çeşit fonksiyonları kolaylaştırmaktadır (Parkins, 1997).

Cerebellum sensorimotor bir sistem olarak da düşünülmektedir. Cerebellum "sensorimotor öğrenme" gibi işlevlerle de meşgul olup sensorimotor bilgilerin reprezentasyonu (açıklık kazandırılması) ve hazır duruma getirilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Burada duyuşsal ve motor bilgiler integre olmakta ve en önemlisi bu bilgiler birbirinden ayrılmamaktadır (Bartha ve ark., 1991; Bloedel ve ark., 1993). Cerebellum temporal ve spasyal(uzaysal) bilgilerin reprezentasyonu (simgelenmesi) ve işleme konulmasında da etkili bulunmuştur. Beyincik korteksi cerebral cortex ile birlikte bilgilerin tasvir edilmesi ve işleme konulmasını kolaylaştırmaktadır. Bu işlevlerde beyin ve beyincik birbirini tamamlayıcı olarak fonksiyon görmekte karşılıklı olarak birbirini değerlendirmekte ve yanlışları düzeltmektedirler. Böylece kendi kendini düzelten (self-korreksiyon) kontrol sistemi temin edilmiştir (Ito, 1990).

Dislektik (okuma ve yazma öğrenme güçlüğü çeken) çocuklar nörolojik ve davranışsal testlere tabi tutulmuşlar ve sonuçta olguların %80 inde cerebellar bozuklukluk saptanmıştır (Nicolson ve ark., 2001). Cerebrum yani beyin'in öğrenme fonksiyonu ile ilişkisi yüksek seviyede iken beyincik düşük düzeyde de olsa öğrenme fonksiyonu ile ilgili olup ayırım yapma ve ayırabilme işlevlerini üstlenmiştir. Beyin ve

beyincik arasındaki bütünleyici ilişkiler çok önemli olup optimal (en yüksek düzeyde) bilişsel performansı sağlamaktadır (Parkins, 1997). Cerebellum, çizim ve daktilo ile yazma gibi özel çaba ile öğrenilen hareketlerin otomatik olarak yapılmasında rol oynamaktadır (Nicolson ve ark., 2001).

#### **2.4. Sinir Sisteminin ve Köpek Beyinciğinin Gelişimi**

Sinir sisteminde ilk dikkati çeken yapılar notocord (chorda dorsalis) ve bunu örten ektoderm tabakasıdır. Notocord üzerine tekabül eden (karşılık gelen) ektoderm tabakasını indükleyerek yani tetikleyerek nöroektoderm tabakasına dönüşmesine sebep olur. Böylece nöral tüp oluşur.

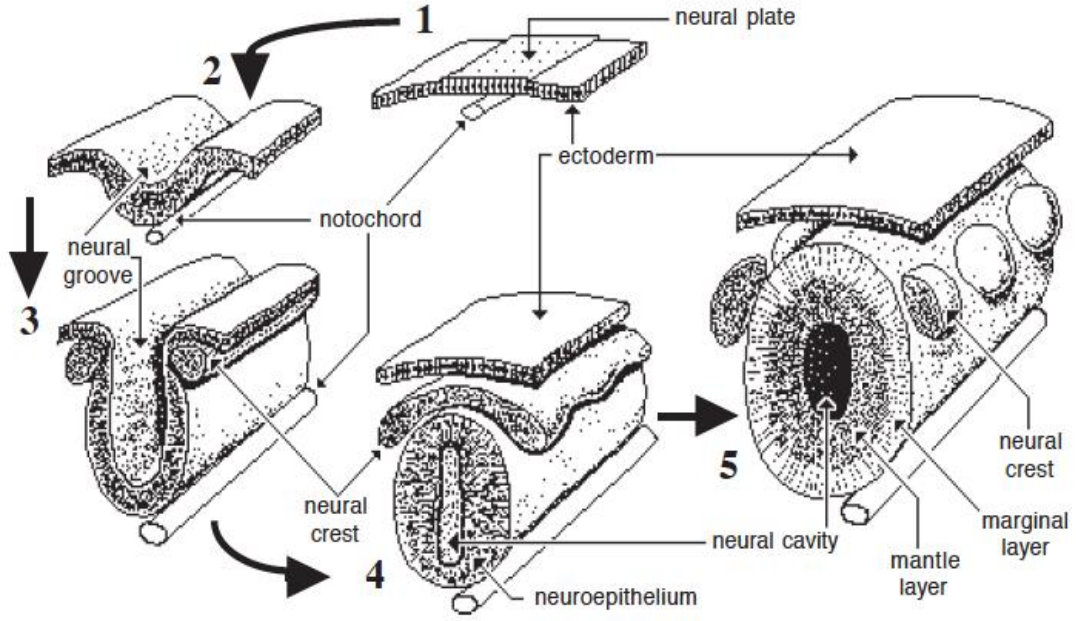
Bundan sonra nöral tüp oluşumunun sırasıyla şu evreleri görülür (Şekil 5).

1. Nöral Plika: Notocordun üzerindeki ektodermal hücreler uzun ve columnar şekle girerek kalın olan nöral plika gelişir (Ektodermin kalan bölümlerinden derinin epidermisi gelişecektir) (Şekil 5).

2. Nöral Oluk: Nöral plika daha sonra şekli değişerek nöral bir oluğa dönüşür (Şekil 5).

3. Nöral Tüp: Nöral oluğun dorsal kenarları mediale doğru (birbirine yaklaşarak) kaynaşır. Böylece nöral tüp gelişmiş olur. Nöral tüpün orta bölümü de nöral kavite olarak isimlendirilir. Nöral kaviteyi çevreleyen nöral tüp hücreleri columnar nöroepitelial hücrelerdir. Nöral tüpün üzerini örten ektoderm ayrılma işlemi devam ederken bazı nöral plika hücreleri dorsalde tüpten ayrılarak bilateral konumda nöral kristanın oluşumuna yol açar (Şekil 5).

Santral sinir sistemi (beyin ve medulla spinalis) nöral tüpten gelişir. Nöral kavite daha sonra beyinin ventrikülleri ile daha aşağıda medulla spinalisin canalis centralisi olarak gelişecektir. Nöral krista hücrelerinden Periferik Sinir Sisteminin nöronları gelişir. Bunların hücre gövdeleri ganglionlarda yerleşecektir.



**Şekil 5.** Sinir sisteminin gelişmesi (Veterinary Developmental Anatomy. Thomas F. Fletcher, 2013)

**Nöral tüpün tabaka ve plikaları:** Bazı hücreler bölünerek farklılaşma gösterir. Böylece sinir sisteminin nöroblastları ve glioblastları gelişmiş olur. Nöroblastlar ve glioblastlar bir araya toplanarak manto tabakasını oluştururlar. Bu tabaka yoğun hücrelerden oluşmuştur ve nöral tüpün duvarında bir “zone” ve bölge halinde yer almıştır. Nöral kaviteyi içten kaplayan tabakanın hücreleri, endodermal hücreler taslak olarak farklılaşma gösterir. Böylece, bunlar daha sonra endodermal bir tabaka oluşturacaktır. Manto tabakasının etrafında ise seyrek hücreli bir bölge bulunur ve bazı glia hücreleri ile nöron aksonları ihtiva eder. Buradan daha sonra marginal tabaka oluşacaktır (Şekil 5).

Manto tabakası Santral Sinir Sisteminin gri cevherini, marginal tabaka ise beyaz cevherin gelişimine sebep olacaktır. Nöral tüpün gelişimi sırasında yan duvarları iki bölge halinde bölünmeler gösterir. Bu bölgeler plaklar olarak adlandırılır. Bu gelişimde nöral kavitede ortaya çıkan bilateral çentikler önemli bir buluş noktasıdır. Bunlar sulcus limitans olarak isimlendirilmiştir. Sulcus limitans her iki yan duvarda bulunur ve dorsalde alar plak ile ventralde basal plağı birbirinden ayırır. Dorsal ve ventralde gelişen

bu plakların orta bölgeleri daha sonra çatı plağıyla, döşeme plağı olarak gelişecektir (Şekil 6). Bazal plakta periferik sinir sistemine giden aksonların nöronları bulunur. Alar plak nöronları ise periferik sinir sisteminden afferent uyarıları alacaktır. Buradaki nöronlar bölünme kabiliyeti olmayan hücrelerdir. İstisna olarak olfaktör yani koku epitelyumundaki nöronlar bölünebilir. En son bölünme nöroblast safhasında görülür. Burada bir nöroblasttan iki nöron gelişir. Bu nöronlar ise “migration” (göç) kabiliyeti olan fakat bölünemeyen hücrelerdir.

Santral Sinir Sisteminin gelişimi esnasında nöral tüpün kranial ucunda üç genişleme (vezikül, kesecik) meydana gelir. Bu kesecik (vezikül) lerden daha sonra tekrar bölünerek beyin'in beş esas bölümü gelişecektir. Tüpün caudal tarafı ise medulla spinalis olarak gelişecektir (Şekil 7).

**Kıvrımlar (Flexure):** Gelişim esnasında beyinin gelişeceği bölgede üç kıvrım (flexure) ortaya çıkar (Şekil 7). Bu kıvrımlar ev hayvanlarında görülmez. Nöral tüp düz haldedir.

1. Flexure, orta beyin kıvrımı olup, orta beyin keseciğinin seviyesinde ortaya çıkar.
2. Flexure, servikal flexuredir. Bu da beyin ve medulla spinalisin taslaklarının birleşme bölgesinde ortaya çıkar. Servikal kıvrım ev hayvanlarında da hafif olarak görülebilir.
3. Flexure, pontinue kıvrım olup dorsalde içbükeydir. Diğer kıvrımlar ventrale doğru içbükeydir (Şekil 7).

### **Cerebellum'un Gelişmesi:**

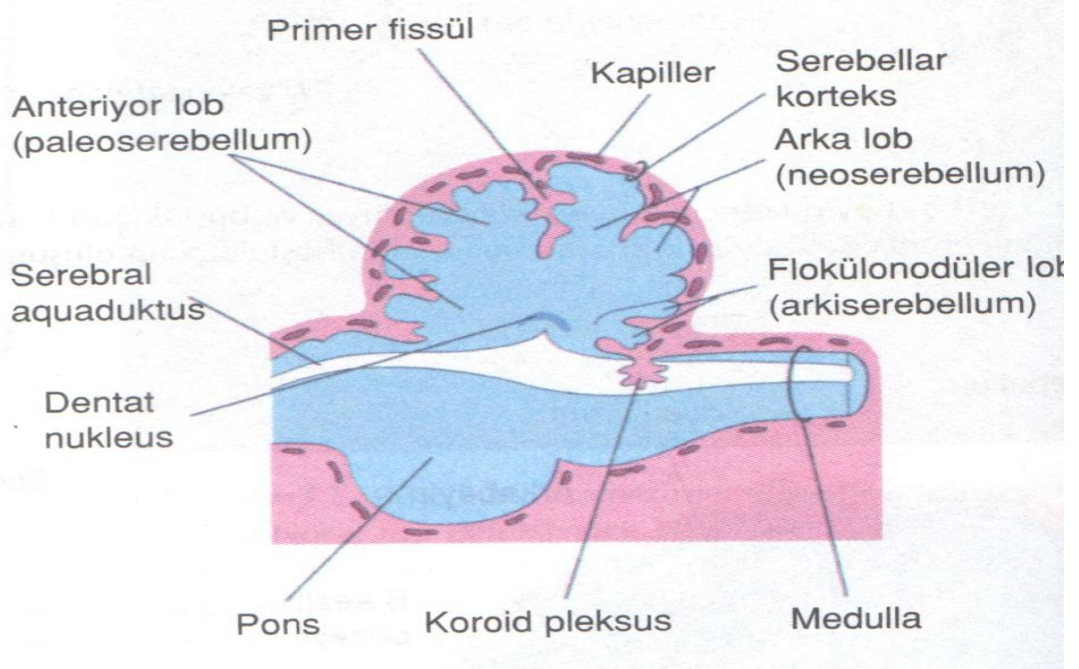
**Hindbrain (Arka Beyin):** Medulla oblangata, pons ve cerebellumun geliştiği bölgedir. Gelişim sırasında alar plak yanlara doğru hareket eder. Böylece nöral tüp kavitesi dorsale doğru genişleyerek 4. ventrikül şekillenir. Daha sonra 4. ventrikül çatı plağı gerilerek endodermal hücre tabakasına indirgenir. Bu tabaka ise piamater ile örtülüdür. Plexus choroideuslar bilateral olarak bu ventrikülün çatısından gelişir (Şekil 7).

Basal plak kranial sinirlerin efferent nöronlarını içeren bölge olup, alar plağın medialinde, 4. ventrikülün lateralinde yer alır (Şekil 6).

Gri ve beyaz cevherler marginal ve manto tabakasından gelişir. Burada birbirine karışmış durumda bulunur. Oysa bu tabakalar medulla spinaliste birbirinden ayrılmış olarak bulunur.

Arka beyin'in kıvrımlı ve meyilli bölümü metencephalon olup buradan beyincik ve pons gelişecektir (Fletcher ve Weber, 2006). Pontin flexure geliştikten sonra arka beyinin çatı (tavan) plağı rhomboidal şekil alır ve metencephalonun dorsal laminası oblik bir duruş gösterir. Bu laminalar 4. ventrikülün kranial ucunda birbirine yaklaşırken yine ventrikülün yan açıları düzeyinde birbirinden oldukça ayrılmış durumdadır (Şekil 6). Flexurun başlamasıyla 4. ventrikülün kranial açısı caudale doğru yaklaşır. Böylece dorsolateral laminalar hemen hemen horizontal duruma gelir (Şekil 6).

Beyinciğin gelişiminde bilateral rhombic dudakların görülmeye başlaması ilk kanıtlar olarak kabul edilir. Bu dudaklar alar plağın dorsal bölümlerinin çatı içine doğru genişlemesiyle belirginleşir. Gelişen rhombic dudaklar medial yahut orta planda birbirine yaklaşarak kaynaşırlar (füzyon yaparlar). Daha sonra bu orta plandan isthmus belirginleşecektir. Dudakların kalan bölümlerinden ise cerebellar hemisferler gelişirken isthmus, beyinciğin vermisini teşkil edecektir (Şekil 6). Beyinciğin gelişiminde, insan beyinciği daha detaylı olarak incelenmiştir. Şöyleki: yukarıda bahsedilen rhombic dudakların üst bölümündeki hücreler ile metencephalonun dorsolateral laminasının dorsal bölümündeki hücreler birlikte proliferasyon göstererek rudimenter cerebellum taslağının gelişmesine sebep olurlar. Gelişimin ilk safhalarında iki yuvarlak kabartı görülür. Bunlar ventrikül içine doğru çıkıntı teşkil eder. Bu kabartılar rudimenter cerebellar hemisferlerin gelişeceği oluşumlardır. Metencephalonun çatısının en üst bölümünde bu iki kabartı birbirinden ayrılır (Şekil 6).



**Şekil 6.** Beyinciğin gelişim evreleri (Moore ve Persaud, 2009).

Fakat bazı hücreler tarafından bu bölge invazyona (istilaya) uğrar. Bu hücreler rudimenter vermisin daha sonra oluşumuna yol açacaktır. Vermisi oluşturan bu hücrelerin hem ventrolateral (basal plak) hem de dorsolateral lamina (alar plak) dan köken aldığı bildirilmiştir (Baxter, 1953). Daha sonraki evrede cerebellumun extroversionu gelişir. Bu olayda önce rudimenter cerebellumun interventriküler projeksiyonunda ve içe doğru yansımada azalma görülürken, dorsal istikamette extraventriküler prominens ve çıkıntı belirerek gittikçe büyür. Beyincik bu durumda görünüm olarak halteri andırır (Şekil 6) ağırlık tarafını bu şişlikler temsil eder. Yer olarak 4. ventrikülün rostral bölümünde karşılıklı olarak, ortası gerilmiş görünümündedir.

Bu rudimenter beyincik, rostral bölümde isthmustan gelişecek olan velum medullare anterior ile devam ederken, caudal istikamette ise daha sonra gelişecek olan myelencephalonun epitelial çatısı ile irtibatlı olacaktır. Gelişimle birlikte rudimenter cerebellumun dorsal yüzünde birçok transvers oluklar görülmeye başlar. Bunlar daha sonra gelişecek olan fissürlerin precursorları yani ilk şekilleridir. Posterolateral fissür her iki yanda ilk görülen yarık olup, rudimenter cerebellumun en caudalinde ortaya çıktığından bu bölümde gelişecek olan flocculusun tanınmasını mümkün kılar. Bu fissürün lateral parçaları iç tarafta genişleyerek orta planda karşı karşıya gelir. Bu

genişlemiş bölüm daha sonra beyinciğin nodül kısmını oluşturur. Böylece flocculonodular loplar ayırt edilebilir duruma gelir. Bu evrede ve safhada bu oluşum cerebellumun en caudal bölümünü teşkil eder. Bitişikteki alanların gelişmesiyle flocculonodular lop progresive yani tedrici olarak, gittikçe ön plana doğru yaklaşarak yetişkin durumdaki yerini alır ve böylece alt yüzün ön parçasında yerleşmiş olur.

3. ayın sonunda rudimenter cerebellumun rostraldeki eğimli yüzeyinde transvers bir sulcus görülür. Bu sulcus fissura primayı oluşturmak üzere derinleşir.

Yine 3. aya kadar olan dönemde iki küçük transvers oluk, vermisin alt bölümünde görülmeye başlar. Bunlardan birincisi fissura secunda olup uvulanın belirgin haline gelmesine yol açar. Diğer oluk ise prepramidial fissür olarak adlandırılır. Bu da pyramis bölümünü belirler. Bundan sonraki evrede de cerebellum bütünüyle dorsal istikamette gelişme göstererek özellikle hemisferlerin caudoinferior bölümünde vermisin alt bölümüne kıyasla çok daha fazla genişleme olur. Böylece derin bir çukur olan vallecula da gelişmiş olur. Bu gelişim sırasında ayrıca çok fazla sayıda ilave fissürler gelişir ve bunlar bir önceki fissürlere paralel konumda olur. Cerebellum gelişirken bu fissürlerde nisbi olarak da bir genişleme görülür. Fakat fissürlerdeki genişleme beyinciğin fonksiyonel ve morfolojik bölgelerine göre sınırlıdır. Bunlardan en çok genişleme göstereni horizontal fissürdür.

Çoğu memelilerde posterolateral fissürün hemen rostralinde bir hemisfer parçası ayrı bir antite ve bölüm olarak belirginleşir. Bu görüldüğü zaman çok çıkıntı gösteren bir cerebellum parçası şeklinde olup paraflocculus olarak isimlendirilmiştir. Paraflocculusun ilişkileri yalnızca topografiktir. Bu bölüm flocculusun tersine esas olarak cerebral cortex'den afferent bağlantılar alır. Paraflocculusun herhangi bir homologunun insan cerebellumunda ortaya çıkıp çıkmadığı kesin değildir. Bir çalışmaya göre (Larsell, 1947) memelilerde görülen paraflocculusun homologu insanda görülür. Bu orta cerebellar pedunculumun alt yüzeyinde sıklıkla mevcut bulunan küçük gri cevher parçaları olup pakeler şeklinde ortaya çıkar.

Beyinciğin gelişiminde görülen fissürasyon (yarıklanma) ile foliaların gelişmesi (foliation) experimental yani deneysel çalışmalarla incelenmiş ve piamater ile bazal lamina'nın rolüne değinilmiştir (Allen ve ark., 1981; Sievers ve ark., 1981). Bu

çalışmalara göre; cerebellar gelişim sürecinde, pial fibroblastlar ve bazal lamina; 1) lobuler farklılaşma, 2) fissurasyon ve 3) hücresel konsolidasyon yani pekişme olayında önemli rol oynamaktadır. Burada, konsolidasyon gösteren hücreler daha çok Bergmann glia hücreleri ile EGL (external granular layer) hücreleridir.

#### **2.4.1. Köpek beyinciğinin gelişiminde erken dönem**

Beyin taslağının gelişiminde üç iptidai beyin kesecikleri oluşur. Bu keseciklerin ikisi daha sonra yeniden bölünerek kesecik sayısı beşe çıkar.

Houston (1968) köpek beyin gelişiminin ilk dönemlerini detaylı olarak incelemiştir. Buna göre: iptidai kesecikler nöral plakta başlamaktadır. Bu yazar beyin gelişimini aşağıdaki evrelere ayırarak gözlemlemiştir.

1.Evre (Safha): Bu evre onbeş günlük embryo dönemi olup presomit dönemidir. Burada üç alt belirgin germ tabakası görülmekte olup bu tabakalar embriyonik disk ve primitif çizgi özelliği göstermektedir. Primitif çizginin tepesinden cranial (yukarı) istikamete doğru nöral bir plak gelişir. Bu oluşum üç ile beş arasında birbirleriyle sıkıca irtibatlaşmış sağlam hücre tabakaları ihtiva eder. Nöral plak ve endoderm tabakası orta hat boyunca birbiriyle füzyon yaparak kaynaşmış durumdadır. Nöral plak bu hat boyunca depresyona uğrar ve longitudinal istikamette nöral bir sulcus haline dönüşür (Şekil 5). Nöral plak, etrafındaki ektoderm tabakasına göre daha kalın bir duruma gelir. Nöral plak hücreleri lateralde ektoderm tabakasından kolayca ayrılabilir. Çünkü bu noktada ektoderm tabakasının kalınlığında çok bariz bir azalma görülür. Yine bu evrede başa ait bir plak mevcuttur.

Bu evrenin sonunda, 16. günde 4 somit görülür. Nöral plak keskince orta hattın iki tarafında yukarı doğru kalkarak iki farklı nöral plika oluşur. Yine 16. günde regional genişlemeler görülmektedir. Bu genişlemeler iptidai beyin keseciklerinin ilk dönemleridir. Ventral istikamette, nöral plak orta hat boyunca endoderm tabakasıyla yakın konumdadır. Nöral plağın tepesi ventral istikamette eğilerek cranial flexure (baş eğriliği) başlamış olur.

Somitler 7'ye ulaşıncaya kadar bu ilkel beyin keseciklerinin en üst bölümü belirginleşerek procencephalon farklılaşmış olur. Procencephalon bu safhada nöral

plikaların yan duvarlarında görülen sığ bir olukla kesin olarak ayrılmıştır. Yine bu dönemde yana doğru genişlemeler görülmektedir. Bunlar ilkel gözün başlangıcını temsil eder.

Nöral plağın duvarları ventralde açı yapacak şekilde birleşirken, dorsalde dudak şeklinde olan plikalar orta hatta birleşir.

Beyinciğin geliştiği rhombencephalon bölümü, beyin taslağının son kısmı olup mesencephalon ile rhombencephalon ayrımında bulunan isthmus bölgesinden başlar somit bölgesine kadar devam eder. Rhombencephalon taslağında nöral plak caudal istikamette daralma gösterir. Rhombencephalon bölgesinde sığ ve hafif bir oluk gelişerek burada üç segment fark edilir. Bu segmentlerden birincisi isthmus bölgesinin aşağısında gelişir. Şekilce bulboz yani soğan gibi olup çapı mesencephalon'dan biraz daha küçüktür. İkinci segment birinci segmentten daha küçüktür ve nöral plikaların dorsal dudakları yaklaşarak birbiriyle kaynaşmış bir durum gösterir. Böylece nöral tüpün ilk defa kapanışı gerçekleşmiş olur.

Caudal bölüm yani rhombencephalonun kalan bölümü (3. segment) metamerik değildir yani başka bir ifade ile diğer bölümler gibi gelişme göstermez. Burada yaklaşmış olan nöral plikaların tekrar açıldığı gözlenir. Bu açılma olayı primitif çizgi boyunca ve somit bölgesinde gözlenir. Nöral plika burada düzleşmiş görünüm arz eder. 4 somitlik embriyo döneminde nöral kristalar görülmeye başlar. Bu dönemde krista hücreleri devamlı bir çizgi şeklinde görünüm oluşturur. Nöral kristanın oluştuğu bölge nöral plağın her iki tarafında, diğer bir deyimle tam olarak nöral ve epidermal bölge arasında açı teşkil edecek şekildedir. Kristalar büyükçe hücreler boyanabilir özellik gösterir. Bu hücrelerin lokalizasyonu optik vezikül (kesecik) den rhombencephalon içindeki bir noktaya kadar olan bir bölgededir. Bu nokta ise 1. somite yakın bir bölgededir.

7 somitlik embriyo döneminde; nöral krista hücreleri artık mesencephalonun yukarı bölümünde tanınabilir durumdadır. Fakat bu yapının caudalinde bulunan rhombencephalonun 1. segmentinde nöral krista hücreleri proliferer olur, yani hızlı çoğalma gösterir. Rhombencephalon'daki bu gelişme yanlara doğru genişleyerek devam eder ve aynı zamanda boyanma özelliği de göstermektedirler. Bu hücreler aynı zamanda

5. kranial sinirin taslağını da teşkil edecektir, yani hücrelerden daha sonra 5. kranial sinir de gelişecektir. Rhombencephalon'daki 2. segmentin hemen aşağısında nöral kristaların genişlemesi görülmektedir. Bu ise erken fascioacustic taslağın ilk evreleridir. Bu bölgenin caudalinde segmental büyüme artık gözlenmez, bununla birlikte nöral krista hücreleri tüm beyin bölgeleri boyunca bir çizgi halinde idantifiye edilerek seçilebilir görünüm arzeder.

2. Evre: Bu safha beyin keseciklerinin tam gelişme dönemi olup 17. ve 18. günlere tekabül etmekte ve 7'den 20'ye kadar somit görülmektedir. Nöral tüpün kapanışının tamamlanması hızlı bir şekilde ve 17 günde görülür. Bu aynı zamanda 7 ile 12 somitlerin geliştiği dönemdir. Bu evrenin özelliği ayrıca kranial fleksur (kıvrım) da artma gözlenmesidir. Bu bükülme daima başın mesencephalon ile dik açı yapacak şekilde olur.

Rhombencephalonun ilk segmenti rhombomer olarak adlandırılan iki vezikül gösterir. Bunlar mesencephalona yakın olup 17. gün boyunca devamlı olarak değişmeden kalırlar. Bu evrede, bu segmentin caudalinde olan nöromerler belirginleşmeye başlar. Böylece belirginleşen 1. ve 2. nöromerler rhombencephalonun ilk segmentini yani rhombomer'i teşkil eder. Nöromer 1-2, 5. kranial sinir taslağına çok yakın ilişkidir. Rhombencephalonun 2. segmenti yeniden bölünme göstermez, fakat belirgin bir rhombomer (nöromer) olarak kalır. Bu durum, oluşumun tam caudalinde bulunan fascioacustic taslağın gelişmesini daha da belirginleştirir. Nöral krista hücreleri artık 3. rhombomer yakınında görülmemeye başlar. 10. somitte fark edilebilen hafif bir oluk 4. rhombomerin sınırı olur. 4. rhombomerin lateralinde yoğun nöral krista hücrelerinden oluşan fascioacustic taslak bulunmaktadır.

17. günün sonuna doğru yeni 12. somitin görüldüğü zaman rhombomerlerin 5, 6 ve 7. si oluşmuş olur. 5. rhombomer sferik yani küre şekildedir ve daha yukarıdaki segmentlerden biraz daha küçüktür. Bununla birlikte 6. rhombomer büyük bir kesecik şeklinde genişleme gösterir. Burada, 4., 5. ve 6. rhombomerlerin dorsolateralinde bulunan ektoderm kalınlaşır. Bu kalınlaşmadan işitme plakları gelişir. Bu plaklar bilateraldir. Her bir işitme plağının en kalın bölgesi 5. rhombomerin zıt tarafında bulunur. Böylece bu rhombomerin tanınmasında faydalı bir buluş noktası olur.

Rhombomer-3, 5. sinir taslağının komşuluğunda bulunmaz. Bu bölgede nöral krista hücreleri proliferasyon göstermez. Netice olarak kaybolur.

7. rhombomer, 6. rhombomerin kaudalindeki sulcus ile 4. intersomitik sulcus'a kadar olan bölgede yer alır. Rhombomer-5'in kaudalindeki nöral kristalar yoğun hücrelerin oluşturduğu sırt görünümünde proliferasyon gösterirki burası aynı zamanda 12. somitlik dönem'in 6. ve 7. rhombomerlerine bitişik bir sahadır. Bu hücre kitlesi ayrıca 18. güne yaklaşırken yani 15 somitlik dönemde 6. rhombomerin yakınında glossopharyngeal sinirin taslağını, ayrıca 7. rhombomerin yakınında ise n. vagusun taslağını oluştururlar.

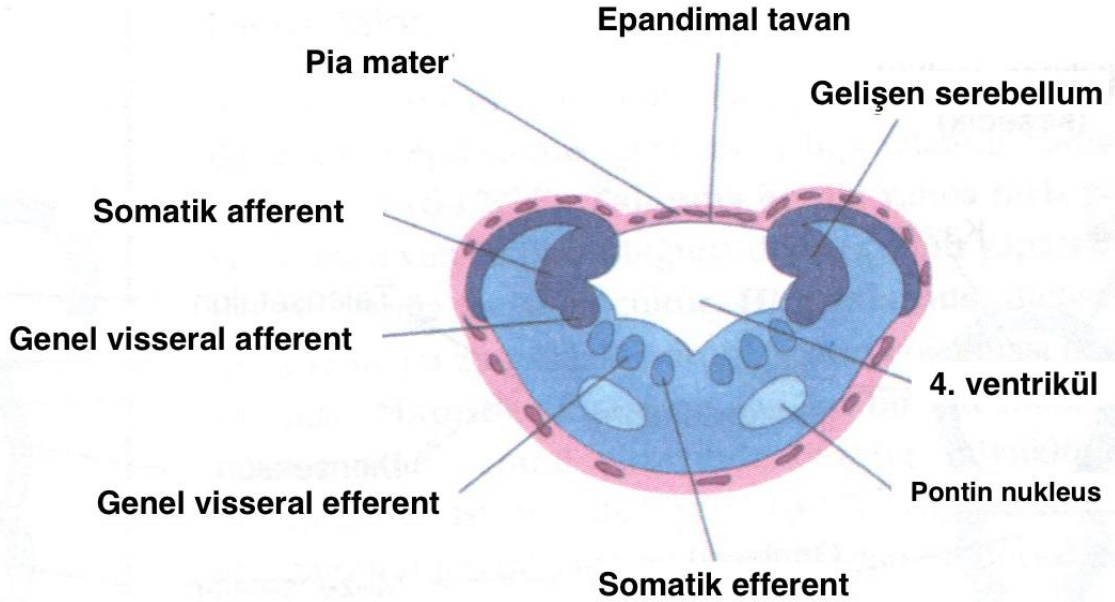
3. Evre: Sekonder olarak gelişen beyin kesecikleri dönemidir (18–25. günler; 20–49 somitler).

Beyin gelişiminin bu evresinde her bölgede gelişen fleksürler (kıvrımlar) önemli rol oynar. Servikal fleksür öncelikle tanınan kıvrımdır. Bu 18. günde yani 20. somitlerin görüldüğü zaman 4. somitin seviyesinde fark edilebilir. Kranial fleksür ise akut yani keskin bir açılış şeklinde belirginleşir (Şekil 7). 21. günün başlangıcında (32 somitlik devre) ve nöral tüp içinde, 3. rhombomer seviyesinin yakınında dirsek şeklinde bir yapı görülür. Bu pons kıvrımının ilk dönemidir (Şekil 7).

19. gün boyunca (20 somitlik dönem) rhombencephalonun en kranial bölümü tekrar bölünerek 1. ve 2. rhombomerler ortaya çıkar. 30 somitlik dönem de (20. gün) 1. rhombomer kalın duvarlı olarak gözlenirken isthmus bölgesinde daralmış fakat kaudale doğru genişlemiştir (Şekil 7). Rhombencephalon 1. rhombomerin kaudal ve alt sınırında en geniş durumdadır. Bununla birlikte aşağıya doğru progresiv olarak gittikçe daralma gösterir. 2. rhombomer kaudale doğru çok belirgin sirkumferensial yani daire şeklindeki bir sulcus ile sınırlanmıştır. Bu rhombomerlerin bulunduğu bölgede rhombencephalonun çatısı hızlı ve sert biçimde incelmeye başlar. Bu olayda rhombomerler 7–10 tabakalı hücre görünümünden tek tabakalı cuboid hücrelere dönüşmektedir (Şekil 7). Rhombencephalic çatının kalan bölümünde nöral ektoderm bulunur. Daha öncede belirtildiği üzere, 3. rhombomerin yakınında 5. sinirin ganglionu yer alır ve 2. rhombomer ile bu ganglion arasında afferent lifler belirgin olarak görülmeye başlar (Şekil 7).

3. rhombomer kranial sinirlerle ilişkili değildir. Bununla birlikte, 4. rhombomer 7. ve 8. kranial sinirlerin birbirine karışmış olan taslağıyla çok yakından bağlantılıdır (Şekil 7). Rhombomer-5 duyu keseciklerinin medialinde bulunur, fakat kranial sinirlerle bir bağlantısı yoktur. Rhombomer-6 CN IX (9. kranial sinir) ile ilişkili olup 7. rhombomer servikal fleksüre kadar devam eder (Şekil 3). Bu bölgede 4. somit bulunur. Bu rhombomer 10, 11 ve 12. kranial sinirlerin taslağıyla yakın ilişkidir (Şekil 7).

Pons kıvrımı ilk önce 32 somitlik dönemde yani 20.günde fark edilmeye başlar. Burası 3. rhombomer seviyesi olup CN V ve CN VII nin taslakları arasına tekabül eden bölgedir. 49 somitlik dönemde yani 25. güne yaklaşırken nöral tüp hemen hemen dik açı oluşturacak şekilde kıvrılma göstererek pons kıvrımı belirgin hale gelir.



**Şekil 7.** Somitlik embriyolardan alınan beyinciğin sagittal kesitleri (Moore ve Persaud, 2009).

#### 2.4.2. Köpek beyinciğinin karşılaştırmalı embriyolojisi

Beyinciğin geliştiği alan mes-rhombencephalic sulcus yahut isthmus ile encephalo-spinal birleşme yeri arasındaki bölgede bulunur. Köpekte, nöral tüp veya nöral plak üzerinde erken evrelerde beyinin arka sınırını belirleyen özel bir işaret bulunmaz. Bununla birlikte, daha sonraki evrelerde bazı yapıların (12. kranial sinir, servikal flexure gibi) belirginleşmesi encephalo-spinal juncture'yi işaret eder. Bu

yaklaşık 4. somit çiftinin seviyesidir. Bu döneme kadar olan görünüm rat'da (Adelman, 1925), domuzda (Bradley, 1904) ve insanda (Streeter, 1912; Bartelmez ve Evans, 1926) da aynıdır.

Köpekte gözlenen 7. rhombomer dönemi (Houston, 1968) genel olarak diğer türlerden; kedide (Schulte ve Tilney, 1915) ratda (Adelmann, 1925), domuzda (Bradley, 1904) ve insanda (Streeter,1912; Bartelmez, 1923; Bartelmez ve Evans, 1926) aynı şekilde bulunmuştur. Köpekte, gelişen rhombomerler sayıca yukarıdaki diğer türlerle aynı olmasına rağmen bu rhombomerlerin gelişimi esnasında türler arası varyasyonlar görülür. Önceden izah edildiği gibi, köpekte 1. ve 2. rhombomer en son olarak belirginleşmektedir.

Yukarıda bahsedilen iki sulcus hemen hemen aynı anda görünmeye başlar. Bunların görülmesi 4 somitli evreye uyar. Köpek embriyosunda gözlenen bu sulcuslar diğer türlerde varyasyonlar gösterir. Örneğin rat embriyosunda (Adelmann, 1925) 5 somitli, kedi embriyosunda (Schulte ve Tilney, 1915) 6 somitli ve insan embriyosunda (Streeter, 1912; Bartelmez, 1923) 2 somitli döneme rastlar.

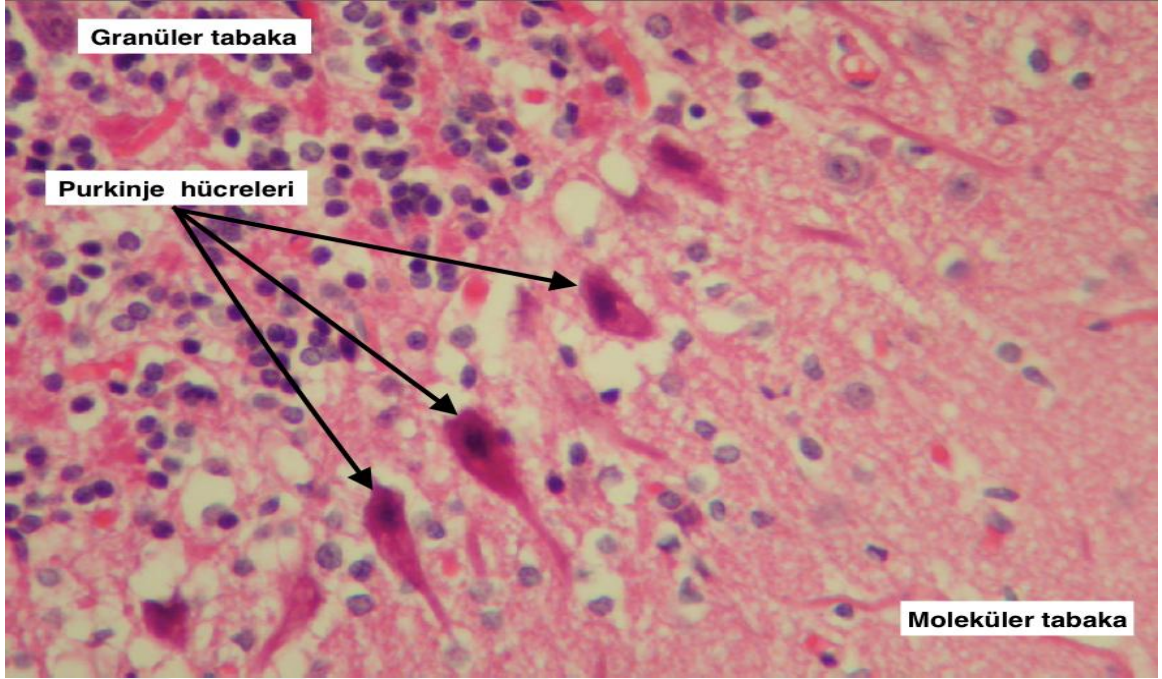
Köpekte en erken dönemlerde rhombomer-3' te görülen bulbous genişleme ratlarda görülmez. Ratlarda, bunun yerine rhombencephalonda geniş bir çöküntü veya sulcus bulunur. Bartelmez ve Evans'a (1926) göre, 3. ve 4. rhombomerler köpekte önce tek bir segment olarak gelişir ve daha sonra tekrar bölünür. Çoğu türlerde rhombomer-3'ün gelişeceği rhombencephalon bölümü erken dönemde görülmeye başlarken bu bölüm köpekte daha da erken dönemlerde ve ancak bir vezikül olarak fark edilebilen bir genişlemeyle ortaya çıkar. Bununla birlikte, 3. rhombomer ratta ve insanda az çok çöküntüye uğramış bir alan olarak bulunur. Bu çöküntü bir sulcus olarak da yorumlanmıştır (Houston, 1968). Bartelmez (1923)'e göre, rhombencephalic segmentler insanda rhombomer-1, rhombomer-2 ve rhombomer-3 olarak ayrı ayrı subdivisiona uğrar. Bartelmez ve Evans (1926) ise 3. rhombomeri 1 ve 2. rhombomerler'den ayrılan bir orta segment olarak değerlendirmektedir. Buna göre, rhombomer 3 kranial segmentlerin subdivisionu sonucu gelişmektedir. İnsanda gözlenen bu gelişme ratlarda (Adelmann, 1925) ve köpeklerde de (Houston, 1968) aynı şekilde görülür.

Gelişme sürecinde, köpeğin rhombencephalic segmentinin duvarlarında görülen sulcuslar yukarıdan aşağıya kaudal istikamette 4, 5, 6 ve 7. rhombomerlere işaret eder. Kaudal rhombomerlerin bu gelişim sırası ratlar (Adelmann, 1925) ve insanlardaki (Streeter, 1912) gelişim süreci ile uyumludur.

İnsan embriyosunda, metencephalon (cerebellum ve pons) ilk 4 rhombomerden gelişir (Bartelmez ve Dekaban, 1962). Köpekte, 7. kranial sinir ile 4. rhombomerin ilişkisi düşünüldüğünde metencephalonun sınırlarının (rhombomer 1-4) insandaki gibi olduğu anlaşılır. Dolayısıyla beyincik ilk 4 rhombomerden gelişmektedir (Houston, 1968).

### **2.5. Purkinje Hücresi**

Purkinje hücresi cerebellumda bulunan gabaerjik sınıfı nöronlardır. İsmi onu keşfeden Çekoslovak anatomist Jan Evangelista Purkyne'den almıştır. Tek sıra halinde dizilmiş armut biçimli büyük Purkinje hücreleri cerebellar kortekste moleküler tabaka ile granüler tabakanın ortasında ki Purkinje tabakasında yer alır (Şekil 8). Purkinje tabakası negatif çıktılarının olduğu tabakadır. Purkinje hücresi nörotransmitter olarak GABA'yı kullanır. Purkinje hücreleri temel olarak vestibüler çekirdeklere ve cerebellar nükleuslara inhibitör uyarı götürürler. Cerebellar nükleuslara giden inhibitör uyarılar buradan talamusa projekte olur. Dendritlerin dallanmaları bir düzlem üzerinde olduğundan yelpaze biçimindedir. Dışa doğru uzanarak granüler nöronların paralel fibrilleriyle sinaplaşır. Aksonu beyaz cevhere geçerek bir kısmı intraserebellar çekirdeklere bir kısmı korteksin bazı yerlerinde sonlanır. Beyaz cevhere geçerken myelin kılıf kazanır. Sinapsları granüler nöronların paralel fibrilleri, tırmanıcı fibriller, dış stellat hücre, basket hücre kollateralleri ve basket hücre aksonu ile olur. Sinaptik noktalar dışında perikaryon tamamen glia hücre uzantıları ile kuşatılmıştır. Purkinje hücreleri çok büyük nöronlar olduğundan kolayca seçilirler. Nükleolusu çok belirgindir (Şekil 8).

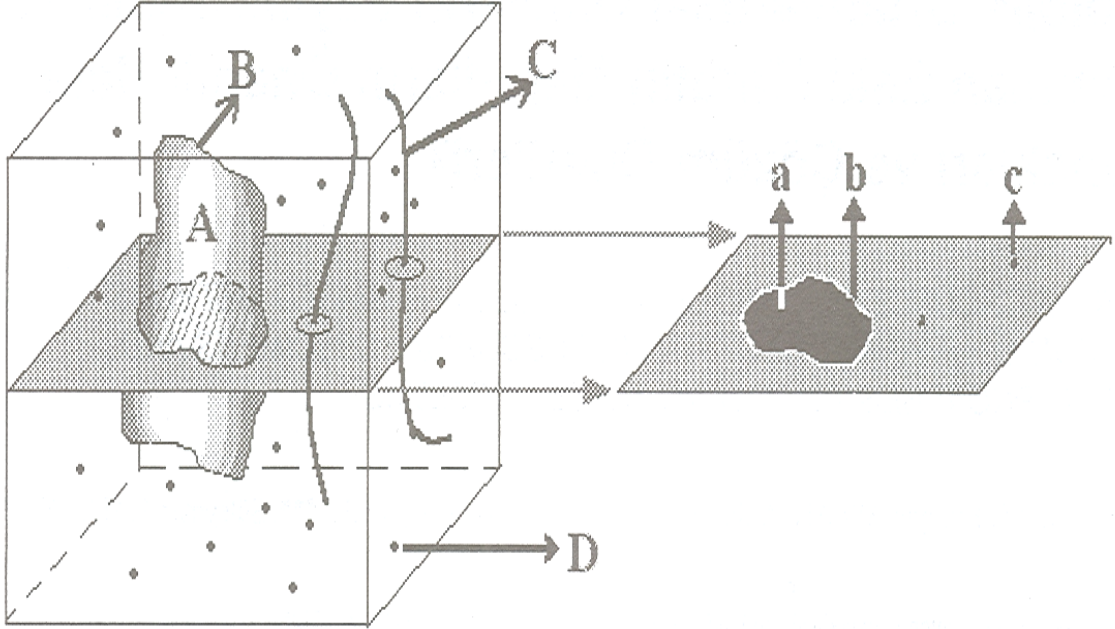


Şekil 8. Cerebellumdaki Purkinje tabakası.

## 2.6. Stereolojik Metotlar

Yapılan mikroskobik çalışmaların başlangıcından günümüze kadar, ilgili biyolojik yapı içerisindeki partiküllerin sayısını bulmak için birçok yöntem kullanılmıştır. Metotların çok sayıda olmasının sebebi her metodun bazı hata kaynaklarına sahip olmasıdır. Bu metotların hatalarını düzeltmek için yeni metotlar icat edilmiştir. Stereolojik metotlar son yıllarda geliştirilmiş, güvenilirliği açısından en çok rağbet görmüş ve sıklıkla kullanılmakta olan geçerli bir metot olmuştur. Aşağıda takibeden bölümde çok geniş bir yöntem olması sebebiyle stereolojinin yalnızca bizim çalışmamızla ilgili olan kısımlarını almış bulunuyoruz (Bektaş, 2006). Doku içindeki hücre veya hücre içi elemanlarının sayısı bulunmak istendiğinde, yapı kesitler haline getirilerek mikroskop altında incelenir. Mikroskop altında incelenen yapıların tümü, gerçekte üç boyutlu yani uzunluk, genişlik ve yüksekliğe sahip öğelerdir. Oysa bunların mikroskobik incelemelerinde kullanılan kesit görüntüleri, yapıların iki boyutu (x ve y eksenleri) hakkında bir fikir verirken, derinlik (z eksen) ile ilgili olarak araştırmacıya doğrudan bilgi sağlayamazlar. Mikroskobik çalışmaların başlangıcından yeni stereolojik metotların ortaya çıkışına kadar olan süre boyunca kullanılan yöntemlerde derinlik boyutu görmezden gelinmiş veya bir takım yetersiz düzeltme faktörleriyle, bu verinin yokluğu doldurulmaya çalışılmıştır. Kesit alma işlemini ve sonuçta elde edilen kesit

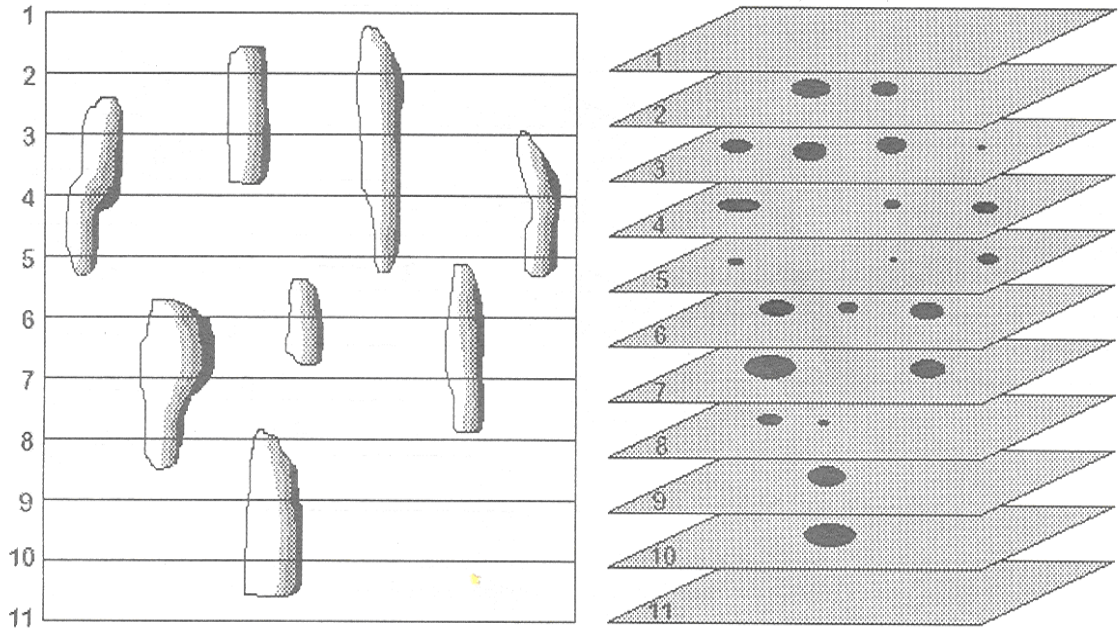
kavramını yakından irdelemek, boyut azalması olayının önemini ortaya koyar. Herhangi bir yapının iki boyutlu bir kesit düzlemi ile ortaya çıkan izdüşüm, esas yapının sahip olduğu boyut sayısından bir eksik boyuta sahip olacaktır.



**Şekil 9.** Kesitlerde boyut azalması (Bektaş, 2006).

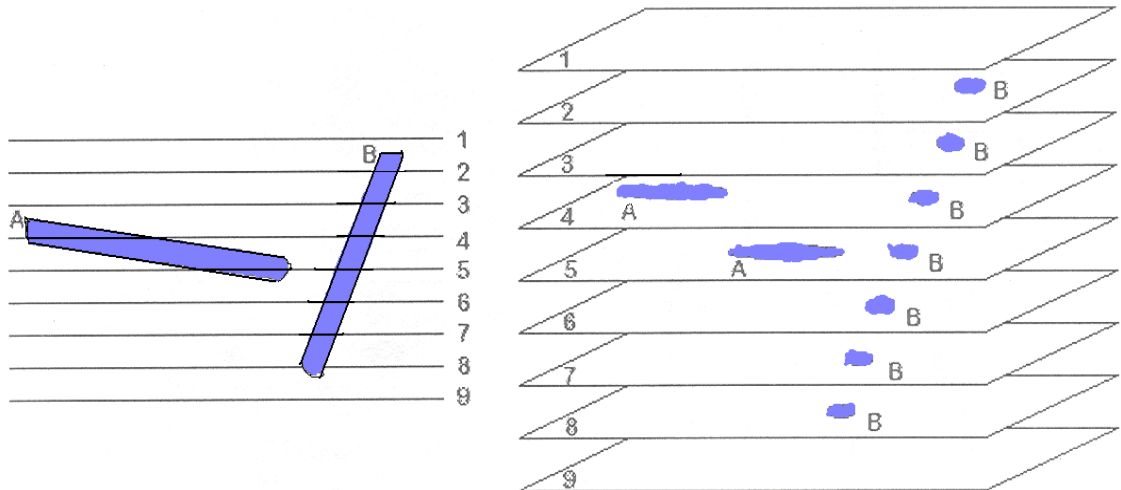
Şekildeki üç boyutlu bir hacim içerisinde alınan iki boyutlu bir kesitte; üç boyutlu katı bir eleman olan (A) taneciği, iki boyutlu bir düzlemlle kesildiğinde, ortaya iki boyutlu bir izdüşümü çıkmaktadır (a). Benzer şekilde, iki boyutlu bir yüzey (B), iki boyutlu bir kesit düzleminde tek boyutlu bir çizgi olarak (b); tek boyutlu bir çizgi (C), sıfır boyutlu bir nokta olarak (c) görülürken, sıfır boyutlu bir nokta (D) ise iki boyutlu kesitte görünmeyecektir (Şekil 9).

Eski metotlarda kullanılan temel mantık, taraflı bir ön çalışma yapılarak, izdüşüm sayısının partikül sayısına eşit olduğu kabul edilmektedir. Oysa kesitlerde ortaya çıkan partikül izdüşüm sayısı, sadece partikül izdüşüm sayısına değil, aynı zamanda kesit yönü, partikül büyüklüğü ve partikül yönelimi gibi parametrelere de bağlıdır.



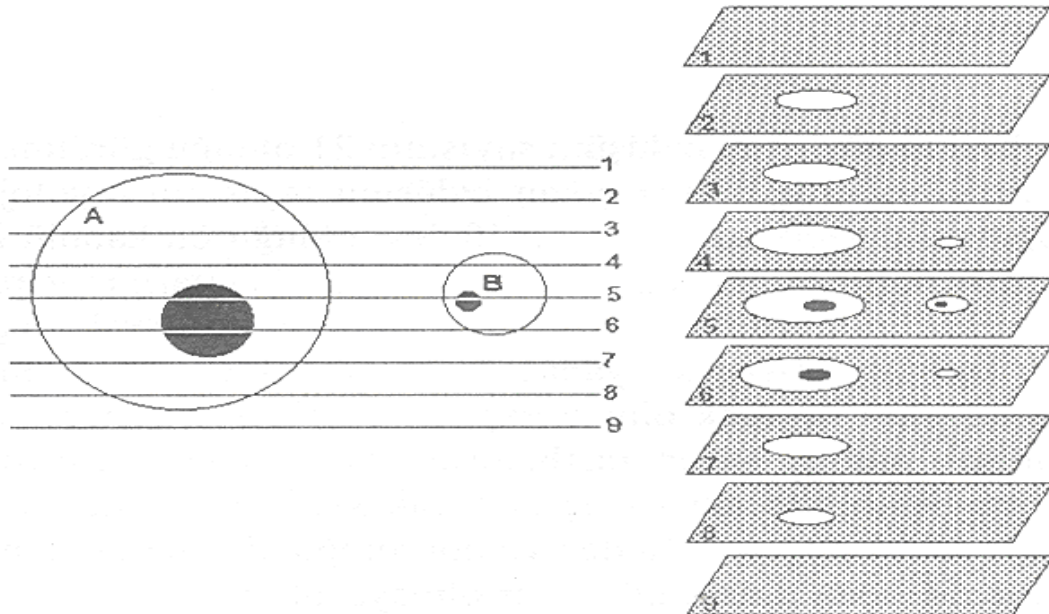
**Şekil 10.** Kesit yöneliminin izdüşüm sayısına etkisi (Bektaş, 2006).

Bir partikül birden fazla izdüşüm verdiği için dolay izdüşüm sayısı ile partikül sayısı arasında doğrudan bir ilişki kurulamaz. Örneğin doku içinde 8 partikül olmasına rağmen ilgili yapıdan alınan 11 kesitte gözlenen izdüşüm sayısının 21 olduğu görülmektedir (şekil 10). Kesitlerde ortaya çıkan izdüşüm sayısının bir ifadesi olduğu ön kabulü ile yapılacak bir çalışmada sistematik sayım hatalarının yapılması kaçınılmazdır.



**Şekil 11.** Partikül yöneliminin kesitlerdeki izdüşüm sayısına etkisi (Bektaş, 2006).

Kesit düzlemine dik duran partiküller yatık olan partiküllere göre daha çok kesitte izdüşüm vermektedir. Doku içinde yatık duran A partikülü ve dik duran B partikülünün aynı yönde alınan kesitlerdeki izdüşümlerinde A partikülün 2, B partikülünden ise 7 kesit düzleminde olduğu görülür (Şekil 11). Doku içindeki partikül yerleşim ve yönelim farklılıkları alınan kesit düzlemlerinde gözlenen izdüşümlerin sayısına etki etmektedir. Bir büyük ve bir küçük hücre ile bunların çekirdeklerinin kesitlerde ortaya çıkan izdüşümleri ele alındığında büyük hücre 5, çekirdeği 2, küçük hücre 3, çekirdeği ise 1 kesitte ortaya çıkmıştır (Şekil 12). Partikül büyüklüğü göz önüne alınmadığı takdirde, doğrudan izdüşüm sayısından partikül sayısına ulaşmanın mümkün olmadığı görülmektedir. Son yıllarda, “sistemik rasgele örnekleme” (SRÖ) modeli olarak tarif edilen, tarafsız ve etkin bir örnekleme modeli geliştirilmiştir. Çünkü yapılan çalışmalarda hataları düzeltme (çeşitli düzeltme formülleri ile) faktörleri yeterli bulunmamıştır. Dolayısıyla bu model temelde bileşenlerine ayrılarak incelenmesi gereken yapılarda bir örnekleme yapılacağı zaman, tüm bileşenlerine yapıyı temsil edebilme açısından eşit olasılıklı şans verilmesi temeline dayanmaktadır.



**Şekil 12.** Doku içerisinde bulunan farklı büyüklükteki partiküller ve iki boyutlu düzlemlerdeki izdüşümleri (Bektaş, 2006).

Çalışmalarda doğru sonuca ulaşmanın şartlarından en başta geleni işlemlerin her aşamasında sistematik rasgele örnekleme koşuluna bağlıdır. Burada “sistematik” kelimesi ile ilgilenilen bölgede yapılan bir ön çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda örneklemenin tekrar edilen periyodu, “rasgele” kelimesiyle ise belirlenen periyodun ilk elemanın tarafsız bir biçimde seçilmesi anlatılmaktadır. İstatistiksel olarak, etkin bir örnekleme, ne kadar çok örnek üzerinde uygulanırsa, yapının her noktasına eşit örnekleme şansı tanıdığı için, homojen ve verimli bir örnekleme elde etme şansı da o kadar artar.

Stereolojik metotlarda kullanılan yöntem ve prensiplerin büyük bir kısmı, SRÖ mantığının çeşitlemeleri olarak düşünülebilir. Partikül sayımı, alan hesaplamaları, alan ve hacim oranları gibi hesaplamalarda, ilk şart, çalışılan yapının her aşamada (parçaların seçimi, kesitlerin örnekleme, sayım alanlarının ve alan örneklerinin belirlenmesi vb.) sistematik ve rasgele bir tarzda örnekleme (Bektaş, 2006).

### **2.6.1. Disektör**

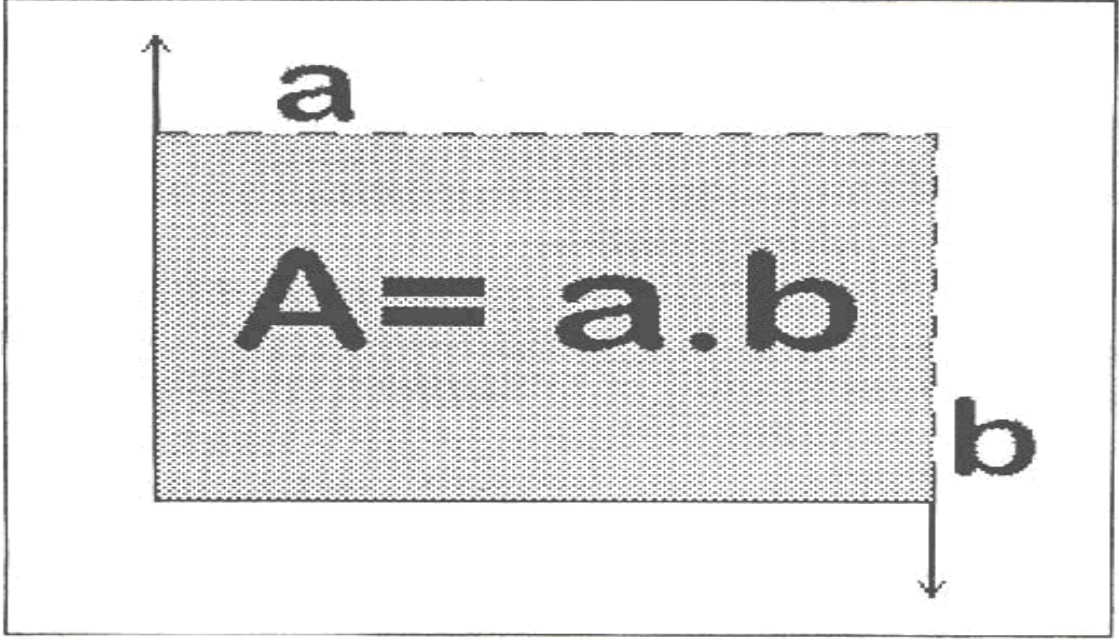
Bu metotla; doku ya da organ içerisindeki partikül sayısı, kesitlerin alınma yönü, sayılacak olan partikül büyüklüğü, doku içindeki yönelimi ve dokunun histolojik işlemler sırasında büzülme ve genişlemesi gibi hesaplama hatalarına sebep olabilen tüm hata kaynaklarından bağımsız olarak “tarafsız” bir biçimde hesaplanabilmektedir (Bektaş, 2006).

### **2.6.2. Tarafsız sayım çerçevesi**

Çeşitli sayım çerçevelerinin kullanılması ile yapılan yanlışlıklar saptandıktan sonra iki boyutlu düzlemlerde gerçek sayıyı bulmak için “tarafsız sayım çerçevesi” modeli geliştirilmiştir (Şekil 13). Tarafsız sayım çerçevesinin sayım kuralları şöyle sıralanabilir:

1. İzdüşümleri tamamen sayım çerçevesi içerisinde kalan, yani herhangi bir kenar ve köşeyle kesişmeyen tanecikler sayıma dahil edilir.
2. Çerçevenin yasak çizgileri ile ifade edilen kenarlar ile kesişen izdüşümler sayılmaz (Şekil 11).

3. Serbest çizgi ile temas eden tanecik izdüşümleri sayıma dahil edilir (Şekil 11).
4. Çerçevenin yasak çizgilerinin uzantıları ile herhangi bir şekilde kesişen izdüşümlerde sayıma dahil edilmezler.



Şekil 13. Tarafsız sayım çerçevesi (Bektaş, 2006).

### 2.6.3. Parçalama (fraksiyonlama)

Kelime anlamından da anlaşılacağı gibi parçalama, temel olarak, bir yapıyı küçük parçalarına ayırarak, bu parçalarda partikül sayımı yapmaya dayanır. Parçalamada, çalışılacak organ veya yapı önce sistematik bir biçimde daha küçük parçalara bölünür. Bu bölme işleminin ardından, sistematik ve rasgele bir biçimde bu parçalardan küçük bir kısmı sayım yapmak üzere seçilecektir. Burada bilinmesi gereken tek olgu, tüm organ veya yapının kaçta kaçına karşılık geldiğidir. Sonuçta elde edilen doku parçacıkları, histolojik kesitlere ayrılır ve bunlar arasında sistematik ve rasgele bir seçim yapıldıktan sonra, disektör metodu uyarınca partikül sayımı gerçekleştirilir. Bu örneklerden elde edilen partikül sayısı, organın o kadar parçasında bulunan taneciklerin sayısıdır. Yapılan örnekleme sırasında organın kaçta kaç oranında bir parçada çalışıldığı bilindiğinden, basit bir çarpma işlemi ile tüm organdaki tanecik sayısı rahatlıkla hesaplanmaktadır. Parçalama metodunun temel olarak iki tipi bulunmaktadır.

Bunlardan ilki fiziksel parçalamadır. Daha sonra optik disektör metodunun ortaya çıkışı ile, bu yöntemin bir uyarlaması olan optik parçalama geliştirilmiştir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereç**

Bu çalışma için daha önceki bir çalışmada (Aydınoğlu ve ark., 2006) kullanılan ve laboratuvarımızda mevcut köpeklerin beyinciklerinden yararlanıldı. Materyaller 10 dişi ve 10 erkek mongrel (melez) türü köpeklere aitti. Beyincikler beyin sapı oluşumları (bulbus, pons, ventriculus quartus) ile birlikte olup üzerinde kod numaraları bulunuyordu. Kodlama cins ve pençe tercihinine göre yapılmıştı. Pençe tercihi değerlendirilmesi ve materyallerin elde edilme yöntemi kaynak çalışmada verilmiştir (Aydınoğlu ve ark., 2006). Materyaller bu çalışma için aşağıda yöntem bölümünde anlatılan işlemlere tabi tutuldu.

#### **3.2. Yöntem**

Beyincik arka lobu disseksiyonu, hacim ve ağırlık ölçümleri:

Cerebellar pedunculus'lar (superior, medius ve inferior) kesilerek beyincikler pons ve bulbus'tan ayrıldı. Fissura prima teşhis edildi (Şekil 14). İnce bisturi yardımı ile fissür hatları boyunca girilerek arka lob diğer loblardan ayrıldı (Şekil 14). Çalışmamızda sağ/sol farklılıklarına bakılacağı için daha sonraki aşamada vermiş'in ortasından geçen sagittal kesi ile arka lob iki hemisfere ayrıldı (Şekil 15). Bundan sonra, bekletmeden her iki hemisfer pletismografi cihazına alınarak hacimleri ölçüldü. Elde edilen değerler kodlama bilgileri ışığında; cins, sağ/sol, pençe tercihi'ne göre ayrı ayrı kaydedildi.

#### **Stereolojik işlemler**

Bu aşamada yukarıda ayrıntılı olarak tarif edilen "fiziksel disektör" yöntemi (Bektaş, 2006; Ünal ve ark., 2002) kullanılarak her iki hemisferin purkinje hücreleri sayılarak asimetri araştırıldı. Özetle; ayrılan arka lob hemisferlerin 5 tanesi sağ ve sol olarak ayrı ayrı doku takibi yapıldıktan sonra parafin içerisine gömülerek bloklandı.

Daha sonra, bu bloklardan mikrotom ile 5µ kalınlığında ardışık kesitler alındı. Yani, her bir 60.kesit (1/60) ve bunun ardışığı olan kesit aynı lam üzerine alındı. Bunların devamı olan ardışık 2 kesit daha yedek olarak alındı. Alınan kesitler etüvde uygun sıcaklık ve sürede bekletildikten sonra Hematosilen-Eosin ile boyama işlemine tabi tutuldu.

Hazırlanan preperatlardan 200 µ da bir, ×20'lik objektif ile fotoğrafları çekildi. Bu ardışık alanlarda 14×20cm sayım çerçevesi kullanılarak sayım işlemi gerçekleştirildi. Bulunan sonuçların CE değerleri kontrol edilip anlamlı olduğuna bakıldı. Daha sonra N değerleri bulunarak purkinje sayısı hesaplandı. Elde edilen değerler istatistiksel işleme tabi tutuldu (parametrik test, Wilcoxon Signed Rank ) (Tablo 6).



**Şekil 14.** Beyincik arka lobu.



**Şekil 15.** Beyincik arka lobu (sağ ve sol hemisferler).

#### **4. BULGULAR**

Hacim değerlerinin; Sağ/sol, pençe farklılıkları ve cins farklılıkları açısından yalnızca istatistiksel anlamı olan farklılıklar tablo halinde verilmektedir (Tablo 2, Tablo 5). Karşılaştırmaların sonuçları detaylı olarak tartışma bölümünde bulunmaktadır.

Purkinje hücreleri sayısı yalnızca dişi köpeklerde sağ/sol hemisferleri için verilmektedir (Tablo 6).

İstatistiksel anlamı olan farklılıklar özetle şunlardır:

1. Köpek beyinciği sağ ve sol hemisferleri önemli farklar göstermiştir (Tablo 1).
2. Dişi köpeklerin sağ ve sol beyincik hemisferleri hacim bakımından önemli farklar göstermiştir (Tablo 3).
3. Erkek köpeklerin sağ ve sol beyincik hemisferleri hacim bakımından önemli farklar göstermiştir (Tablo 4).
4. Sol pençesini kullanan köpeklerin sağ ve sol beyincik hemisferleri hacim bakımından önemli farklar göstermiştir (Tablo 5).
5. Dişi köpeklerin purkinje hücre sayısında sol hemisfer lehine asimetri mevcuttur (Tablo 6).

6. Çalışmamızda ki denek sayısı ve deneklerden alınan kesit sayısı yeterlidir (Tablo 7).

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan parametreler ve bunlara ait hacim değerleri

Parametreler	No	Ortalama	StDev	Minimum	Median	Maximum
Esagh	8	1,8282	0,2122	1,5500	1,8125	2,1500
Esolh	8	2,1220	0,2537	1,7250	2,1250	2,5250
Dsagh	12	1,6667	0,3200	1,3000	1,6125	2,4750
Dsolh	12	1,9730	0,4220	1,4000	1,9250	2,7500
E-V	8	6,2410	0,4157	3,4250	3,8125	4,6750
D-V	12	5,2983	0,7197	2,7000	3,4750	5,2250
SaghP-sagh	7	1,7677	0,2667	1,3250	1,7000	2,1500
SaghP-solh	7	2,0250	0,3582	1,5000	1,7380	2,5250
SolP-sagh	13	1,7115	0,3062	1,3000	1,6250	2,4750
SolP-solh	13	2,0365	0,3815	1,4000	2,1000	2,7500
SaghP-V	7	3,7927	0,6040	2,8250	3,7500	4,6750
SolP-V	13	3,7480	0,6565	2,7000	3,7000	5,2250
TsaghV	20	1,7312	0,2872	1,3000	1,6750	2,4750
TsolV	20	2,0325	0,3640	1,4000	2,0375	2,7500

E, erkek; D, dişi; V, hacim; T, toplam; sagh, sağ hemisfer; solh, sol hemisfer; saghP, sağ pençeliler; solP, sol pençeliler; StDev, Standard deviasyon

**Tablo 2.** Sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı

	N	Mean	StDev	SE Mean
Tsol V	20	2,0325	0,3650	0,0370
Tsagh V	20	1,7325	0,2875	0,0300

Two-sample T-test : Tsol V ve Tsagh V karşılaştırması

N, materyal sayısı; Mean, ortalama; V, hacim; T, toplam; SE, Standard error (hata); StDev, Standard deviasyon

p= 0,006

**Tablo 3.** Dişilerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı

	N	Mean	StDev	SE Mean
Dsagh	12	1,6675	1,6675	0,0340
Dsol	12	1,9725	0,4225	0,0410

N, materyal sayısı; Mean, ortalama; StDev, Standard deviasyon; SE, Standard error (hata); Dsagh, dişi sağ hemisfer; Dsol, dişi sol hemisfer , Two-sample T-test: Dsagh ve Dsol karşılaştırması

P= 0,05

**Tablo 4.** Erkeklerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı

	N	Mean	StDev	SE Mean
Esağ	8	1,8282	0,1867	0,0320
Esol	8	2,1225	0,2525	0,0390

N,materyal sayısı; Mean, ortalama; StDev, Standard deviasyon; SE, Standard eror (hata); Esağ, erkek sağ hemisfer; Esol, erkek sol hemisfer, Two-sample T-Test: Esağ ve Esol karşılaştırması. P = 0,05

**Tablo 5.** Sol pençe tercihli köpeklerde, sağ ve sol hemisferlerin hacim farkı

	N	Mean	StDev	SE Mean
solP-sağ	13	1,5070	0,3075	0,0300
solP-sol	13	2,0375	0,3825	0,0440

N,materyal sayısı; Mean, ortalama; StDev, Standard deviasyon; SE, Standard eror (hata); solP-sağ, sol pençeliler sağ hemisfer hacmi; solP-sol, sol pençeliler sol hemisfer hacmi, Two-sample T-test: solP-sağ ve solP-sol karşılaştırması.... P = 0,05

**Tablo 6.** Çalışmamızda dişi köpeklere ait purkinje hücre sayısı değerleri

	No	Ortalama	StDev	Minimum	Maximum
Dsağh	5	17686700	40168425	124250225	21233375
Dsolh	5	18025035	46240075	138250275	25141715

Dsağh, Dişi sağ hemisfer; Dsolh, Dişi sol hemisfer; StDev, Standard deviasyon. Wilcoxon Signed Rank-test: Dsağh ve Dsolh karşılaştırması P = 0,125

**Tablo 7.** Erkek ve dişi köpekler ait sağ ve sol hemisferlerinin purkinje hücre sayıları, ilgili alan disektör nokta sayıları, CE ve CV değerleri.

Hayvanlar- M	NR	DPNR	NL	DPNL	RCE	RCV	LCE	LCV
1	761356	313	830903	377	0.05	0.09	0.05	0.03
2	620670	246	818420	362	0.06		0.05	
3	798390	331	872901	417	0.05		0.04	
4	625661	250	775886	319	0.06		0.05	
5	774770	300	850013	403	0.05		0.05	
6	708065	280	820358	376	0.05		0.05	
Hayvanlar- F	NR	DPNR	NL	DPNL	RCE	RCV	LCE	LCV
1	830405	375	963829	548	0.05	0.05	0.04	0.04
2	768098	321	824567	366	0.05		0.05	
3	794568	337	900102	466	0.05		0.04	
4	786660	330	889905	430	0.05		0.04	
5	800784	358	860800	401	0.05		0.05	
6	690890	262	890013	403	0.06		0.05	

Hayvanlar-M, erkek grup; Hayvanlar-F, dişi grup; NR, sağ grup Purkinje hücre sayısı; DPNR, Sağ disektör nokta sayısı; NL, sol grup purkinje hücre sayısı; DPNL, Sol disektör nokta sayısı; RCE, Sağ coefficient of error; LCE, Sol coefficient of error; RCV, Sağ coefficient of variation; LCV, Sol coefficient of variation.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda köpek beyinciği arka lobunda (posterior lob) muhtemel asimetrinin varlığı araştırıldı. Çalışmamız hem volüm asimetrisi yönünden hem de hücre düzeyinde (purkinje hücreleri) yapıldı.

### 5.1. Volüm (hacim) Asimetrileri

#### 5.1.1. Sağ-Sol hemisfer farklılıkları

Çalışmamızda istatistiksel anlamda önemli sağ sol farklılıklar bulundu. Sol lob belirgin olarak sağ lobdan daha büyük hacime sahipti.

Çalışmamız köpek beyinciği arka lobunda total sağ ve sol lob hacimleri arasında çok önemli fark (asimetri) gösterdi ( $p=0.015$ ). Cerebellar volüm asimetrilerini araştıran çalışmalar literatürde azdır. Henery ve Mayhew (1998) insanda kadavra beyinlerinde cerebrum ve cerebellum hacmini stereolojik yöntemle incelemişlerdir. Bu çalışmada beyincik sağ/sol yarım küreleri arasında lateral asimetri bulunmamıştır. Synder ve arkadaşları (1995) insan beyinciğinde 23 sağlıklı şahısta asimetri araştırmışlardır. Bu çalışmada MRI görüntüleri üzerinde, beyincik sağ-sol, ön-arka olmak üzere 4 kadrana ayrılarak asimetri araştırılmıştır. Yazarlar ön beyincik yarımında sağ tarafın sol taraftan; arka yarımında ise sol tarafın sağdan daha büyük bir volüme sahip olduğu saptamışlardır. Raz ve arkadaşları (2001) da sol beyincik hemisferinin sağ hemisferden daha büyük olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde beyincik arka lobunun çalışmasına hiç rastlamadık. LeMay (1976) beyinin farklı kortikal bölgelerinde ön ve arka farklılıklarına dikkat çekmiştir. Bu yazar tesbit ettiği asimetriyi gelişimsel torque (dönme) olarak isimlendirmiştir. Diğer bir deyimle sağ-sol hemisferler arasında saat dönüşünün tersi istikametinde asimetri bulunmaktadır. Örneğin; polus frontalis sağ tarafta daha geniş ve öne doğru çıkıntı yapmış iken sol hemisferde polus occipitalis sağa göre daha geniş ve arkaya çıkıntı yapmış şekilde bulunmuştur.

Bizim çalışmamız yalnızca arka lobu içerdiği için böyle bir bölgesel torque olayının mevcudiyetinden söz edemiyoruz. Fakat gruplar arasında benzer şekilde, fonksiyonel bir cerebellar torque (dönme) den söz edebileceğimiz bulgulara rastladık.

Diğer bir deyimle, pençe grubunda bu fark gözlemlendi. Şöyle ki; yalnızca sol pençesini kullanan köpeklerde önemli bir asimetri gözlenirken ( $p=0.05$ ), sağ pençesini kullanan köpeklerin sağ-sol tarafları arasında önemli bir istatistiksel fark görülmedi (Tablo 5).

Synder ve arkadaşları (1995) insanlarda benzer bir bulguyu bildirmiştir. Bu yazarların çalışmasında yalnızca sağ elini kullanan şahıslarda asimetri gözlenirken nondextral (sol ve karışık) grupta asimetri bulunmamıştır. Diğer yandan bir başka çalışmada, Raz ve arkadaşları (1998) sol beyincik hemisferini yalnızca erkeklerde daha büyük bulurken kadınlarda ise sağ hemisfer büyük bulundu. Bizim çalışmamızda ise erkek ve dişi gruplarında bu cerebral torque durumu gözlenmedi. Diğer bir deyimle hem erkek hem de dişi köpeklerde yalnızca sol hemisfer üstünlüğü mevcuttur ( $p=0,05$ ;  $p=0,125$ ) (Tablo 3, Tablo 4).

Ichimiya ve arkadaşları (2001) cerebellar hemisfer volümlerini sağlıklı şahıslarda ölçmüşlerdir. Bu çalışmada sağ ve sol hemisfer arasında istatistiksel anlamda bir fark (asimetri) gözlenmemiştir. Bununla birlikte bu yazarlar beyincik yarıkürelerinin gri ve beyaz cevherlerinin volümlerini ayrı ayrı ölçerek değerlendirmişlerdir. Bu sonuçlarda sol taraftaki beyaz cevher, sağ hemisferin beyaz cevher volümünden daha büyük bulunmuştur. Bunun yanısıra, gri cevher hacminde ise sağda bir üstünlüğe rastlanılmıştır.

Jacobsen ve arkadaşları (1997) sağlıklı şahıslarda (hem kızlarda hem erkeklerde) cerebellar volümü değerlendirmişlerdir. Sağ beyincik hemisferi her iki grupta da hafif bir büyüklük gösterdiyse de bu sonucu istatistiksel açıdan önemli bulmamışlardır (Erkeklerde; sağ=80 cm<sup>3</sup>, sol=78 cm<sup>3</sup>, kızlarda, sağ=73 cm<sup>3</sup>, sol=72 cm<sup>3</sup>)

Szesko ve arkadaşları (2003) çalışmalarında kontrol grubunda sağlıklı şahısların hem erkek hem kadın gruplarında beyincik volümlerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak, hem erkek hem de kadın gruplarında sağ ve sol cerebellar hemisferlerde bir fark (asimetri) a rastlamamışlardır. Elde ettikleri değerler birbirine çok yakın bulunmuştur (erkek: sağ=40 cm<sup>3</sup>, sol=39,5 cm<sup>3</sup>, kadın: sağ=35,7 cm<sup>3</sup>, sol=36 cm<sup>3</sup>). Sağ-sol volümlerini ölçen bir başka çalışmada Loeber ve arkadaşları (2001)na aittir. Bu çalışmada kontrol grubu olan sağlıklı şahıslarda sağ beyincik hemisferi soldan daha büyük olup istatistiksel olarakda anlamlı bulunmuştur.

Son yıllarda psikiyatrik bozuklukları araştıran beyincik çalışmalarında, kontrol grubu olarak sağlıklı şahısların beyincik volümleri incelenmiştir ve asimetriye rastlanılmıştır. Levit ve arkadaşları (1999) kontrol gruplarında sol beyincik lehine asimetri tesbit etmişlerdir. Yine diğer bir çalışmada kontrol gruplarında sol hemisferin daha büyük olduğunu görmüşlerdir (Hong ve ark., 2002). Bu çalışmada ayrıca sağ hemisferde gri cevher hacmi, sol hemisferde ise beyaz cevher hacmi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

### 5.1.2. Sex farklılıkları

Çalışmamızda istatistiksel anlamda cins farklılığı gözlenmedi. Yani erkek köpeklerin beyincik hacmi ile dişi köpeklerin beyincik hacmi arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmadı ( $P>0.125$ ; Tablo 1). Bununla birlikte, elde edilen değerlerde erkek köpeklerin hacmi daha fazla olmaya meyletti denilebilir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda beyincik volümü cins farklılıkları göstermiştir (Luft ve ark., 1998; Hutchinson ve ark., 2003). Bu çalışmalarda, cerebellar volüm kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur. Fakat erkek beyincik volümünün daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır. Chung ve ark. (2005) Koreli kadın ve erkeklerin beyincik hacmini MR görüntülerinde ölçmüşlerdir. Sağlıklı şahıslarda yapılan bu çalışmalarda erkek beyincik volümü kadın beyincik volümünden daha büyük bulunmuştur ( $E=135\text{cm}^3$ ,  $K=123\text{cm}^3$ ). Raz ve ark. (2001) yine MR grafilinde kadın ve erkek cerebellumunun volüm farklılıklarına bakmışlar ve sonuçta erkeklerde cerebellar volüm daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada, cins farklılıkları özellikle anterior vermiste çok belirgin olmuştur. Bizim çalışmamız beyincik anterior lobu diğer deyimle anterior vermis bölümünüde içerdiği için karşılaştırma yapılabilir. Çalışmamızda erkek köpeklerin cerebellum hacminin daha büyük olmaya meyl ettiğini bulduk. Erkeklerde anterior vermis'in kadınlara göre daha büyük olduğunu destekleyen çalışmalardan biri de yine Raz ve arkadaşlarına ait diğer bir çalışmadır (Raz ve ark., 1998). Yine MR görüntüleri üzerinde erkek ve kadın cerebellar volümleri incelenmiş ve bu çalışmalarda erkeklerin beyincik hacimlerinin kadınlara göre daha büyük olduğu bulunmuştur (Escalona ve ark., 1991; Raz ve ark.,

1998; Luft ve ark., 1999). Rhyu ve arkadaşları (1999) sağlıklı, yetişkin Kore halkı üzerinde beyincik volümünü araştırmışlar. Bu çalışmada da erkeklerin beyincik volümü kadınların beyincik volümünden daha büyük bulunmuştur (E=126± 10 cm<sup>3</sup>; K=115± 11 cm<sup>3</sup>). Filipek ve ark. (1994) MR grafilerinde genç şahısların beyincik volümünü araştırdılar. Sonuçta erkek volümü 152± 10 cm<sup>3</sup>, kadın volümünü ise 134± 7 cm<sup>3</sup> olarak buldular. Bu çalışma da erkek lehine bir asimetri göstermiştir. Szesko ve ark. (2003) çalışmasında aynı şekilde erkekler lehine cins asimetrisini bildirmişlerdir. Böylece, erkekler belirgin şekilde daha büyük cerebellar volüme sahip görünmüştür. Yukarıda belirtildiği gibi erkek hacmi her ne kadar daha büyük bulundursa da bizim çalışmamız istatistiksel anlamda cins farklılığı göstermemiştir (p>0.125) (Tablo 1).

Literatürde insan çalışmalarının bazılarında da cins farklılıkları bulunmamıştır. Bunlardan; Henery ve Mayhew (1989) 6 erkek 6 kadın hastaya ait kadavra beyinlerinde stereolojik metotla beyincik hacmini ölçmüşlerdir. Yazarlar örneklerinde erkekler lehine fark bulmuşlarsa da (69.1 cm<sup>3</sup>,E; 63.5 cm<sup>3</sup>,K) bu istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır. Alward ve ark. (1994) çalışmasında 51 normal şahısta kontrol grubu olarak beyincik volümünü değerlendirmişler ve sonuçta beyincikte cins farklılığı bulamamışlardır. Bir diğer çalışmada, Luft ve ark. (1997) insan beyincik volümü üzerinde bir cins farklılığı tespit edememişlerdir. Diğer yandan, Nopoulos ve ark. (2000) nın çalışmasında da yine insan cerebellumunda cins farklılığı bulunmamıştır. Ichimiya ve ark. (2000) da çalışmasında sağlıklı kontrol grubunda cins farklılığının bulunmadığını bildirmiştir. Beklenen bir asimetrinin bulunmaması üzerine bazı yorumlar yapılmıştır; Bu durum volüm hesaplanmalarında kullanılan metodların farklılığından ileri gelmiştir (Chung ve ark., 2005). Bir diğer görüşe göre, bu sonuçlardan gonadal hormonlar sorumludur. Beyinin gelişmesi esnasında bu hormonların farklı etkileri sonucu cinsiyet farkı görülmemektedir (Nopoulos ve ark., 2000). Çalışmamız hayvan çalışması olmasından bulgumuzu kıyaslayabileceğimiz bir literatür aradık, fakat bir hayvan çalışmasına rastlayamadık. Bu sebepten bir yorum yapmak gerekirse, insan çalışmalarındaki ortaya atılan bu görüşlerin köpekte bulunmuş olduğumuz sonuçlara da tatbik edilebileceğini söyleyebiliriz. Biz çalışmamıza yalnızca arka lobu dahil ettiğimizden bu sonuç yani cinsel fark'ın bulunmayışı tüm cerebellar hacim için geçerli olmayabilir. Köpek cerebellar volümü bütünüyle hesaplanabilirse cins farklılıkları bulunması ihtimal dâhilindedir.

### 5.1.3. Fonksiyonel asimetrisi

Literatürde, insan beyinciğın fonksiyonel asimetrisinden bahseden Synder ve ark. (1995) olmuştur. Bu yazarlar sağlıklı insanların cerebellar volümünü MR çalışmasıyla incelemeyden önce bu şahısları el tercihinine göre değerlendirmişlerdir. Sonuçta 15 sağ elini kullanan kişi (E=9, K=6) ve 8 sol elini kullanan kişinin (E=6, K=2) MR beyincik görüntülerini incelemişlerdir. Bu çalışmadaki sağ elini kullanan şahıslar ayrı ayrı asimetri açısından değerlendirilmiştir. Sağlak grup asimetri göstermiş, solak grupta ise asimetri bulunamamıştır.

Biz de araştırmamızda köpekleri sağ ve sol pençe tercihinine göre beyincik volümlerini değerlendirdik. Sağ pençesini kullanan gruplar arasında asimetri aradık. Bu grupta sol hemisfer daha büyük bulundu ise de istatistiksel bir anlamı yoktu ( $p > 0.125$ ) (Tablo 1). Sol pençesini kullanan grubu da ayrıca değerlendirdik. Burada da sol hemisfer hacmi daha büyük bulundu ve ayrıca istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p=0.05$ ) (Tablo 5). Literatürde, hayvan beyinciği açısından bulgularımızı karşılaştırabileceğimiz bir araştırmaya rastlayamadık. Bu sebeple insanlarda yapılan çalışma ile kıyasladığımızda şöyle bir fark çıkmaktadır; insanlarda yukarıda değinildiği gibi sağlaklar arasında asimetri görülürken, bizim çalışmamızda solaklar arasında asimetri görülmemiştir. Diğer yandan, bizim sağ pençe grubunda ve solak insanlarda asimetri görülmemektedir.

İnsan beyini temporal lobunda da benzer olarak asimetriye rastlanmıştır. Steinmetz ve arkadaşları (1991) sağ elini tercih edenlerde planum temporale bölgesinde çok bariz lateral asimetriye rastlamışlardır. Bununla birlikte, solak şahıslarda bu asimetri bulunamamıştır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada corpus callosum anatomisi pençe farklılıkları açısından değerlendirilmiştir. Corpus callosumun isthmus bölgesi sağ pençesini kullanan köpeklerde daha büyük bulunmuştur (Aydınlioğlu ve ark., 2000). Yine köpeklerde yapılan bir başka çalışmada hippocampus bölümü pençe tercihinine göre değerlendirilmiştir. Sol pençesini kullanan dişi köpeklerin değerleri, sağ pençelilerden daha yüksek bulunmuştur (Aydınlioğlu ve ark., 2006). Köpeklerde beyin hemisferlerinin pençe tercihi ile ilişkisi Tan ve Çalışkan (1987) tarafından değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda yani sol pençe, sağ pençe ve her iki pençesini

kullanan köpeklerde sağ hemisfer daha büyük bulunmuştur. Yazarlara göre bu köpeklerde sabit bir bulgudur.

Biz çalışmamızda yukarıda belirtildiği gibi sol hemisfer hacmini anlamlı olarak daha büyük bulduk. Bununla birlikte, bizim çalışmamız yalnızca arka lobu içerdiği için total beyincik hemisferlerine bakılırsa durum değişebilir. Ayrıca, sağ hemisfer üstünlüğü köpek beyinde sabit olmasına rağmen bu durum beyincik hemisferi için geçerli olmayabilir. Kesin bulgular için beyincik hemisferinin total hacmini inceleyen ileriki çalışmaların sonuçlarını bekliyoruz.

#### **5.1.4. Patogenezi**

Çalışmamızda köpek beyinciğinin lateralizasyonu yani asimetrik açıdan hem sağ/sol hemisferler hem de pençe tercihi ile ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde, cerebellar asimetriyi izah etmek için değişik görüşler öne sürülmüştür. Bu görüşlerden bazıları aşağıda gelecek başlıklar halinde tartışılmıştır.

#### **Damarsal Faktörler**

Cerebellar anatomiye hemodinamik etkiler değiştirebilmektedir (Raz ve ark., 1998). Hemodinamik faktörlerin ne türde etki edebileceği henüz anlaşılamamıştır. Kan akımındaki azalmalar beyincikteki vascular alanları öncelikle etkileyecektir. Primatlarda ve insanlarda yapılan çalışmalara göre beyinciğin vascular alanlarının fazla olduğu yer lateral hemisferler ve onun beyaz cevheridir (Gillilan 1969, Savoiaro ve ark., 1987). Bir başka görüşe göre, cerebellar vascularite beyinciğin damarlanması şahıslar arasında yüksek oranda varyasyonlar göstermektedir. Bu durum ise cerebellum asimetrisi ile sonuçlanacaktır (Naidich ve ark., 1976).

Biz çalışmamızda lateral hemisferler arasında önemli farklar tesbit ettik. Bu asimetrinin lateral hemisferlerin damar yapısında ve vascularizasyonda görülen varyasyonların bir sonucu olarak yansımaları mümkündür.

#### **Struktural (Yapısal) Faktörler**

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; beyincikte gri cevherden beyaz cevhere geçiş bölgelerinde bölgesel farklılıklar görülmektedir. Bu tür farklılaşmaların en fazla görüldüğü yer ise anterior vermis olarak bildirilmiştir (Braitenberg ve Atwood, 1958)

Çalışmamızı beyincik arka lobunda ve dolayısıyla posterior vermis’de yapmış olmamız bulduğumuz farklılaşmalarda böyle bir faktörün de etkili olabileceği ihtimal dahilindedir. Bununla birlikte, bölgesel structural faktörler’in yalnız başına etkili olabilmesi zayıf ihtimaldir (Luft ve ark., 1999).

### **Beyin sapındaki bölgesel farklılıkların cerebelluma etkisi**

Çalışmalar beyin sapında volüm farklılıkları bulunduğunu bildirmektedir (Doraiswamy ve ark., 1992). Anterior cerebellumda bulunan hücreler embriyolojik olarak mesensefalondan beyinciğe göç eder. Posterior cerebelluma ait hücreler ise rhombencephalic orjinlidir (Herrup ve Kuemerle, 1997). Çalışmamız bir açıdan posterior cerebellumu içermektedir. Yukarıda değinildiği gibi, bu bölge hücrelerinin rhombensefalonda bağlantısı sebebiyle tesbit ettiğimiz asimetri rhombensefalondaki bir asimetriden yansımış olabilir.

Materyallerimizin ait olduğu köpeklerin rhombensefalonda bir asimetrinin bulunup bulunmadığından söz edemiyoruz. Çünkü çalışmamızda rhombensefalonda bölgesini araştırmadık. Bu sebeple, burada yalnızca literatüre ait böyle bir faktörün de mevcudiyetinden bahsetmekle yetiniyoruz.

Diğer yandan civcivlerde yapılan çalışmalarda cerebellumu oluşturan hücrelerin kaynağı araştırılmıştır. Erken dönemde, bu hücreler mesencephalon ve metencephalon (mes-met)’un birleşme bölgesi olan isthmus’da bulunmaktadır. Bu yüzden, isthmus bölgesi vertebralılarda beyincik gelişiminin organizasyonunda kritik bir rol oynamaktadır (Wassef ve Joyner, 1997). Erken embryo döneminde bu bölgeyi etkileyen gelişimsel defektlerin cerebellar asimetriden sorumlu olacağı düşünülmüştür (Szesko ve ark., 2003).

### **Hormonal Faktörler**

Bazı çalışmalarda tesbit edilen cins farklılıklarını izah etmek için hormonal faktörlerin üzerinde durulmuştur (Rhyu ve ark., 1999; Luft ve ark., 1999). Bu asimetrik fenomenden östrojen hormon seviyesindeki değişimler sorumlu tutulmuştur (Allen ve ark., 1991). Hayvan çalışmaları da cerebral asimetrinin oluşmasında hormonal etki açısından bazı delilleri ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada, testesteron hormonunun verilmesi civciv embriyosunun gelişimini thalamus bölgesinde etkiledi. Civciv embriyosunda normalde bulunan asimetrik organizasyon hormon enjeksiyonuyla gelişim yönünü tersine çevirmiştir (Schwarz ve Rogers, 1992). Diğer bir çalışma Klement'ev ve arkadaşları (1997) tarafından yapılmıştır. Burada yazarlar rat embriyosunda intraamniyotik olarak vazopressin uygulamışlar ve lateralizasyona (asimetri) ait deliller elde etmişlerdir. Bunun yanı sıra, beyincik asimetrilerinde hormonal etkileri kabul etmeyen çalışmalarda vardır (Raz ve ark., 1998). Sex farklılıklarının çocuklarda da bulunmuş olması (Giedd ve ark., 1996) ayrıca hormonal etkileri reddetmektedir.

### **Genetik Faktörler**

Beyinciğin asimetrik gelişiminde genetik faktörlerin etkisi olabileceği düşünülmüştür. Beyincik gelişiminin ilk döneminde, granüler hücrelerin öncül hücreleri bir definitif (belirleyici) markır olan transkripsiyon faktörü RU49'un etkisi altındadır. Bu etki nöronal diferansiyasyonun daha sonraki dönemlerinde de görülmektedir. Böylece, gelişimin tüm safhalarında bu kimlik belirleyici genlerin etkisi devam etmektedir (Yang ve ark., 1996; Hatten ve ark., 1997). Hücrelerin bu genetik kontrolünde bozulma ortaya çıkması durumunda beyincikte asimetrik bir gelişme görülecektir (Szesko ve ark., 2003).

### **Fonksiyonel Etkiler**

Fonksiyonel faktörlerin strüktürel yani yapısal farklılıklara yol açarak cerebellar volümü etkilediği ve böylece asimetri gelişebileceği düşünülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fonksiyonel farklılıkların cerebellumda yapısal farklılıklara yol açtığını göstermiştir. Şöyle ki; motor beceri kaldırılan hayvanlar ile normal motor egzersiz yaptırılan hayvanlarda purkinje hücreleri ile beyincik moleküler tabakası karşılaştırılmıştır. Motor beceri öğretilen hayvanlarda, bu tabakalarda ölçülebilir

mikrostrüktürel değişiklikler gözlemlenmiştir (Black ve ark., 1990; Anderson ve ark., 1994; Kleim ve ark., 1997). Pysh ve Weiss (1979) çalışmasında aktif ve infantiv fareleri karşılaştırmışlardır. Aktif olan farelerin beyincik moleküler tabakası diğerlerinden %10 oranında daha geniş bulunmuştur. Motor beceri kazandırılan hayvanlarda görülen bu mikrostrüktürel yapıdaki değişikliklerin volüm farklılıklarına yol açacağı öne sürülmüştür (Anderson ve ark., 2002).

Bizim çalışmamızda da görülen volüm farklılıklarının hayvanlar arasındaki fonksiyonel becerisiyle alakası olup olmadığı hakkında bir yorum yapamıyoruz. Çünkü çalışmada kullanılan hayvanların böyle bir beceriye sahip olup olmadığı hakkında önceden bir bilgi elde edemedik.

### **Diğer Faktörler**

İnsanlarda, cinse bağlı volüm farklılıklarının sebepleri arasında external faktörler de zikredilmiştir. Bunlardan başlıcaları; ailesel durumlar, eğitim- öğretim, sigara içme gibi alışkanlıklar ve içki türünden alışkanlıklar olup etkili olabileceği öne sürülmüştür (Xu ve ark., 2000). Bununla birlikte, bu etkinin kesinlik kazanması için ileride yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız hayvan çalışması olduğu için external faktörlerin etkisini düşünemiyoruz.

### **5.1.5. Solak/Sağlalklık etkisi**

Cerebellum'un büyümesi ve gelişimi ile el tercihinin belirlenmesi arasında çok yakın ilişki vardır. Bu iddiayı destekleyen çok nedenler bulunmaktadır. Öncelikle, üst ekstremitenin distal muskulatürü ve kas organizasyonu bazı durumlarda, örneğin ustalık isteyen ince işlerin yapılmasında, diğer bölgelere göre bir üstünlüğe sahiptir. İstemli hareketlerin yerine getirilmesinde, hareketin componentlerinin yani cüzleri ve parçalarının sıraya konması ve zamanlanması gerekli olup bu gibi işlevlerde de üst ekstremitenin kas organizasyonu bir üstünlüğe sahiptir (Ivry ve ark., 1988). Evrimsel ve comparative (karşılaştırmalı) neurobiyoloji çalışmaları göstermiştir ki; primat (maymun) larda, beyincik hemisferlerinin lateral kısımları distal kas gruplarının hareketlerini kontrol etmektedir (Thach ve ark., 1992). Cerebellum'un intermedial bölgelerinin primer motor cortex alanları ile efferent bağlantıları bulunmakta ve bu

motor sahalar ise ekstremiteilerin distal bölümlerini kontrol etmektedir. Diğer yandan, beyincik hemisferlerinin lateral kısımları beyin kortikal alanları ve bazal ganglionlar ile de irtibatla olup bu bölgeler hareketlerin planlanması ve organizasyonunda etkili olmaktadır (Allen ve ark., 1978; Peters, 1981). İnsanda, sağ elini tercih eden şahısların hareketleri sonucu cerebellum'un ön lobunda (özellikle sağ intermedial zonda) kuvvetli sinyaller elde edilmiştir. Bu şahısların dominant olmayan sol eliyle yaptıkları hareketlerde ise sol beyincik hemisferinde güçlü bir aktivite bulunmuştur (Jäncke ve ark., 1999). Bu durumdan; tercih edilen elin hareketlerinde arka lob, tercih edilmeyen elin hareketlerinde ise lateral hemisferler etkili olduğu anlaşılmaktadır. Beyincik arka lobunda yapılan çalışmamızda pençe tercihi ile ilişki bulmamız bu çalışmayı desteklemektedir, diğer bir deyimle tercih edilen el/pençe ile beyincik arka lobu arasında bir ilişki olduğu söylenebilir.

İnsanda, özellikle cerebellumda nucleus dentatus ile premotor cortex ve suplementar motor sahalar arasında yakın ilişki bulunmuş olup bu sahalar motor hareketlerin planlanması ve modifikasyonunda doğrudan etkili olmaktadır (Allen ve ark., 1978; Halsband ve ark., 1993).

Cerebellum dikkati çekecek kadar kompleks yapısı bulunan bir organ olup evrimsel tarihi boyunca, değişik kısımları farklı noktalarda gelişme gösterir. Örneğin, Archicerebellum (floccular lob ve uvula) balıklarda ve birçok amfibilerde (su ve karada yaşayan hayvanlar) yegâne beyincik komponentidir. Çalışmamızda bulunan asimetrikler filogenetik olarak daha yeni olan spinocerebelluma ait bulgulardır. Bu sonuca göre, insanlarda yapılan çalışmalar da (Synder ve ark., 1995) birlikte düşünüldüğünde, bölgesel volüm farklılıklarının spinocerebellum ve neocerebellumda ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

### **Solaklık/Sağlaklık'ın nörobiyolojisi**

İnsanda, cerebellum kompleks ve karmaşık motor hareketlerin kazanılması ve sıraya konulmasında fonksiyonel öneme sahiptir. Bu sebeple ortaya çıkan el tercihi ile ilgili farklılıklarda bir nörobiyolojik zemin bulunması gerekir. Çalışmamızda pençe tercihi ile ilgili farklılıkların bulunması nörobiyolojik bir zeminin de bulunabileceğini akla getirmiştir. Bununla birlikte, bu konu ile ilgili açıklamalar yetersizdir. Muhtemel

mekanizmalardan birisi; fetal dönemin erken safhalarında ve nöral tüp'ün ensefalizasyon periodunda görülen diferansiyasyon (farklılaşma) hızında beyin bölgelerinin farklılık göstermesidir. Farklılaşma hızı en fazla metencephalon (pons ve cerebellum)da ortaya çıkar. Bu nedenle santral sinir sisteminde görülen asimetrielerin öncelikle bu ilk noktada özellikle de el hareketlerinin kontrolünde çok önemli bir yapı olan cerebellumda başlaması muhtemeldir. İkinci mekanizma; insanda görülen cerebral ve cerebellar torque asimetrieleri (sağda anterior, solda posterior lob lehine lateralizasyon) (LeMay, 1976) muhtemelen bu bölgelere ait fonksiyonel farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Synder ve ark., 1995). Bununla birlikte, lateral cerebellar hemisferlerin anterior ve posterior kısımlarına ait fonksiyonel farklılıklar hakkında bilgiler yeterli değildir. Beyinciğin daha yeni bölümleri (spinocerebellum, neocerebellum) ile motor hareketleri koordine eden kortikal alanlar arasında tam bir ilişki bulunmaktadır. Cerebellar hemisferler primer olarak kontralateral frontal loba projekte olup bu lobdan karşılıklı projeksiyonlar almaktadır (Junck ve ark., 1988; Di Piero ve ark., 1990; Boni ve ark., 1992). Çalışmamızın sonuçlarını bu anatomik bazis ile açıklayabiliriz. Şöyle ki; Bulgularımız sol hemisferin hacimce daha büyük olduğunu ortaya koymuştur bu ise sağ frontal loba, diğer bir deyimle sağ motor kortekse projekte olur. Sağ motor korteks ise bilindiği gibi sol ekstremitayı kontrol eder. Dolayısıyla, çalışmamızda bulunan sol hemisfer üstünlüğünün yalnızca sol ekstremita hareketi dominant olan (yani sol pençe grubu) köpeklerde bulunması anlamlıdır. Sağ pençe tercihi gösteren köpeklerin hacimlerinde önemli fark görülmemiştir. Hakikatte, çalışmamızda köpek beyinciğine ait bulduğumuz bu asimetric gelişim köpek beyininin corpus callosum ve hippocampus bölgelerinde de mevcuttur (Aydınlioğlu ve ark., 2000; 2006). Böylece, beyincikte görülen bu asimetri cerebral cortex'e ait asimetric gelişmelerin cerebellumda ortaya çıkan bir karşılığıdır diyebiliriz.

## **5.2. Hücre Asimetrieleri**

Çalışmamızda hücre düzeyinde de asimetrinin varlığı araştırıldı. Bunun için yalnızca beyincik purkinje hücreleri araştırmaya tabi tutuldu. Çalışmamızda hacim için bakılan parametreler yani sağ/sol taraf, cins ve pençe tercihi hücresel düzeyde de araştırılacaktı. Fakat stereolojik çalışmanın uzun zaman alması yüzünden bu bölümde

yalnızca dişi köpeklerin hücre sayımı ve sağ/ sol hemisferlerin karşılaştırılmasıyla yetinildi.

Çalışmamızda burada da hacim bulgularını destekleyen sonuçlar elde ettik. Diğer bir deyimle, sol hemisfer sağa göre anlamlı bir şekilde fazla hücre sayısına sahip idi (Tablo 6).

Hall ve arkadaşları (1975) insanlarda cerebellum-purkinje hücre sayısını yaş ve cinse göre araştırmışlardır. Yazarlar çalışmalarında yalnızca kadın-purkinje hücre sayısında lateral asimetri bulmuşlardır. Yazarlar örneklerinde cinsiyet farklarını araştırmışlar ve sağ elini tercih eden yani sağlak şahıslarda bu asimetrinin mevcut olduğunu tespit etmişlerdir. Memelilerde (insan, kedi, keçi, domuz, at ve öküz) beyincik purkinje hücreleri sayılmış ve aralarındaki varyasyonlara değinilmiştir. Bununla birlikte, araştırılan bu türlerde erkek ve dişi purkinje neron sayısında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Mwamengele ve ark., 1993). Diğer yandan, purkinje hücreleri sağ/ sol ve cins farklılıkları açısından insanda araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir taraf asimetrisi bulunmamıştır. Bu çalışmada, cinsiyeti belli olan materyallerde (Erkek, 5; Kadın, 6) erkekler daha fazla hücre sayısına sahip olmaya, ve yine erkek sağ hemisfer hücre sayısı kadın sağ hemisferinden daha fazla bulunmaya meyletmiştir (Mayhew ve ark., 1990). Bir başka çalışmada, Nairn ve arkadaşları (1989) insan cerebellumunda stereolojik metot kullanarak purkinje hücrelerini saydılar. Yazarlar hücre sayısında anlamlı bir cins farklılığı bulamadılar. Avrushchenko (1981) alışmasında Mongrel cinsi köpeklerde normal purkinje hücrelerini görünümlerine göre açık (parlak), karanlık ve orta olarak ayırma tabi tutup ayrı ayrı saydı. Yazar bu sayım işlemine beyinciğin medial, intermedial ve lateral zonlarında yaparak farkları değerlendirdi. Her üç zonun karanlık ve orta görünümlü purkinje hücrelerinin sayısında anlamlı bir fark yoktu. Medial zonun açık ve parlak görünümlü purkinje nöronları intermedial ve lateral zonlar'ın nöronlarından daha az sayıda bulundu.

### **Sonuç olarak;**

Köpek beyinciği hacimsel olarak cins farklılıkları göstermemektedir.

Hem Dişi hem Erkek köpek beyinciğinde sol taraf lehine asimetri bulunmaktadır.

Sol pençesini kullanan köpeklerde de sol hemisfer lehine asimetri mevcuttur.

Dişi köpeklerin purkinje hücre sayısında da sol hemisfer lehine asimetri mevcuttur.

Köpekte tercih edilen pençe ile beyincik arka lobu arasında bir ilişi bulunmektedir.

Köpek beyinciği üzerine tarafımızdan yapılan bu çalışmada elde edilen bulgulara, başka araştırmalarda beyincik arka lob olarak rastlanmamış olup, ilk defa bildirilmektedir.



## ÖZET

**Kaçar Z, Köpek beyinciğinde asimetri araştırması. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2016.** Beyincik üzerinde asimetri araştırmaları az sayıda olup yalnızca insana aittir. Bu çalışmalarda daha çok şizofrenik şahısların beyinciğı ile kontrol gruplarının beyinciğı kıyaslanmıştır. Bu çalışma için 10 dişi ve 10 erkek melez köpeklerine ait beyinciklerden yararlanıldı. Beyinciklerin cins ve pençe tercihine göre kod numaraları mevcuttu. Fissura prima teşhis edilerek arka lob ince bistüri yardımıyla çıkarıldı ve sagittal kesi ile de iki hemisfere ayrıldı. Ayrılan hemisferler pletismografi cihazına alınarak hacimleri ölçüldü. Dişi köpeklerde, her iki hemisferin purkinje hücreleri “fiziksel disektör” yöntemi kullanılarak sayıldı. Hem erkek hem dişilerde sağ ve sol hemisferler arasında önemli hacim farkları bulundu. Sol pençe grubunda, sağ ve sol hemisfer farkı önemli idi. Dişi köpeklerin purkinje hücre sayısı da sol hemisfer lehine asimetri gösterdi. Köpek beyinciğı sağ/sol taraf asimetrisi göstermekte ise de cins farklılıkları göstermemiştir. Ayrıca tercih edilen pençe ile beyincik arka lobu arasında bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Sözcükler:** Asimetri, Beyincik, hacim, köpek, purkinje hücresi

## SUMMARY

**Kaçar Z, Asymmetry investigation on the dog cerebellum. Yuzuncu Yil University, Health Sciences Institute, Master Thesis in Department of Medical Anatomy, Van, 2016.** There is an insufficiency concerning the the study on the lateralization of the cerebellum, which are only performed on the human cerebella. In these studies, the cerebella of healty subjects and the psychologic patients have been compared. For the present study, 10 female and 10 male mongrel dog cerebella avaible in our laboratory were used. The materials have a code number concerning sex and paw preferens. After the fissura prima was found, the posterior lobe was removed using a dissection knife and halved sagittally. The volumes of the right and left halves were measured using a plethysmograph. Purkinje cells of the female dogs were counted using the stereological method. Both male and female dogs showed the right/left volume differences. The left paw group also showed the right/left volume differences. Purkinje cell number of the female dogs indicated a significant difference between the right and left hemisphere, favoured the left. The present study showed no significant gender asymmetry in dog cerebellum. Our study suggested a relationship between the posterior lobe of the cerebellum and the preferred paw in dog.

**Key Words:** Asymmetriy, Cerebellum, Dog, Purkinje cell, Volume

## KAYNAKLAR

- Ackerknecht E (1943). Zentralorgane Rückenmark und Gehirn. Ellerberger-baum, Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere. Springer, Berlin.
- Allen C, Sievers J, Berry M, Jenner S (1981). Experimental studies on cerebellar foliation. II. A morphometric analysis of cerebellar fissuration defects and growth retardation after neonatal treatment with 6- OHDA in the rat. *J Comp Neurol*, 203, 771-883.
- Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA (1991). Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci*, 11, 4, 933-942.
- Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI (2002). Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn Mem*, 9, 1, 1-9.
- Anderson BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT (1994). Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia*, 11, 1, 73-80.
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT (1993). Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*, 150, 1, 130-134.
- Avrushchenko MSh (1981). Morphometric study of the Purkinje cells of the canine cerebellar cortex. *Biull Eksp Biol Med*, 92, 9, 363-366.
- Aydınlioğlu A, Arslan K, Cengiz N, Ragbetli M, Erdogan E (2006). The relationships of dog hippocampus to sex and paw preference. *Int J Neurosci*, 116, 1, 77-88.
- Aydınlioğlu A, Arslan K, Erdogan AR, Ragbetli MC, Keleş P, Diyarbakirli S (2000). The relationship of callosal anatomy to paw preference in dogs. *Eur J Morphol*, 38, 2, 128-133.
- Aylward EH, Reiss A, Barta PE, Tien A, Han W, Lee J, Pearlson GD (1994). Magnetic resonance imaging measurement of posterior fossa structures in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151, 10, 1448-1452.
- Baxter JS (1953). Frazer's manual of embryology. The development of the human body 3 rd edition, Brailliere, London.
- Bektaş Ş, Cep telefonlarının Fötal ve Postnatal Dönemde Fare Beyincik Granüler Hücre Sayısı Üzerine Etkisi: Stereolojik Bir Çalışma, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van (2006).
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 14, 5568-5572.
- Bloedel JR, Bracha V, Larson PS (1993). Real time operations of the cerebellar cortex. *Can J Neurol Sci*, 20, 3, 7-18.
- Boni S, Valle G, Cioffi RP, Bonetti MG, Perrone E, Tofani A, Maini CL (1992). Crossed cerebello-cerebral diaschisis: a SPECT study. *Nucl Med Commun*, 13, 11, 824-831.

- Braitenberg V, Atwood RP (1958). Morphological observations on the cerebellar cortex. *J Comp Neurol*, 109, 1, 1–33
- Chung SC, Lee BY, Tack GR, Lee SY, Eom JS, Sohn JH (2005). Effects of age, gender and weight on the cerebellar volume of Korean people. *Brain Res*, 1042, 233–235.
- Çimen A (1996). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı. *Anatomi*, 6 Baskı, 205-208.
- Dexler H (1932). Die Entwicklung und der feinere Aufbau des zentralen Nervensystems, Ellenberger-Baum, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Springer, Berlin.
- Di Piero V, Chollet F, Dolan RJ, Thomas DJ, Frackowiak R (1990). The functional nature of cerebellar diaschisis. *Stroke*, 21, 9, 1365–1369.
- Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Figiel GS, McDonald WM, Ellinwood EH Jr, Boyko OB, Krishnan KR (1992). Morphometric changes of the human midbrain with normal aging: MR and stereologic findings. *Am J Neuroradiol*, 13, 1, 383-386.
- Escalona PR, McDonald WM, Doraiswamy PM, et al. (1991). In vivo stereological assessment of human cerebellar volume: effects of gender and age. *Am J Neuroradiol*, 12, 927–929.
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness JR, V. S. (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex*, 4, 344–360.
- Fletcher TF, Weber AF (2006). Veterinary Developmental Anatomy Class Notes. <http://vanat.cvm.umn.edu/vanat.pdf/EmbryoLectNotes.pdf>, 54.
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb Cortex*, 6, 4, 551–560.
- Gillilan LA (1969). The arterial and venous blood supplies to the cerebellum of primates. *J Neuropathol Exp Neurol*, 28, 2, 295–297.
- Habib M (1989). Anatomical asymmetries of the human cerebral cortex. *Intern J Neurosci*, 47, 67–79.
- Hall TC, Miller AKH, Corsellis JAN (1975). Variations in the human purkinje cell population according to age and sex. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1, 267-292.
- Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, 116, 1, 243–266.
- Hatten ME, Alder J, Zimmerman K, Heintz N (1997). Genes involved in cerebellar cell specification and differentiation. *Curr Opin Neurobiol*, 7, 1, 40–47.
- Henery CC, Mayhew TM (1989). The cerebrum and cerebellum of the fixed human brain: efficient and unbiased estimates of volumes and cortical surface areas. *J Anat*, 167, 167–180.

- Herrup K, Kuemerle B (1997). The compartmentalization of the cerebellum. *Annu Rev Neurosci*, 20, 61–90.
- Hong KE, Ock SM, Kang MH, Kim CE, Bae JN, Lim MK, Suh CH, Chung SJ, Cho SC, Lee JS (2002). The segmented regional volumes of the cerebrum and cerebellum in boys with Tourette syndrome. *J Korean Med Sci*, 17, 4, 530–536.
- Houk JC, Wise SP (1995). Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb Cortex*, 5, 2, 95–110.
- Houston ML (1968). The early brain development of the dog. *J Comp Neurol*, 134, 3, 371–384.
- Hutchinson S, Lee L H, Gaab N, Schlaug G (2003). Cerebellar volume of musicians. *Cereb Cortex*, 13, 943–949.
- Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y (2001). Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49, 20–27.
- Ito M (1990). A new physiological concept on cerebellum. *Rev Neurol*, 146, 564–569.
- Ito M (1993). Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. *Trends Neurosci*, 16, 11, 448–450.
- Ivry RB, Keele SW (1988). Diener HC. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res*, 73, 1, 167–180.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC, Krain AL, Hamburger SD, Kurma S, Rappoport JL (1997). Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154, 1663–1669.
- Jäncke L, Specht K, Mirzazade S, Peters M (1999). The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 9, 5, 497–507.
- Junck L, Gilman S, Rothley JR, Betley AT, Koeppe RA, Hichwa RD (1988). A relationship between metabolism in frontal lobes and cerebellum in normal subjects studied with PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 8, 6, 774–782.
- Kleim JA, Swain RA, Czerlanis CM, Kelly JL, Pipitone MA, Greenough WT (1997). Learning-dependent dendritic hypertrophy of cerebellar stellate cells: plasticity of local circuit neurons. *Neurobiol Learn Mem*, 67, 1, 29–33.
- Klement'ev BI, Ryzhova LYu, Ignat'eva TV, Konopistseva LA, Chebotar NA (1997). Population profile of brain asymmetry in rats after intra-amniotic administration of vasopressin. *Neurosci Behav Physiol*, 27, 3, 283–287.
- Larsell O (1947). The development of the cerebellum in man in relation to its comparative anatomy. *J Comp Neurol*, 87, 85–130.
- Larsell O (1953). The cerebellum of the cat and monkey. *J Comp Neurol*, 99, 135–199.
- Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Bye AM (2000). Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 41, 1456–1462.

- LeMay M (1976). Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man and nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci*, 280, 349–366.
- Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry*, 156, 1105-1107.
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001). Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, 952–954.
- Luft AR, Skalej M, Welte D, Kolb R, Burk K, Schulz JB, Klockgether T, Voigt K (1998). A new semiautomated, three-dimensional technique allowing precise quantification of total and regional cerebellar volume using MRI. *Magn Reson Med*, 40, 143-151.
- Luft AR, Skalej M, Schulz JB, Welte D, Kolb R, Bürk K, Klockgether T, Voigt K, 1999. Patterns of age-related shrinkage in cerebellum and brainstem observed in vivo using three-dimensional MRI volumetry. *Cereb Cortex*, 9, 7, 712–721.
- Luft AR, Skalej M, Welte D, Voigt K, Klockgether T (1997). Age and sex do not affect cerebellar volume in humans. *Am J Neuroradiol*, 18, 3, 593–596.
- Mayhew TM, MacLaren R, Henery CC (1990). Fractionator studies on Purkinje cells in the human cerebellum: numbers in right and left halves of male and female brains. *J Anat*, 169, 63-70.
- Mwamengele GL, Mayhew TM, Dantzer V (1993). Purkinje cell complements in mammalian cerebella and the biases incurred by counting nucleoli. *J Anat*, 183, 155-160.
- Naidich TP, Kricheff II, George AE, Lin JP (1976). The normal anterior inferior cerebellar artery. Anatomic-radiographic correlation with emphasis on the lateral projection. *Radiology*, 119, 2, 355–373.
- Nairn JG, Bedi KS, Mayhew TM, Campbell LF (1981). On the number of Purkinje cells in the human cerebellum: unbiased estimates obtained by using the "fractionator". *J Comp Neurol*, 290, 4, 527-532.
- Nicolson RI, Fawcett A. and Dean P (2001). Developmental dyslexia: The cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosci*, 24, 9, 508–511.
- Nopoulos P, Flaum M, O’Leary D, Andreasen N C (2000). Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, 98, 1–13.
- Paradiso S, Andreasen NC, O’Leary DS, Arndt S, Robinson RG (1997). Cerebellar size and cognition: correlations with IQ, verbal memory and motor dexterity. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 10, 1, 1–8.
- Parkins E J (1997). Cerebellum and cerebrum in adaptive control and cognition: a review. *Biol Cybern*, 77, 79–87.
- Peters M (1981). Handedness: coordination of within- and between-hand alternating movements. *Am J Psychol*, 94, 4, 633–643.

- Pugliese M, Gangitano C, Ceccariglia S, Carrasco JL, Del Fà A, Rodríguez MJ, Michetti F, Mascort J, Mahy N (2007). Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. *Brain Res*, 1139, 85–94.
- Pysh JJ, Weiss GM (1979). Exercise during development induces an increase in Purkinje cell dendritic tree size. *Science*, 206, 230–232.
- Raz N, Dupuis JH, Briggs SD, McGavran C, Acker JD (1998). Differential effects of age and sex on the cerebellar hemispheres and the vermis: a prospective MR study. *Am J Neuroradiol*, 19, 65–71.
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Williamson A, Acker JD (2001). Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *Am J Neurodiol*, 22, 1161–1167.
- Rhyu IJ, Cho TH, Lee NJ, Uhm C-S, Kim H, Suh Y-S (1999). Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults. *Neurosci Lett*, 270, 149–152.
- Roth A, Häusser M (2001). Compartmental models of rat cerebellar Purkinje cells based on simultaneous somatic and dendritic patch-clamp recordings. *J Physiol*, 535, 445–472.
- Savoiardo M, Bracchi M, Passerini A, Visciani A (1987). The vascular territories in the cerebellum and brainstem: CT and MR study. *Am J Neuroradiol*, 8, 2, 199–209.
- Schwarz IM, Rogers LJ (1992). Testosterone: a role in the development of brain asymmetry in the chick. *Neurosci Lett*, 146, 2, 167–170.
- Sievers J, Mangold U, Berry M, Allen C, Schlossberger HG (1981). Experimental studies on cerebellar foliation. I. A qualitative morphological analysis of cerebellar fissuration defects after neonatal treatment with 6- OHDA in the rat. *J Comp Neurol*, 203, 751- 769.
- Sisson S, Grossman JD (1953). *The Anatomy of the Domestic Animals*. Philadelphia, WB, Saunders.
- Steinmetz H, Volkmann J, Jäncke L, Freund HJ (1991). Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. *Ann Neurol*, 29, 3, 315–319.
- Snyder PJ, Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Lieberman JA (1995). Cerebellar volume asymmetries are related to handedness: A quantitative MRI study. *Neuropsychologia*, 33, 407–419.
- Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Snyder J, Lieberman JA, Bilder RM (2003). Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53, 450–459.
- Tan U (1987). Paw preferences in dogs. *Intern J Neurosci*, 32, 825-829.
- Tan U, Çalışkan S (1987). Allometry and asymmetry in the dog brain: the right hemisphere is heavier regardless of paw preference. *Int J Neurosci*, 35, 3, 4, 189–194.
- Tan U, Çalışkan S (1987). Asymmetries in the cerebral dimensions and fissures of the dog. *Int J Neurosci*, 32, 943-952.

Thach WT, Kane SA, Mink JW, Goodkin HP (1992). Multiple maps and modes of control in movement coordination. *The Cerebellum Revisited*, Llinas R, Sotelo C (editors). Springer-Verlag, New York.

Ünal B, Canan S, Aslan H, Şahin B, Çataloluk O, Kaplan S (2002). Doku örneklerindeki objelerin sayılarının hesaplanmasında tarafsız stereolojik metotlar: Fiziksel disektör. *T Klin Tıp Bilimleri*, 22, 15–24.

Wassef M, Joyner AL (1997). Early mesencephalon/metencephalon patterning and development of the cerebellum. *Perspect Dev Neurobiol*, 5, 1, 3–16

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bonnister LH (1989). *Gray's Anatomy*, 37 Ed., Churchill Livingstone, London.

Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K (2000). Gender effects on age-related changes in brain structure. *Am J Neuroradiol*, 21, 1, 112–118.

Yang XW, Zhong R, Heintz N (1996). Granule cell specification in the developing mouse brain as defined by expression of the zinc finger transcription factor RU49. *Development*, 122, 2, 555–566.

## ÖZGEÇMİŞ

Zühal Kaçar, 1980 yılında Elazığ'da doğdu. İlkokul, Ortaokul ve Lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik/Ebelik Bölümünden mezun oldu. 2007 senesinde Van - Çaldıran Devlet Hastanesine atandı. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı Tıbbi Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı. 2014 senesinden beri Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hemşire olarak görev yapmakta olup, evli ve iki çocuk annesidir.

