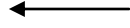


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞUNDA İŞLEVSEL VE ANATOMİK
PARSELASYON TEMELLİ BEYİN BAĞLANTISALLIK
ANALİZLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ELİF NURAN YAĞMUR

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ BAYRAM

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Programında Yüksek Lisans öğrencisi Elif Nuran YAĞMUR tarafından Dr. Öğr. Üyesi Ali BAYRAM'ın danışmanlığında hazırlanan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda İşlevsel ve Anatomik Parselasyon Temelli Beyin Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 25/12/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri

Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Dr. Öğr. Üyesi Ali BAYRAM
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma
Enstitüsü,
Sinirbilim Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERGEN
Acıbadem M. A. A. Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Elif Nuran Yağmur (İmza)

İTHAF

Zeynep ve Hüseyin YAĞMUR'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez serüvenim boyunca beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, bana her daim bilgisiyle ve ilgisiyle destek olup yol gösteren, yanında birçok şey öğrendiğim, hocam, danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Ali BAYRAM'a,

Akademik bilgisi ile tez ve ders dönemlerinde ufkumuzu açan ve bize yol gösteren sayın Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'e,

Lisans yıllarında aldığım eğitimde bana yol gösteren akademik alanda bulunduğum yerde olmamı sağlayan ve teşvik eden bütün hocalarıma, özellikle İrem AKDUMAN ve Sümeyra TOSUN'a,

Lisans döneminden itibaren arada mesafeler olsa da hep yanımda olduklarını bildiğim, hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan çok sevdiğim canım arkadaşlarım Betül ÇELEBİ, İrem KÖTÜZ, Hasibe Betül ERDEM, İlknur EREN, Ezgi ÇOBAN, Hilal BAŞHAN, Emine TOPKAYA ve HABUL'a,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren biricik kocaman aileme; hacıanneme ve özellikle desteklerini esirgemeyen teyzelerim Bahriye, Fatma, Ayşe ve Emine KAHRAMAN'a, kardeşlerim İmran ve Burhan YAĞMUR'a,

Her zaman yanımda olan biricik, pek sevgili ebeveynlerim Zeynep ve Hüseyin YAĞMUR'a,

Son olarak tez döneminde her türlü desteğiyle hep yanımda olan, motivasyon sağlayan, sevgili Abdullah Ferhan ARSLAN'a,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.2. Beyin Parselasyonu	7
2.3. Dinlenme Durumunda Beyin.....	9
2.4. fMRG Fonksiyonel Bağlantısallık Analiz Teknikleri.....	12
2.4.1. Voksel Temelli Bağlantısallık Analizleri (Voxel-Based Connectivity Analyses)	12
2.4.2. Düğüm Temelli Bağlantısallık Analizleri (Node-Based Connectivity Analyses)	15
2.4.2.1. Atlasa Dayalı Düğümler.....	16
2.4.2.2. Veriye Dayalı Düğümler	17
2.5. Özet ve Amaç.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Katılımcılar	20
3.1.1. Deney Grubu	20
3.1.2. Kontrol Grubu	20
3.2. Deney ve Uygulama.....	21
3.3. fMRG Ölçümü ve Parametreler	21
3.4. fMRG Veri Analizleri	22
3.4.1. Ön-İşlem Aşamaları	22

3.4.2. Atlasa Dayalı Parseller Arası Bağlantısallık Değerlerinin Hesaplanması	25
3.4.3. Veriye Dayalı Parseller Arası Bağlantısallık Değerlerinin Hesaplanması.....	29
4. BULGULAR.....	32
4.1. Atlasa Dayalı Parsellere Yönelik Bağlantısallık Sonuçları	32
4.1.2. İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları	32
4.1.3. İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları.....	35
4.1.4. İlaçlı Hasta Grubu Ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları.....	37
4.2. Veriye Dayalı Parsellerin Belirlenmesine Yönelik Bulgular	41
4.3. Veriye Dayalı Parsellere Yönelik Bağlantısallık Sonuçları	45
4.3.2. İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları	45
4.3.3. İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları.....	47
4.3.4. İlaçlı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları.....	49
5. TARTIŞMA	53
5.1. Parselasyon Yöntemlerinin Uygulanabilirlik Açısından Karşılaştırması	53
5.2. Parselasyon Yöntemleri ile Tespit Edilen Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri	57
5.3. Kısıtlılıklar	63
KAYNAKLAR	65
ETİK KURUL KARARI	77
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: CONN yazılımında tanımlı dinlenim durumu ağlarının AAL atlasındaki yaklaşık karşılıkları ve Kısa Kodları	26
Tablo 4-1: İlaçsız hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.....	33
Tablo 4-2: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.	36
Tablo 4-3: İlaçlı hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.....	38
Tablo 4-4: Fonksiyonel parselasyon sonucu ortaya çıkan MultiNetwork bileşenlerinin içerdiği DDA alt bileşenleri.....	45
Tablo 4-5: İlaçsız hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.....	46
Tablo 4-6: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.	48
Tablo 4-7: İlaçlı hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: DSM-IV' e göre DEHB tanı kriterleri.	4
Şekil 2-2 : Başlıca tespit edilmiş olan Dinlenim Durumu Ağları. (Raichle, 2011) Makalesinden Türkçeleştirilmiştir.	11
Şekil 2-3: A. AAL Atlası B. DDA Şablonu.....	17
Şekil 4-1: İlaçsız hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.	33
Şekil 4-2: İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları.....	35
Şekil 4-3: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.....	36
Şekil 4-4: İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları....	37
Şekil 4-5: İlaçlı hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.	38
Şekil 4-6: İlaçlı Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları.....	41
Şekil 4-7: Sinyal-Gürültü bileşeni ayrımında spektral özellikler temel alınarak yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen frekans oranları ve dinamik aralık	42
Şekil 4-8: Frekans oranları ve Dinamik aralık değerleri kullanılarak oluşturulan saçılım grafiği.....	43
Şekil 4-9: Bileşenlerin zaman serileri kullanılarak yapılan korelasyon hesabından elde edilen dendrogram.	44
Şekil 4-10: İlaçsız hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.	46
Şekil 4-11: İlaçsız Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları.....	47
Şekil 4-12: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.....	48
Şekil 4-13: İlaçlı Hasta Grubu ve İlaçsız Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları..	49
Şekil 4-14: İlaçlı hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.	50
Şekil 4-15: İlaçlı Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları.....	52

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AAL:	Automated Anatomical Labelling
ACC:	Anteriyor Singulat Korteks
BOLD:	Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent)
CN:	Serebellar Ağ (Cerebellar Network)
DAN:	Dorsal Dikkat Ağı (Dorsal Attention Network)
DDA:	Dinlenim Durumu Ağları (Resting State Networks)
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-DE:	Dikkat Eksikliğinin Ön Planda Olduğu DEHB Tipi
DEHB-HI:	Hiperaktivite-Dürtüsellüğün Ön Planda Olduğu DEHB Tipi
DEHB-C:	Bileşik DEHB Tipi
DMN:	Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)
EEG:	Elektroensafalogram
EPI:	Eko-planar Görüntüleme (Echo Planar Imaging)
FDR:	False Discovery Rate
FFE:	Fast Flair Echo
fMRG:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FPN:	Fronto Parietal Ağ (Fronto Parietal Network)
FOV:	Görüş Alanı (Field of View)
FWHM:	Yarı Yükseklikteki Tam Genişlik (Full-Width Half Maximum)
GIFT:	Group ICA of fMRI Toolbox
HCP:	İnsan Konnektom Projesi (Human Connectome Project)
ICA:	Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis)
LN:	Dil Ağı (Language Network)
LPFK:	Lateral Prefrontal Korteks

MNI:	Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
MPH:	Metilfenidat
NPI:	Nöropsikiyatri Hastanesi İstanbul
PC:	Temel Bileşen
ROI:	İlgi Bölgesi (Region of Interest)
SCA:	ROI-Temelli Korelasyon Analizleri(Seed-Based Correlation Analysis)
SN:	Dikkat Çekerlik Ağı (Salience Network)
SMN:	Sensori Motor Ağ (Sensorimotor Network)
SPM:	İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)
TE:	Eko Zamanı (Time of Echo)
TR:	Tekrarlama Süresi (Time of Repetition)
VN:	Görsel Ağ (Visual Network)

ÖZET

Yağmur, E.N. (2018). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda işlevsel ve anatomik parselasyon temelli beyin bağlantısallık analizlerinin karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

İnsan beyninin karmaşık organizasyonu işleyişin anlaşılabilmesini güçleştirdiği için alt sistemlere ayrıştırılarak incelenmektedir. Fonksiyonel beyin görüntüleme yapılırken ise hangi kriterlere göre beyin ayrıştırılacağı sorusu daha da önem kazanır. Bu çalışmada fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarının parselasyon yöntemine ne kadar bağımlı olduğu, alternatif parselasyon yöntemleri kullanılarak DEHB’li bireyler özelinde araştırılmış ve yorumlanmıştır. Mevcut çalışmada nörogörüntülemeye belirgin bulgu vermesi beklenen DEHB klinik grubunun sağlıklı bireylerle gösterdiği farklılıklar; hem anatomik sınırları temel alarak oluşturulmuş bir beyin atlası hem de fonksiyonel ünitelerin ayrıştırılması yoluyla elde edilen veriye dayalı beyin parselleri kullanılarak araştırılmıştır.

18 sağlıklı katılımcı ve 21 DEHB’li bireyin stimulan ilaç alımı öncesi ve sonrasında 1,5T-MRG cihazıyla dinlenme durumu fMRG çekimleri yapılmıştır. Veriler atlası ve veriye dayalı parselasyon yöntemleri kullanılarak ayrıştırılmış ve bu parseller arası bağlantısallıklar hesaplanmıştır.

Elde edilen sonuçlarda; atlası dayalı parseller ile yapılan karşılaştırmaların zengin grup farklılıkları ortaya koyduğu, veriye dayalı parsellerin ise belirli ağlar ile sınırlı kaldığı görülmektedir. Buradan hareketle atlası dayalı parseller ile yapılan analiz sonucunda daha fazla sayıda ağ içeren ve ağlar arası bağlantısallığın baskın olduğu bir tablo ile karşılaşılmaktadır. Veriye dayalı parseller ile yapılan analizlerin sonuçlarında ise daha kompakt ve ağ içi bağlantısallık değişimlerini önceleyen bir bağlantısallık tablosu görülmektedir. Ağlar özelinde yapılan değerlendirmeler sonucunda; DEHB ve kontrol grubu arasında belirgin farklılık gösteren dikkat ağlarında, veriye dayalı parsellerin ağ içi bağlantısallık farklarını, atlası dayalı parsellerin ise ağlar arası bağlantısallık farklarını ön plana çıkardığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Fonksiyonel Bağlantısallık, Düğüm Temelli Bağlantısallık Analizi, DEHB, fMRI, Bağımsız Bileşen Analizi

ABSTRACT

Yagmur, E.N. (2018). The comparison of anatomical and functional parcellations in the connectivity results among individuals with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master Thesis. İstanbul.

It is complicated to understand the function of the human brain due to its complex structure. Therefore, to examine the brain, dividing it into sub-systems is a very necessary step. In addition, deciding the criteria for this subdivision has become more important in the functional brain imaging studies, as well. In the current study, the effect of parcellation methods on functional connectivity results of individuals with ADHD were examined by using alternative parcellation methods. The study investigates the differences between the sample and the control group by using both a brain atlas which is based on anatomical boundaries and data-driven brain parcels that were obtained by decomposition of functional units.

The sample consisted of 24 individuals with ADHD and, there were 18 individuals with no ADHD in the control group. The resting state fMRI data was obtained from the participants by using a 1,5T-MRI-scanner. For the sample group, the data was gathered both before the stimulant medication and after the medication.

The node-based functional connectivity analyses were conducted using atlas-based and data-driven parcels. The findings indicated that the atlas-based parcels show a variety of group differences, while the data-driven parcels are localized in certain networks. In the atlas-based functional connectivity analysis, involvement of more networks and the predominance of inter-network connectivity were addressed. Also, the results of data-driven functional connectivity analysis showed more compact and prioritized intra-network connectivity differences. Lastly, the data-driven parcels showed a better variety of intra-network connectivity in the attention networks, which showed a significant difference between the sample and the control group, whereas the atlas-based parcels showed better inter-network connectivity differences.

Key Words: Functional Connectivity, Node Based Connectivity Analysis, ADHD, fMRI, Independent Component Analysis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan beyninin harcadığı enerji, kognitif bir ödevin varlığında %5'ten az bir değişim göstermektedir (Raichle, 2010). Beynin kognitif ödevlerden bağımsız, dinlenim durumunda harcadığı bu yüksek enerjiyi kullanan mekanizmalar, günümüzde önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu amaçla, beyin bölgelerinin birbirleriyle iletişimlerinin araştırıldığı bağlantısallık temelli yaklaşımlar mevcuttur. Bağlantısallık çalışmalarında, fonksiyonel MR görüntüleme (fMRG) kullanılarak beyindeki ölçüm noktalarına (voksel) ait kanın oksijenlenme seviyesine bağlı (BOLD), hemodinamik yanıtlardaki benzerlikler ve spontan dalgalanmalar arasındaki paralellikler araştırılmaktadır. Bu yöntem kullanılarak, dinlenim durumunda fonksiyonel olarak birbirleriyle yüksek korelasyon gösteren beyin alanları saptanmış ve Dinlenim Durumu Ağları(DDA) olarak adlandırılmıştır (Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005).

Fonksiyonel bağlantısallık analizleri genel olarak voksel temelli (voxel-based) ya da düğüm temelli (node-based) yapılabilmektedir. Voksel temelli metotlarda beyindeki her bir voksel ayrı ayrı ele alınıp bağlantısallık değerleri bulunur. Düğüm temelli yöntemlerde ise mekânsal olarak daha büyük fonksiyonel üniteler arasındaki bağlantılar incelenir. Düğüm temelli bağlantısallık analizinin en önemli aşaması fonksiyonel bağlantısallığı değerlendirecek ünitelerin, düğümlerin belirlenmesidir. Temel olarak düğümler fonksiyonel veriye dayalı veya atlasa dayalı yöntemlerin kullanılması ile belirlenmektedir. Atlasa dayalı düğümler literatürde mevcut anatomik atlasların kullanılması ile belirlenmektedir. Veriye dayalı düğümler ise yaygın olarak bağımsız bileşen analizi kullanılarak uzaysal olarak örtüşmeyen ve işlevsel açıdan homojen bölgelerden oluşturulmaktadır. Oluşturulan bu parselasyonlara göre düğümler arasındaki bağlantısallığın varlığı, şiddeti ve bilginin akış yönü araştırılabilmektedir (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

Sinirbilim çalışmalarında, lokalizasyon temelli yaklaşımların ötesinde nöral ağ yaklaşımı, beyin fonksiyonlarının ve bu fonksiyonların bozuklukları nedeniyle oluşan hastalıkların anlaşılmasında tercih edilen bir yöntemdir (Mesulam, 1998). Bu açıdan fonksiyonel bağlantısallık ve dinlenim durumu ağları üzerine yapılan çalışmalar ağırlık kazanmaktadır. Benzer yaklaşımı kullanan Dervent Özbek, doktora çalışmasında içsel bağlantı ağları olarak da adlandırılan DDA'ların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite

Bozukluğu (DEHB) olan yetişkinlerde değişimini araştırarak, DEHB olan bireylerde bozukluğun altında yatan mekanizmaları ortaya koymayı hedeflemiştir. Bu amaçla DDA'lar bağımsız bileşen analizi yöntemiyle hasta ve kontrol grubu için tespit edilmiş, voksel temelli karşılaştırmalar yapılarak DDA'lardaki DEHB kaynaklı farklılıklar ortaya konulmuştur (Dervent Özbek, S. 2015). Voksel temelli bağlantısallık analizleri sonucunda bağlantısallık haritaları elde edilmekte ve bu haritaların kapsamındaki beyin bölgelerinin tanımlanması gerekmektedir. Bu nedenle beyin bölgelerinin tanımlandığı referans bir şablona ihtiyaç duyulmasının yanı sıra istatistiksel analizlerdeki karmaşıklık da voksel sayısının fazlalığı nedeniyle artmaktadır. Bu noktada istatistiksel karmaşıklığı azaltan ve işlevsel organizasyonun daha iyi anlaşılmasını sağlayan düğüm temelli bağlantısallık analizleri açılım sağlayan bir yöntemdir. Düğüm temelli analiz yöntemini kullanmak için gerekli olan parselasyon yönteminin işlevsel veya anatomik oluşunun, bu proje özelinde DEHB olan bireylerde, bağlantısallık değişimlerini ne derecede aydınlatığı araştırılması gereken bir konudur. Buradan hareketle hangi parselasyon yönteminin hasta kontrol farkına dair fonksiyonel bağlantısallık değişimlerini daha iyi yansıttığı ve bu parselasyon çeşitlerinin uygulanabilirlik açısından farkları araştırılacaktır.

Fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında kullanılan mevcut tekniklerin çeşitli varsayımlar barındırması nedeniyle, bu yöntemlerin klinikte uygulanabilirliği üzerine yapılacak bu çalışmanın literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir. Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan bireylerde toplanmış olan ilaç öncesi ve sonrası fMRG verileri ile yapılacak olan fonksiyonel bağlantısallık analizleri üzerinden atlas ve veriye dayalı parselasyon tekniklerinin bulgular ve uygulanabilirlik açısından değerlendirilmeleri yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu genellikle çocukluk çağında teşhis edilen ve erişkinlikte de devam edebilen ya da teşhis edilebilen yaygın nöro-gelişimsel bozukluklardan biridir. DEHB yaşa uygun olmayan dikkat problemleri ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 2000 ve 2013). Klinik olarak heterojen bir yapıya sahip olan (Biederman, 2005) ve psikiyatrik bozukluklarla yaygın biçimde komorbidite gösteren (Wilens ve ark., 2009) DEHB; genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde gelişen multi-faktoriyel bir bozukluk olarak ele alınmaktadır (Thapar, & Cooper, 2015). Psikiyatrik bozukluklarla gösterdiği yüksek komorbiditenin yanı sıra DEHB'li bireylerde nöro-psikolojik noksanlıklar da sık görülmektedir. Özellikle yürütücü işlevlerde görülen bozukluklar literatürde çokça araştırılan bir konudur (Coghill ve ark., 2014a; Boonstra ve ark., 2005; Biederman ve ark., 2006 & Barkley ve ark., 2001).

DEHB'nin DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) tanı kriterlerinde DEHB'nin üç alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar; dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip (DEHB-DE), hiperaktivite-dürtüsellik ön planda olduğu tip (DEHB-HI) ve hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarını barındıran bileşik tiptir (DEHB-C). DSM-IV kriterlerine göre DEHB prevalansının araştırıldığı meta-regresyon çalışmalarında 163,688 katılımcılı 86 çocuk-ergen çalışması ve 14,112 katılımcılı 11 erişkin çalışması incelenmiştir. Sonucunda ise bu alt tipler arasında dikkatsizliğin ön planda olduğu tipin daha yaygın olduğu belirlenirken klinik servislerde en yaygın görülen alt tipin bileşik tip olduğu saptanmıştır (Willcutt, 2012). Buna ek olarak yapılan başka bir araştırmada çocuk ve ergenlerde bozukluğun prevalanslarında en yaygın alt tip olarak DEHB-C (%66), onu takiben de DEHB-DE (%33) ve DEHB-HI'nın (%8) geldiği belirtilmiştir (Wilens ve ark., 2009). Polanzyck ve ark. (2014), gerçekleştirdiği kapsamlı bir çalışmada 1985-2012 yılları arasında yapılmış 135 çalışma incelenmiş ve sonuç olarak prevalans oranlarında seneler içinde bir artış olmadığı raporlanmıştır. Bunlara ek olarak yapılan meta-regresyon çalışmalarında DEHB prevalansı dünya genelinde %5.29 (Polanzyck ve ark., 2007) iken çocuk-ergenlik çağında %5.9-7.1, erişkinlerde ise % 5.0 (Willcutt,

2012) , %2.5 (Simon ve ark., 2009) ve %2.9 (Faraone & Biederman, 2005) olarak belirtilmiştir.

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır:

(1) Aşağıdaki **dikkatsizlik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

- Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkati dağılır.
- Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk çeker.
- Çoğu zaman sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almada isteksizdir.
- Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin; oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).
- Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.
- Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır.

(2) Aşağıdaki **hiperaktivite-dürtüsellik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

- Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik

- Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabı yapıştırır.
- Çoğu zaman sırasını bekleme güclüğü vardır.
- Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin; başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ya da dikkatsizlik semptomları yedi yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır [örneğin; okulda (ya da işte) ve evde].

D. Toplumsal, okul ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin; duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu).

Alt tipler ise şöyle tanımlanmaktadır:

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-bileşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-dikkatsizliğin ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-hiperaktivite ve dürtüselliliğin ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Şekil 2-1: DSM-IV' e göre DEHB tanı kriterleri.

DEHB genellikle bir çocukluk çağı bozukluğu olarak görülse de boylamsal araştırmalarda DSM-IV kriterlerine göre bozukluğu gösteren çocukların %58'inin genç erişkinlikte de bozukluğu devam ettirdiği belirtilmektedir (Barkley ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda DEHB'nin erişkinlikte semptomatik olarak çocukluk çağındaki DEHB'ye göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (Wender, 1998). Bu farklılıklar özellikle yaş artışı ile dikkat eksikliğine dayalı şikayetlerin hiperaktiveye dayalı şikayetlere oranla sabit kaldığı yönündedir. Diğer bir deyişle, semptomatik olarak kişilerde hiperaktivite azalırken, dikkat eksikliği sabit kalmaktadır (Wilens ve ark., 2009& Farone, 2006). Wilens ve ark. (2009), yaptıkları araştırmada DEHB olan erişkinlerde dikkatsizliği öne çıkan semptom olarak belirtmişlerdir. Çalışmalarında DSM-IV kriterlerine göre DEHB'li olan erişkinlerde %93 oranında dikkat eksikliği semptomları bulunduğunu saptamışlardır. Buradan hareketle DEHB'nin ilerleyişinin gelişimsel olarak da kişi ile birlikte şekil değiştirdiği sonucu çıkabilir. DSM-IV'te de yaş artışı ile semptomların bariz şekilde göze çarpmayabileceği hakkında uzmanların uyarıldığı görülmektedir. Örneğin, kişinin hareketli fakat aşırı derece hiperaktif olmayabileceğini veya dikkat eksikliğinin genellikle okul, iş yerlerindeki görevlerin kişinin dikkat kapasitesini zorlaması, yorması şeklinde gözlemlenmesi gibi (Farone ve ark., 2006). Sonuç olarak yapılacak çalışmalarda ve tanı sürecinde gelişimsel değişimlerin göz ardı edilmemesi yapılacak çalışmaların güvenilirliği açısından önem göstermektedir.

Genel manada DEHB beyin volümü ve katekolaminerjik sistem disfonksiyonları ile bağlantılı davranışsal bir bozukluk olarak ele alınmaktadır (Wilens, 2008). Bozukluğun etiyolojisi ve fizyopatolojisi tam manasıyla anlaşılamamış ve tanı için nörobiyolojik işaretleyiciler henüz tespit edilememiş (Thapar, & Cooper, 2015) olsa da aferent dopaminerjik ve noradreneljik nörotransmisyon bozukluğunun bozukluğun altında yatan mühim bir faktör olduğu bilinmektedir (Wilens, 2008). Ayrıca yapılan hayvan araştırmalarında da bulgular dopaminerjik ve noradreneljik ve kimi zaman serotonerjik sistemlerdeki nörotransmisyon bozukluklarını vurgulamaktadırlar (Russell, 2011). Bununla paralel şekilde yapılan nöro-psikolojik ve nöro-görüntüleme çalışmaları frontal ve fronto-strital yolaklarda abnormaliteye işaret etmektedirler (Wilens, Biederman, & Spencer, 2002; Cubillo ve ark., 2012). Prefrontal korteks bağımlı yürütücü işlevlerin genelde DEHB'li bireylerde standart altı olması sebebiyle bu bölgelerde kritik rol oynayan katekolaminler farmakoterapinin ana hedefi

olmaktadırlar (Del Campo, Chamberlain, Sahakian, & Robbins, 2011). Yukarıda da bahsedildiği üzere DEHB ile birlikte yürütücü işlev bozuklukları sıkça görülmektedir. Bu sebeple yürütücü işlevlerde rol oynadığı bilinen fronto-striatal, fronto-serebellar, fronto-parietal nöral ağlarının üzerine durulması ve kontrollere göre farklar bulunması şaşırtıcı değildir (Cubillo ve ark., 2012). Bunların yanı sıra DEHB’de görülen fonksiyonel abnormalitelerin sadece izole beyin bölgelerinden kaynaklanmadığı, bu beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallık değişimlerinden etkilendiği belirtilmektedir (Cubillo ve ark., 2012).

Yukarıda da bahsedildiği üzere DEHB klinik olarak heterojen özellik gösteren; genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde gelişen multi-faktöriyel bir bozukluk olarak ele alınmaktadır. Bu sebeple tanı koyma aşamalarındaki çeşitliliğin yanı sıra tedaviye yönelik yaklaşımlarda da bu çeşitlilik görülmektedir (Tripp, & Wickens, 2009). Farmakoterapiler (Spencer, Biederman, & Wilens, 2000), psiko-sosyal terapiler (Abikoff, 2009) ve bu iki yaklaşımın kombine bir halde kullanıldığı (Rostain, & Ramsay, 2006) tedavi çeşitleri mevcuttur. Farmakoterapi ile tedavi yönteminde başlıca psikostimulanlar ve antidepresanlar kullanılmaktadırlar (Spencer, Biederman, & Wilens, 2000).

DEHB’de psikostimulan bir ilaç olan Metilfenidat’ın (MPH) kullanımı elli yılı aşkın süredir ilk basamak tedavi olarak yaygın biçimde tercih edilmektedir. Stimulan ilaçların biyolojik mekanizması henüz tam manasıyla anlaşılamamış olsa da deneysel çalışmalar MPH’nin klinik etkileri ile ilgili belli başlı bir kavrayış sunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilacın semptomlar üzerinde düzenleyici etkisini tepki inhibisyonunda rol oynayan striatum ve motor korteks aktivitesini normalize etmek suretiyle gerçekleştiriyor olabileceği belirtilmektedir. Preklinik çalışmalarda stimulan ilaçların presinaptik nöronda dopamin ve norepinefrin geri alımını bloklayarak sinaptik boşluktaki salınımı artıran indirekt katekolamin agonisti olarak rol oynadığı tespit edilmiştir. MPH de bu bilgi ile tutarlı biçimde dopamin arttırıcı etki göstermektedir. MPH’nin dopaminerjik sistem üzerindeki etkisini ise spesifik olarak dopamin geri alımını sağlayan DAT proteinin blokajı ile dopaminin sinaptik boşlukta tutulumunun artırılması yolu ile gösterdiği düşünülmektedir (Wilens, 2008). Krause ve ark. (2000), DEHB olan erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada MPH’nin artmış striatal DAT aktivitesini düşürmek sureti ile etki gösterdiği bulgusunu ortaya koymuşlardır (Krause,

Dresel, Krause, Kung, & Tatsch, 2000). Bunlara ek olarak MPH'nin norepinefrin transporter geni üzerinden de semptomların iyileşmesinde etki gösterebileceği belirtilmektedir. Norepinefrin regülasyonunu hedefleyen farklı ilaçların da farmakoterapide ayrıca kullandığını belirtmek gerekmektedir. Fakat yapılan araştırmalar henüz bir kanıya varılabilecek seviyede değildir (Wilens, 2008; Del Campo, Chamberlain, Sahakian, & Robbins, 2011). Toparlamak gerekirse; MPH'nin biyolojik mekanizması tam manasıyla aydınlatılamamış olsa da DEHB semptomlarını katekolaminerjik sistem regülasyonu vasıtasıyla gerçekleştirdiği kanısı yapılan çalışmalarla desteklenmektedir.

MPH'nin DEHB semptomları ve hastalığın sebep olduğu disfonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ilacın frontal bağlantıları ve ayrıca dinlenim ve görev durumundaki nöral ağları ve bağlantısallığı normalize ettiği yönünde bulgular raporlanmıştır (Rubia, Halari, Cubillo, ve ark. 2011; Rubia, Halari, Mohammad, Taylor, & Brammer, 2011; Sripada et al., 2013 ; An ve ark. 2013; Rubia ve ark. 2009; Konrad, Neufang, Fink, & Herpertz-Dahlmann, 2007; & Rubia ve ark., 2014).

2.2. Beyin Parselasyonu

Kompleks davranışlar birden çok beyin bölgesini kapsayan sistemlerin dahiliyeti ile gerçekleşmektedir (Mesulam,1990). İnsan beyninin karmaşık organizasyonu sistemlerin işleyişinin anlaşılabilmesini güçleştirmektedir. Bu bağlamda beynin işleyişini ve yapısını anlamlandırabilmek adına beyini belirli alt alanlara, parsellere, ayırmak gerekmektedir. Beyin parselasyonu sürecinde benimsenecek yaklaşımlar çeşitlilik göstermektedir. Beyin bölgeleri sitoarkitektonisine göre ayrıştırılabileceği gibi girus ve sulkuslarına göre topografik veya fonksiyonel işlevlerine göre de sınıflandırılabilmektedirler. Fakat yapılan çalışmalar sonucu oluşan terminolojide evrensel bir uzlaşma mevcut olmamakla beraber bölgeler arası sınırlar arasında kesinlik de bulunmamaktadır. Benimsenen yaklaşıma göre kortikal bölgeler arası ayrımlar yapılmakta bu da yaklaşımdan yaklaşıma atlaslar arası terminolojik çeşitliliğe sebep olmaktadır. Bu sebeple beyindeki bir bölgenin lokasyonu birden çok terim ile belirtilebilmektedir. Bunlara ek olarak, farklı yaklaşımlar ile belirlenen atlaslardaki beyin bölgeleri işlevsel, davranışsal olarak ele alındığında yine bir çeşitlilik ile karşılaşılmaktadır (Mesulam, 2000). Beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile

beyin parselasyonuna yönelik pek çok araştırma yapılmış ve yapılmaktadır (Glasser ve ark., 2017; Thirion, Varoquaux, Dohmatob ve Poline, 2014; Diez ve ark., 2015; Craddock ve ark.; 2012; Dornas ve Braun, 2018; Eickhoff, Thirion, Varoquaux ve Bzdok, 2015). Sonuç olarak beyinin hangi parametrelere göre parsellere ayrılması gerektiği konusu üzerinde çalışmalar devam etmekte olup kullanılan her metodun artıları ve eksilerinin bulunduğu unutulmamalıdır.

Algısal ve bilişsel fonksiyonların altında yatan nöronal ve kortikal mekanizmaları anlamaya yönelik benimsenen bakış açısı tarihi düzlemde beyin haritalanmasına yönelik oluşan yaklaşımlara da yön vermiştir. İlk dönemlerde belirli beyin bölgelerinin spesifik fonksiyonları icra ettiğine yönelik bir yaklaşıma sahip olan lokalizasyonculuk ana akım olarak benimsenmiştir. Pierre Broca ve Carl Wernicke gibi klinisyenlerin çalışmaları sonucu elde edilen bulgulara fokal beyin lezyonları olan hastalarda spesifik bozukluklar gösterilmiştir. Bu şekilde belirlenen kortikal bölgelere bozulan işlevler atfedilmiştir. Bu bağlamda beyin haritalamasında da fonksiyonel ayırım ve işlevlerin lokalizasyonu temel ilgi alanı olmuştur. Fonksiyonel ayırım temel olarak kortikal bölgelerin algısal veya motor işlemlere yönelik özelleştiğini ve bu özelleşmenin anatomik olarak korteks içinde ayrıldığını ileri süren bir görüştür. Bu bağlamda özellikle fMRG kullanılarak belirli beyin bölgelerine spesifik fonksiyonlar atamaya yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Fakat zamanla; birbirine uzak beyin bölgeleri arası anatomik bağlantıların oluşturduğu serebral aktivite ile bağlantısı göz önüne alındığında, bir kortikal alana özel bir işlev atfetmenin güçlüğü fark edilmiştir. Ayrıca tek bir işlevin icrasında birden çok özelleşmiş beyin alanının birlikte hareket etmesi ile oluşturdukları bütünlüğün, fonksiyonel integrasyonun, söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Algı, hafıza vb. işlevlerin beyinde pek çok bölgenin birbiriyle etkileşimi yoluyla işlendiği ve anlaşılması daha zor olan bu mekanizmaların altında yatan kortekse yayılmış düzenin araştırılması gerektiği görüşü hakimiyet kazanmıştır. Bu sebeple günümüzde fonksiyonel ayırım anlayışı yerini fonksiyonel integrasyona bırakmıştır (Deco, Jirsa ve Friston, 2012 ; Friston, 2011).

Bu anlayışa göre beyin; kendisine ait fonksiyon ve görevleri olan çok sayıda farklı bölgelerin birbirleri ile harmoni içinde çalışması ve bilgi paylaşımı sonucu oluşmuş olan bir ağ olarak ele alınmaktadır. Buradan hareketle, günümüzde birbiri ile yapısal veya fonksiyonel olarak bağlı beyin bölgeleri arasındaki kesilmeksizin devam

eden bilgi alışverişinin dinamiklerini aydınlatmayı amaçlayan nöral ağ yaklaşımı benimsenmektedir (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010; Friston, 2011). Anatomik bağlantılarda, vizüel sistemde görüldüğü gibi, lokal hiyerarşik ilişkiler mevcuttur fakat beyindeki asosiyasyon alanları fonksiyonel olarak ele alındığında hiyerarşik düzenden uzak büyük ölçekli devrelerin varlığı göze çarpmaktadır. Bu bağlamda insan korteksindeki ağların organizasyonu ve dinamiklerin araştırılması beynin işleyişinin aydınlatılması açısından önem kazanmıştır (Thomas Yeo ve ark. 2011; Mesulam, 2000). Son dönemlerde gelişen nörogörüntüleme teknikleri ve analiz metotları fonksiyonel bağlantısallık paternlerini *in vivo* biçimde incelememize fırsat vermektedirler (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010). Fonksiyonel bağlantısallık “beyinde oluşan birbirinden ayrı nörofizyolojik olaylar arasındaki istatistiki bağımlılıklar” olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle yapılan nöral aktivite ölçümleri arasında oluşan korelasyonların tespit edilmesi sonucunda elde edilen veriler fonksiyonel bağlantısallıkları göstermektedirler (Friston, 2011).

2.3. Dinlenme Durumunda Beyin

İnsan beyni, toplam vücut ağırlığının %2’lik bir kısmını kapsamasına rağmen vücutta kullanılan oksijenin %20’sini tüketmektedir (Raichle ve ark., 2001). Buna ek olarak yapılan araştırmalara bir ödevin varlığında beyindeki enerji tüketiminin %5’ten az bir artış gösterdiği saptanmıştır. Buradan hareketle beynin toplam aktivitesinin büyük bir kısmını dışsal bir uyarandan bağımsız devrelerin oluşturduğu söylenebilir (Raichle, 2010; Raichle ve Mintun, 2006). Beynin spesifik bir görevi olmaksızın harcadığı enerjinin kaynağı ve işlevi son zamanlarda önemli bir araştırma konusu olmuştur. Zira, beyindeki temel olan ve altta süregelen bir şekilde devam eden düzenin işlevi anlaşılmadığı sürece ödev durumunda oluşan değişimlerin de tam manasıyla çözümlendiği söylenemez.

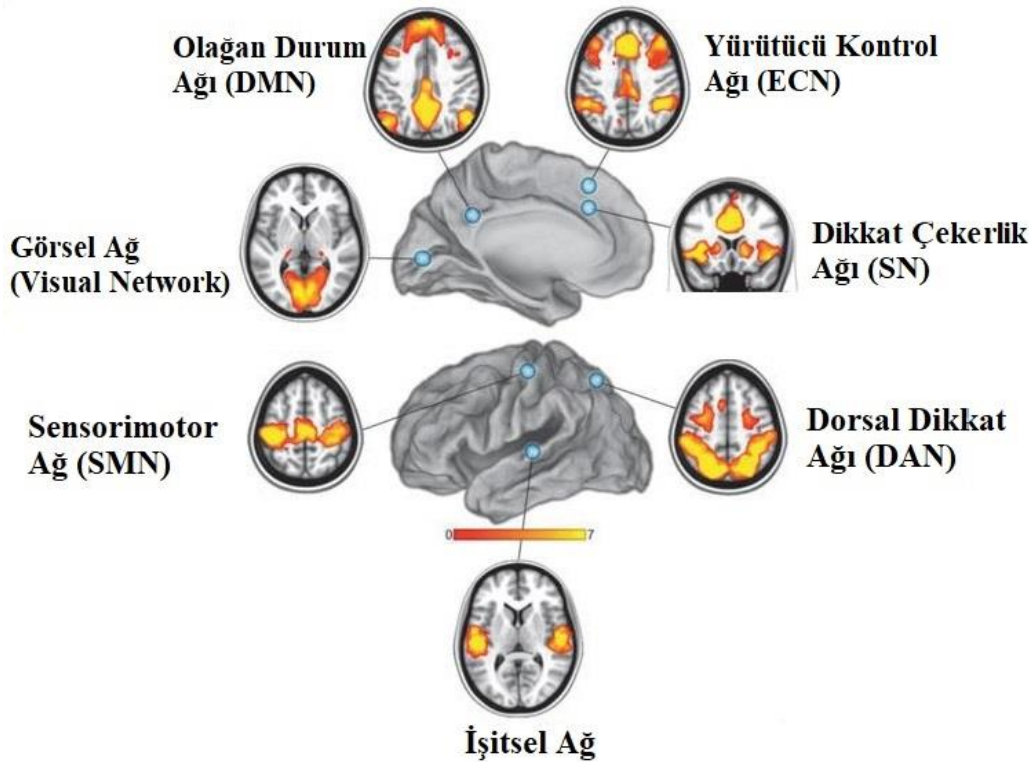
Beynin süregelen bir şekilde aktif olduğuna yönelik fikirler yüz yılı aşındır mevcuttur. Bu fikrin ilk savunucularından olan Berger (1929), Elektroensafalogramı (EEG) icat etmesi sonucunda elde ettiği bulgulara beyinde durmaksızın devam eden elektriksel osilasyonlar tespit etmiş ve merkezi sinir sisteminin sadece uyanıklık halinde değil, her daim, bir aktivite durumunda olduğunu belirtmiştir (Gloor, 1969). Süregelen bir biçimde devam eden bu osilasyonlar başta gürültü olarak addedilse de nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile yapılan tetkikler sonucunda, bu sinyallerin belli bir

paternlerinin olduğu ve kendilerine has karakteristik özellikler gösterdikleri tespit edilmiştir (Raichle, 2010; Raichle, 2011).

Yukarıda da belirtildiği üzere lokalizasyoncu anlayışa göre fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında insan kognisyonu, davranışların ayrıştırılarak incelenmesi yoluyla çözümlenmeye çalışılıyordu. Dönemin deneysel stratejileri ve teknolojik imkanları da bu tür bir araştırma ekolü ile uyum sağlamaktaydı (Posner ve Raichle, 1994). Yapılan araştırmalarda görev durumunda elde edilen görüntülerden kontrol durumunda, yani herhangi bir ödev olmaksızın ekrana fıkse halde bulunma ya da uyanık fakat gözler kapalı bir biçimde durma, yapılan çekimlerin çıkarılması suretiyle bir aktivasyon şeması çizilerek mevcut görev ile aktive olan beyin bölgelerinin bağdaştırılması söz konusuydu. Bu tip bir araştırma stratejisi ile uzun yıllar yapılan çalışmalar sonucunda beyin ve kognisyon ilişkisi üzerine bir anlayış oluşturulmuştur. Ödev koşulunu kontrol koşulundan çıkarmaya dayalı olan bu metodolojide beyinde belli noktalarda aktivite artışı beklenmektedir. Bu metodolojiye ters olarak kişinin belli bir noktaya fıkse halde olduğu ya da uyanık fakat gözleri kapalı biçimde durduğu kontrol durumundan ödev koşulunun çıkarıldığı çalışmalar da yapılmıştır (Raichle ve Snyder, 2007). Ödev kaynaklı olan ilk aktivite düşüşü Shulman ve ark. (1997), yaptığı çalışmada tespit edilmiştir. Spesifik beyin bölgelerinin görev koşulu ile karşılaştırıldığında kontrol koşulunda aktivitelerini düşürdüğüne dair gözlemler daha sonrasında yapılan meta-analizler ile de doğrulanmıştır (Binder ve ark., 1999; Mazoyer ve ark., 2001). Bu bağlamda kontrol durumunda, yani dinlenim durumunda, oluşan beyin aktivitesi dikkat çeken ve araştırılan bir konu olmaya başlamıştır.

Biswal ve ark. (1995, 1997), yaptıkları çalışmalarda dinlenim durumunda herhangi bir ödev verilmemiş kişilerin primer motor korteks'inin diğer motor korteks vokselleri ile korelasyon gösterirken başka vokseller ile korelasyon göstermediğini saptamışlardır. Daha önceki parmak basma (finger tapping) ödevi sonucunda saptanan ilgi bölgesi kullanılan çalışma sonucunda elde edilen bulgulara göre motor korteks hiçbir görev yapmaksızın görev durumundaki hali ile benzer bir korelasyon göstermekteydi. Bu bağlamda görev haricinde beyin, spesifik bir görev yapmazken de belli başlı fonksiyonel ünitelerin bağlantısını koruduğu tespit edilmiş ve bu süregiden aktivite gürültü olarak nitelenip göz ardı edilmekten kurtulmuştur. Yapılan araştırmalarda beraber değişen bu ağların erken uyku döneminde ve anestezi altında

varlıklarını sürdürdükleri ve farklı kişilerde spasyal olarak tutarlılık gösterdiği tespit edilmiştir (Fukunaga ve ark., 2006; Vincent ve ark., 2007; Damoiseaux ve ark., 2006). Bağlantısını dinlenme durumunda devam ettiren; tutarlı spasyal paternler gösteren ve bu bölgelerdeki aktiviteye dair korelasyon tespit edilen fonksiyonel üniteler gruplanıp Dinlenme Durumu Ağları (Resting State Networks) olarak nitelendirilmişlerdir (Greicius ve ark., 2003; Fox ve ark., 2005; Fox ve Raichle, 2007; Fransson, 2005; Deco ve Corbetta, 2011; Raichle, 2001). DDA'lar yukarıda da belirtildiği üzere dinlenme durumunda yani; gözler kapalı veya bir noktaya fıkse bir halde, bir ödevin varlığından bağımsız biçimde, beyinde süregiden 0,1 – 0,01 Hz. arasında değişen düşük frekans bandında salınım gösteren ve spasyal olarak tutarlı karakteristikteki ağlardır (Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005). Terminolojide çeşitlilikler mevcut olsa da geçerli ve güvenilirliği tasdiklenmiş başlıca DDA'lar literatürde tanımlanmıştır (Biswal ve ark. 1995; Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005; De Luca ve ark. 2006, van den Heuvel ve ark. 2008; Damoiseaux ve ark., 2006).



Şekil 2-2 : Başlıca tespit edilmiş olan Dinlenme Durumu Ağları. (Raichle, 2011) Makalesinden Türkçeleştirilmiştir.

Yapılan pek çok araştırmada spontan bir biçimde oluşan fMRG dalgalanmalarının rassal olmayıp yüksek bir spasyal-temporal organizasyonun ürünü olduğu tespit

edilmiştir. Bu bağlamda birbirinde uzak temporal korelasyon gösteren voksellerin tutarlı bir spasyal patern göstermesi “fonksiyonel bağlantısallık” çalışmaları adı altında araştırılmaktadır. Sonuç olarak beynin bütüncül bir bağlamda ele alınması için temel işleyişin altında yatan bu büyük ölçekli ağların araştırılması elzemdir (Leopold ve Maier, 2012).

2.4. fMRG Fonksiyonel Bağlantısallık Analiz Teknikleri

fMRG kullanılarak yapılan çalışmalarda beyindeki her bir vokselden elde edilen BOLD sinyali incelenmektedir. Araştırmalarda görev esnasında oluşan hemodinamik yanıtlardaki benzerlikler veya kişiye aktif bir görev verilmeksizin, dinlenim durumunda, yapılan çekimlerden elde edilen spontan dalgalanmalar arasındaki paralellikler incelenmektedir. Bu yöntem ile belirlenen ilgi bölgelerini ya da beyindeki bütün vokselleri ele alacak biçimde yapılan analizler ile bölgelerin birbirleri ile etkileşimlerine dair bilgiler edinilmektedir. Çalışmalardaki temel amaç; beynin interensek organizasyonunu tam manasıyla anlamlandırabilmek ve böylece kognisyon ve hastalıkların bu organizasyondaki yerlerini ve etkilerini kavrayabilmektir. Bu bağlamda yapılan araştırmalar sonucunda dinlenim durumunda birbiri ile yüksek bağlantısallık gösteren beyin bölgeleri saptanıp Dinlenim Durumu Ağları olarak gruplanmıştır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010; Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005).

Yukarıda da bahsedildiği üzere bağlantısallık çalışmalarında yapılan analizlerde vokseller arası bağlantısallıkların yanı sıra belirlenen düğümler arasındaki ilişkiler de ele alınabilmektedir. Bunlara ek olarak var olan ve geliştirilmekte olan birçok analiz metodu mevcut olup bu tekniklerle alakalı bir altın standart bulunmamaktadır. Başka bir deyişle yapılacak araştırmanın karakteristik özelliklerine göre, araştırma sorusu veya dataset gibi, mevcut analiz metotlarının artı ve eksileri hesaba katılıp en uygun olanın seçilmesi gerekmektedir.

2.4.1. Voksel Temelli Bağlantısallık Analizleri (Voxel-Based Connectivity Analyses)

Voksel temelli bağlantısallık analizleri büyük ölçekli DDA’ların spasyal organizasyonuna dair grup düzeyinde karşılaştırmalar yapmak amacı ile kullanılmaktadır. Voksel temelli fonksiyonel bağlantısallık analizleri ile beyindeki her bir voksel ayrı bir şekilde ele alınarak diğer voksellerle veya ilgi bölgeleri (ing : region of interest, ROI) ile bağlantıları araştırılabilir. Yapılan analizler sonucunda ise her bir

voksele ait hesaplanmış olan bağlantısallık değerlerine ilişkin haritalar elde edilmektedir. Aşağıda; mevcut teknikler arasından ROI-temelli korelasyon analizleri (SCA) ve Bağımsız Bileşen Analizi (ICA) açıklanacaktır.

ROI-temelli korelasyon analizlerindeki temel amaç bir ROI'nin beyindeki diğer bütün voksellerle olan fonksiyonel bağlantısallık değerlerinin hesaplanmasıdır. Bu sayede belirlenen ROI'nin beyindeki bütün voksellerle olan bağlantısallık gücüne dair bir harita elde edilmektedir. Analizde kullanılan ROI tek bir vokselden oluşabileceği gibi bir grup vokselden oluşan fonksiyonel bir ünite de olabilir. Hipotez-odaklı yaklaşıma sahip ROI temelli analizlerde deney dizaynında zaman serisi kullanılacak olan ROI'nin lokasyonuna dair ön bir bilgi ve beklenti olması gerekmektedir. ROI-temelli bağlantısallık analizini uygulamak için; öncelikle her bir kişinin bütün vokselleri ile belirlenen ROI'ye ait zaman serileri çıkartılıp hesaplanan korelasyon katsayısı oluşacak bağlantısallık haritasındaki ilgili bölgeye yerleştirilmektedir. Fisher Z dönüşümünün yapılması ile ise her bir kişi için elde edilen bu bağlantısallık haritaları kullanılarak grup seviyesinde analiz yapılabilir. Bu sayede belirlenen ROI ile diğer beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallık değişimleri gruplar arası veya grup içinde (between-subject \ within-subject) karşılaştırılabilir (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010; Cole, Smith, & Beckmann, 2010; Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

Bağımsız bileşen analizi ise temel olarak bir veri içinde bulunan karışık sinyaller içerisindeki münferit sinyalleri çıkarmaya ve ayırtmaya yarayan bir metottur (Stone, 2002). Veri-odaklı bir yaklaşıma sahip olan bu analizde regresyon-temelli yaklaşımların (örn:GLM) aksine daha önceden tanımlanan bir model (dizayn matrisi) veya hipotez olmaksızın veriyi keşfedici veri analizi (explorative data analysis - EDA) metoduyla araştırmak söz konusudur (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017; Dimitriadou ve ark., 2004). Bu bağlamda kör kaynak ayırtma algoritmaları kullanılarak uygulanan ICA'nın fMRG verisinde başarımlı yüksektir (Correa, Adalı, Li & Calhoun, 2005). fMRG verisine uygulanan ICA ile, çekimler sonucunda oluşan iki boyutlu (zaman*voksel) veri matrisinden zaman serisi setleri ve bağlantılı olan spasyal haritaları ayırtmak yoluyla beyinden elde edilen sinyallerin altında yatan dinamiklerin araştırılması hedeflenmektedir (Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005). Başka bir deyişle; çok değişkenli bir sinyal içerisinde mevcut olan bir yapının birtakım özelliklere göre ayrıştırılması yoluyla, o veriyi açıkladığı düşünülen bileşenler (components) tespit

edilmektedir. Yani ICA; görüntüleme sonucu elde edilen verinin altında birden çok bileşenin bir karışımının olduğunu farz etmektedir. Bu mantıkla karışmış halde bulunan bu bileşenler direkt gözlemlenemeseler de ayrıştırılarak incelenebilmektedirler. ICA'nın her bir vokseli teker teker analiz etmek yerine, verideki bütün vokselleri bir seferde ele alıp bileşenleri tespit etmesi sebebiyle çok yönlü bir yaklaşımı benimsediği söylenebilir. ICA sonucunda her bir bileşene ait zaman serileri ve bileşenlerin spasyal haritaları analiz çıktısı olarak elde edilmektedir. Ayrıca ICA lineer bir modeldir, yani, bütün bileşenler toplandığında verinin ilk hali elde edilmektedir. Fakat grup seviyesinde yapılan analizlerde veride oluşan gürültü ile orantılı olarak tespit edilen bileşenlerde spasyal çakışma söz konusu olabilir. (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017). Bu bağlamda ICA sonucunda elde edilen bileşenlerin gürültü kaynaklı mı yoksa nöral-sinyal kaynaklı mı olup olmadığının tespiti önemli bir araştırma konusu olmuştur (Griffanti ve ark., 2014).

ICA sonucunda elde edilen bileşenlerin gürültülerden temizlenmesi ileri analizler için hayati bir basamaktır. Bağımsız bileşen analizinde bileşenlerin ayrıştırılması sırasında gaussian olmayan kaynaklar ile orijinal verinin ayrıştırması hedeflenmektedir. fMRG verisinin içerisinde yapısal ve rassal gürültüler oluşmakta olsa da bu bağlamda kullanılan 'gürültü' teriminin yapısal gürültüleri kastettiğini unutmamak gerekmektedir. Bu sebeple gürültü/artefakt karakteri taşıyan bileşenlerin temizlenmesi gerekmektedir.

Literatürde bileşenlerin içerisinde artefaktların temizlenmesi için altın standardın uzmanlar tarafından çeşitli kriterlere göre gözle tespiti olduğu belirtilmiştir. Sinyal bileşenleri ve gürültü bileşenleri çeşitli açılardan farklılık göstermektedirler. Bu farklılıklar bazı kriterlere göre belirlenebilmektedir ve bu kriterler genel olarak mekansal ve zamansal olmak üzere iki ana başlık altında toparlanabilmektedir. Bir bileşeni sinyal bileşeni olarak tanımlayabilmek için o bileşenin öncelikle mekansal olarak gri madde ile yüksek örtüşme göstermesi gerekmektedir. Ak madde beyin omurilik sıvısı, damarlar ya da ventriküller ile yüksek örtüşme gösteren bileşenler gürültü bileşeni olarak ele alınmalıdır. Ayrıca beyin kenarlarına yakın olan ve sınırlarla örtüşen bileşenler de gürültü sinyali olarak ele alınmalıdır. Bunlara ek olarak, MR çekiminde genellikle sinyal kaybının yaşanabileceği (örn: orbito-frontal korteks) beyin alanlarına lokalize bileşenlerin de gürültü sinyali olabileceği göz önünde

bulundurulmalıdır. Ayrıca biyolojik olmayan çekim esnasında oluşmuş olabilecek gürültüye dayalı bileşenlerin de tespit edilmesi gerekmektedir. Zamansal olarak ise zaman serisinde oluşan ani iniş çıkışlar gürültü bileşeni olarak ele alınırken düzenli salınımlar sinyal bileşeni olarak ele alınmalıdır. Son olarak frekans bölgesindeki gücün dağılımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Ağırlıklı olarak düşük frekanslar sinyal bileşenin; ağırlıklı olarak yüksek frekanslar ya da çok düşük frekanslar ise gürültü bileşeninin karakteristik özelliklerindendir (Griffanti ve ark., 2017).

Dinlenim durumu fMRG araştırmalarında tek-kişili üzerindeki ICA metodolojisinde bir konsensus sağlansa da grup düzeyi analizlerin kompleks bir karakteristik göstermesi sebebiyle birden çok yaklaşım mevcuttur (Schöpf ve ark., 2010). Günümüzde grup temel olarak ICA için kullanılan iki yazılım bulunmaktadır. Bunlardan biri GIFT (Correa, Adalı, Li & Calhoun, 2005) diğeri ise PICA' dır (Beckmann, De Luca, Devlin, & Smith, 2005). Schöpf ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada iki yazılımın da uygun biçimde yaptıkları ICA'lardaki DDA tespitinde eş değeri olduklarını fakat hesaplama zamanı konusunda fark gösterdiklerini tespit etmiştir.

2.4.2. Döğüm Temelli Bağlantısallık Analizleri (Node-Based Connectivity Analyses)

Yukarıda da belirtildiğı gibi voksel temelli bağlantısallık analizleri ile büyük ölçekli dinlenim durumu ağlarının spasyal organizasyonunun incelenmesi söz konusudur. Fakat her bir vokselin ayrı ayrı ele alınması istatistiki analizlerde de bir karmaşıa doğurmaktadır. Voksel temelli bağlantısallık analizlerinde temel olarak bir ağın içinde gelişen değışimlerin (within network), gruplar veya kişiler arası arasındaki farkları incelenmektedir. Fakat bu analizler belirlenen fonksiyonel üniteler arasındaki bağlantısallık dinamikleri veya bilgi entegrasyonunun nasıl oluştuğı üzerine bir bilgi sağlamamaktadırlar. Bölgeler arasındaki bağlantısallıkların şiddetinin araştırıldığı çalışmalarda döğüm temelli bağlantısallık yöntemlerinin kullanılması hem istatistiki karmaşıayı azaltması bakımından hem de işlevsel organizasyonun daha iyi anlaşılması açısından avantajlıdır (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

Döğüm temelli bağlantısallık analizlerinde temelde spasyal olarak daha büyük fonksiyonel ünitelerin, döğümlerin (nodes), arasında oluşan bağlantılar (edges) ve bu bağlantıların şiddeti ve bilginin akış yönü araştırılmaktadır. Belirlenen döğüm dizilerinin beynin sadece bir kısmını ya da bütün alanlarını da kapsayıp kapsamayacağı

araştırma desenine göre belirlenebilmektedir. Başka bir deyişle düğümlerin niteliği, lokasyonu tamamen araştırmacının kullanacağı yöntem veya ilgilendiği sisteme göre şekillenebilmektedir.

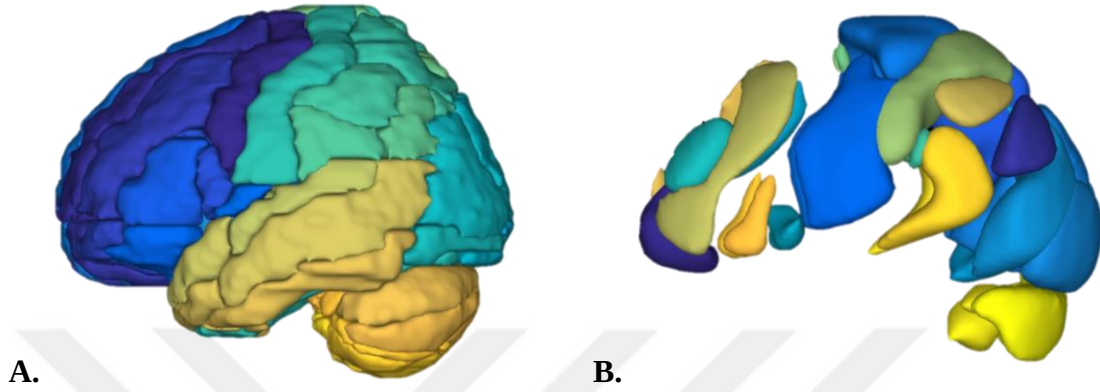
Düğüm temelli bağlantısallık analizlerinin uygulanma sürecinde önemli olan bir dizi adım mevcuttur. Bunlar; düğümlerin belirlenmesi, düğümlere ait zaman serilerinin çıkarılması, zaman serileri arasındaki bağlantısallık değerlerinin ikili korelasyon hesaplamaları ile tespit edilmesi ve bu bağlantısallık değerlerinden oluşan bir bağlantısallık matrisinin (connectivity matrix) çıkarılmasından oluşmaktadır (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017). Bu aşamalar arasında düğümlerin belirlenmesi konusu ileriki basamaklar açısından ciddi bir öneme sahiptir. Zira karmaşık bir yapıya sahip olan beyin organizasyonunu anlamak için beynin hangi kriterlere göre ayrışıp incelendiği önem taşımaktadır. Bu aşamada kullanılan parselasyon tekniğinin niteliği elde edilen bulguların yorumlanması aşamasında değişikliklere sebebiyet vermektedir (Glasser ve ark., 2017). Temel olarak düğümler ya daha önceden belirlenmiş olan anatomik şablonlardan elde edilen ya da veriye dayalı oluşturulan şablonlar kullanılarak belirlenmektedir (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017). Ayrıca beyin yüzeyini eşit bir şekilde parçalara ayırmak suretiyle oluşturulan düğümler ile uygulanan analizler de mevcuttur (Hagmann ve ark., 2007; Hagmann ve ark., 2008). Hangi tür parselasyonun kullanılacağına dair bir altın standart bulunmamaktadır (de Reus ve Van den Heuvel, 2013).

Düğümler belirlendikten sonra tam ya da kısmi korelasyon analizleri ile bağlantılar ve şiddeti ile alakalı bilgiler elde edilmektedir. Elde edilen bağlantılara ait oluşturulan matrisler ile ise ağ modelleme analizleri veya grafik teorisi analizleri gerçekleştirilebilmektedir (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017; Fornito, Zalesky ve Bullmore, 2010).

2.4.2.1. Atlasa Dayalı Düğümler

Atlasa dayalı oluşturulan düğümlerde daha önce de belirtildiği üzere daha önceden belirlenip kullanılan anatomik atlaslar temel alınmaktadırlar. Bu atlaslara örnek olarak Automated Anatomical Labelling (AAL) atlası (Tzourio-Mazoyer ve ark., 2002), ANIMAL atlası (Collins ve ark., 1995) veya Freesurfer gibi programlarla oluşturulan otomatik bölgesel parselasyonlar (Fischl ve ark., 2004) verilebilir. Bunlara ek olarak fMRG verilerinden oluşturulmuş olan atlaslar kullanılarak da atlas dayalı düğümler

oluşturulabilir (Eickhoff, Thirion, Varoquaux ve Bzdok, 2015 ; Wang ve ark., 2015). Bu tarz oluşan atlara örnek olarak CONN toolbox (www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550) içerisinde tanımlı olan fMRG verileri üzerinden oluşturulmuş olan ve DDA'ları içeren atlas verilebilir.



Şekil 2-3: A. AAL Atlası B. DDA Şablonu

Özellikle anatomik atlaslar; her ne kadar geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları sebebiyle avantajlı bir parselasyon yöntemi olarak görülse de fonksiyonel sınırlara tam manasıyla uymaması sebebiyle bulguların yorumlanması sürecinde problem oluşturabilmektedirler. Araştırmalarda kullanılan anatomik atlasların çağın gereksinimlerini karşılamaması söz konusu olabilmektedir. Örneğin Brodmann (1909), atlasında tanımlanan parsellerin günümüz ihtiyaçlarını tam manasıyla karşıladığı söylenemez. Ayrıca mevcut anatomik atlasların küçük bir örneklemden oluşturulmuş olması da bir dezavantajdır. Buna ek olarak yukarıda bahsedildiği gibi asosiyasyon kortekslerinde hiyerarşik bir ayrışma bulunmadığı için bir anatomik bölge birden çok fonksiyona hitap edebilmektedir. Bu da anatomik atlas kullanımının bir dezavantajıdır. Fakat atlasla dayalı düğüm belirlendiği takdirde analiz sürecinde daha az işlem uygulanmakta bu da analizlerin uygulanabilirliğini artırmaktadır. Ayrıca alanda geçerliliği ve güvenilirliği hususunda fikir birliği bulunan atlasların kullanılması, yapılan çalışmanın güvenli bir temele oturmasını da sağlamaktadır (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

2.4.2.2. Veriye Dayalı Düğümler

Veriye dayalı düğüm belirlemeye dair metotlarda voksellerden elde edilen BOLD zaman serilerinin uyumuna göre fonksiyonel olarak homojen bölgeleri gruplamak hedeflenmektedir. Bu işlemi yapabilmek için birden çok yöntem mevcuttur.

Kullanılan yöntemlerde kaç adet parsel elde etmek istendiğine (model order) dair bir karara varılması gerekmektedir. Bu karar genelde araştırmacı tarafından alınması sebebiyle keyfi bir özellik göstermektedir. Fakat karar verilirken çalışılacak olan veride ne kadar zaman noktası bulunduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Daha uzun yapılan çekimlerde verinin daha küçük ve çok parçaya bölünmesi mümkündür (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017). Buna ek olarak literatürde çeşitli model order seçimine yönelik çalışmalar mevcuttur (Kiviniemi ve ark., 2009; Abou-Elseoud ve ark., 2010).

Veriye dayalı düğüm belirleme metotları temel olarak üç ana başlıkta incelenebilmektedir. Bunlardan ilki kümeleme metotlarıdır. Bu metot temel olarak birbirine daha çok benzeyen voksellerin kümelenerek düğümleri belirlenmesini hedeflemektedir. Bunun için k-ortalamar kümesi, hiyerarşik kümeleme (ward) veya spektral kümeleme kullanılabilir. Gradyan temelli düğüm belirleme metotları ile ise bütün beyindeki fonksiyonel bağlantısallık paternlerindeki değişimlerden hareketle düğümlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bunun için her bir vokselle bir ROI olarak ele alınıp bağlantısallık haritaları çıkarılmaktadır. Oluşan keskin geçişler ele alınarak düğümler belirlenmektedirler. Son olarak ve yaygın olarak kullanılan dekompozisyon metotları ile ise ICA kullanılarak uzaysal olarak örtüşmeyen ve işlevsel açıdan homojen olan bölgeler belirlenip düğüm olarak kullanılmaktadırlar. Bunun için voksel temelli bağlantısallık analizleri başlığı altında genişçe anlatılan Bağımsız Bileşen Analizi metodu kullanılmaktadır (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

Sonuç olarak veriye dayalı düğüm belirleme teknikleri çok çeşitli olup hangi metodun kullanılacağı konusu araştırmacının isteğine bağlıdır. Veriye dayalı düğüm belirleme işleminin her bir araştırmacı tarafından ayrı ayrı yapılması sonuçların ortak bir temelde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü yapılan her ayrıştırma işlemi sonucu farklı düğümlerin elde edilmesi muhtemeldir. Ayrıca düğümlerin belirlenme sürecindeki metodolojik zorluklar da ayrıca bir dezavantaj olarak ele alınmalıdır. Fakat elde edilen düğümlerin verinin kendisinden elde edilmesi ve saf bir biçimde fonksiyonel olarak ayrılmış olması beynin fonksiyonel işleyişinin anlaşılması açısından önem göstermektedir.

2.5. Özet ve Amaç

Özetlemek gerekirse, beyin görüntüleme çalışmaları; tek bir beyin bölgesine bir fonksiyonun atanmasını hedefleyen lokalizasyoncu anlayıştan, beyin bölgeleri

arasındaki bağlantısallıkların irdelenerek beyninin karmaşık organizasyonun araştırıldığı bir düzleme evrilmiştir. Görev temelli çalışmalara ek olarak dinlenim durumundaki beynin işleyişi ve organizasyonu da araştırılan önemli bir diğer konudur. Zira, beynin spesifik bir görevi yokken oluşturduğu durum kavranıp referans olarak ele alınmazsa, görev durumunda oluşan değişimler tam manasıyla incelenememektedir. Yapılan çalışmalarda beyinde, aktif bir uyarın olmaksızın, düşük genlikli salınımlar gösteren ağlar tespit edilmiştir. Zamansal olarak birbiriyle korelasyonu bulunan ve spasyal olarak da tutarlılık gösteren bu yinelenebilir büyük ölçekli ağların klinik ve sağlıklı gruplar arasında gösterdiği farklılıkların araştırılması literatürde büyük öneme sahiptir.

fMRG çalışmalarında kullanılacak fonksiyonel bağlantısallık analizine dair birden çok yaklaşım mevcuttur. Mevcut çalışmada da kullanılacak olan düğüm temelli bağlantısallık analizlerinde düğüm belirleme yönteminin seçilmesi araştırmacının tercihinin kalmış bir konudur. Mevzu ile alakalı bir fikir birliği mevcut değildir. Klasik anatomik atlasların yanı sıra fonksiyonel atlasların ya da multimodel parselasyon haritalarının kullanılabileceği gibi analizlerde veriden çıkarılmış olan fonksiyonel düğümler de ele alınabilmektedir. Kullanılacak her bir metodun kendine göre artıları ve eksileri bulunmaktadır.

Sonuç olarak; bu tez çalışmasında sağlıklı kontrol ve DEHB olan erişkin bireylerin ilaç öncesi ve sonrasındaki fonksiyonel bağlantısallıkları, atlas ve veriye dayalı düğüm belirleme teknikleri kullanılarak karşılaştırılacaktır. Buradan hareketle fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kullanılacak parselasyon yönteminin elde edilen bulgulara ne derece ekti ettiği, literatürde yapılan karşılaştırmalarda belirgin bulgu verdiği bilinen bir hasta grubu olan DEHB verileri üzerinden irdelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

3.1.1. Deney Grubu

Deney grubu; Nöropsikiyatri Hastanesi İstanbul (NPI) hastanesinde takip edilen, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre DEHB-C tanısı almış 18 yaş üstünde 21 bireyden oluşmaktadır. Katılımcılar; ya erişkin dönemde DEHB tanısı almış ya da çocukluk döneminde aldığı DEHB tanısını erişkin dönemde de sürdürmektedirler. Katılımcıların gösterdikleri semptomların başka bir bozukluktan kaynaklanmadığı çalışma öncesinde tespit edilmiştir. Bu bağlamda bilinç kayıplı kafa travması geçirmemiş, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni sendromu tanısı almamış, son altı ayda majör depresif epizod, manik epizod tanısı almamış ve madde bağımlılığı bulunmayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlara ek olarak daha evvel elektroşok (ECT) uygulanan ve zihinsel işlevleri etkileyebilecek bir nörolojik hastalığı bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. IQ puanları 80 ve üzeri olan katılımcıların hepsi stimülan ilaç (metilfenidat) kullanmaktadırlar. Bilgilendirilmiş Onay Formu ile çalışmaya katılmaya gönüllü olan katılımcıların çalışmadan 24 saat önce stimülan ilaç kullanımını kesip ilaçtan arınmaları sağlanmıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu; deney grubu ile yaş, cinsiyet, el kullanımı ve IQ açısından eşit 18 kişiden oluşmaktadır. Katılımcılar İstanbul Üniversitesi ve NPI hastanesi öğrencileri, çalışanları ve onların yakınlarından oluşmaktadır. Çalışmaya deney grubuyla benzer şekilde bilinç kayıplı kafa travması geçirmemiş, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni sendromu tanısı almamış, son altı ayda majör depresif epizod, manik epizod tanısı almamış ve madde bağımlılığı bulunmayan kişiler dahil edilmiştir. Bunlara ek olarak daha evvel elektroşok (ECT) uygulanan ve zihinsel işlevleri etkileyebilecek bir nörolojik hastalığı bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Katılımcılara tüm klinik, kişilik testleri ve DEHB Mevcut Semptomlar Ölçeği uygulanarak alt klinik DEHB grubu ve bundan başka muhtemel klinik olgular dışlanmıştır.

3.2. Deney ve Uygulama

Katılımcılara nöro-görüntüleme ölçümleri yapılmadan evvel klinik, kişilik ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Kontrol grubuna tek seferde, deney grubuna ise ilacın yarılanma süresi göz önünde bulundurularak 24 saatlik arındırma dönemi sonrasında ve uygun doz stimulan (10-20 mg metilfenidat) alımından 1 saat sonra eş zamanlı EEG/fMRG çekimleri yapılmıştır. EEG'den elde edilen sonuçlar bu tez bağlamında kullanılmayacağı için ayrıntıları raporlanmayacaktır.

Her katılımcıya öncelikle anatomik MRG çekimleri yapılmıştır. Bunun için katılımcılar MR cihazına supin pozisyonunda yerleştirilmiş ve hareket etmemesi istenilmiştir. Anatomik çekim ardından MR cihazı dışına çıkartılan katılımcıların, fonksiyonel çekim için hazırlanmak üzere, kafalarına EEG kepi yerleştirilmiştir. Kepi yerleştirme esnasında katılımcıya MR içinde dikkat etmesi istenilen hususlar açıklanmıştır. Çalışmanın dinlenim durumundaki fonksiyonel bağlantısallıkların araştırılması üzerine olması sebebiyle fonksiyonel görüntüleme sırasında katılımcılara hiçbir görev verilmemiştir. Katılımcıların gözlerinin ekranın ortasındaki artı şekline fiksasyonu sağlanıp; MR cihazı içinde hareketsiz bir şekilde durmaları, spesifik bir şey düşünmemeleri ve uyanık kalmaları yönergeleri verilmiştir. EEG kepi yerleştirildikten sonra yine katılımcılar supin pozisyonunda MR cihazının içine yerleştirilmiştir. Hareketi minimize etmek amacıyla katılımcıların kafaları süngerler yardımı ile desteklenmiştir, ayrıca sestten daha az etkilenmeleri amacıyla kulaklık takılmıştır. Anatomik ve fonksiyonel çekimler toplam 1,5 saat sürmüştür.

3.3. fMRG Ölçümü ve Parametreler

Çalışma kapsamında tüm çekimler NPI hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan MR görüntüleme cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) 1,5 Tesla gücünde olup, çekimler kafa bölgesine özel 8 kanallı SENSE bobini (coil) kullanılarak alınmıştır.

Yaklaşık 6 dakika süren anatomik çekimde yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı, FFE (Fast Flair Echo) sekansı kullanılmıştır. Anatomik görüntü çekimi için “Yineleme zamanı (TR) =8,6 ms; eko zamanı (TE) =4,0 ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; sagittal kesit sayısı: 125-127; kesit kalınlığı: 1,2 mm; vokselle boyutu: 1,25x1,25x1,2 mm³; görüş alanı (FOV): 240 mm; veri toplama matrisi: 192x192” parametreleri kullanılmıştır.

T2* ağırlıklı echo-planar (EPI) sekansı ile toplam 8 dakika 58 saniye boyunca BOLD sinyalleri kaydedilmiştir. Çekim Anterior Komisür- Posterior Komisür hizasında aksiyel düzlemde yapılmış ve serebellumu da içermiştir. İlk iki çekim doku manyetizasyonunun durağan hale stabilize edilebilmesi için analizlerde kullanılmamıştır. Zaman serisi oluşumu için 2,64 saniye aralarla bütün hacim ardışık olarak 200 defa görüntülenmiştir. Özetle; fonksiyonel görüntüler “TR= 2640 ms, TE = 40 ms, vokselle boyutu = 3,5x3,5x4 mm³, görüş alanı (FOV) = 224 x 224 mm², veri toplama matrisi = 64 x 64” parametreleri kullanılarak çekilmiştir.

3.4. fMRG Veri Analizleri

3.4.1. Ön-İşlem Aşamaları

İnsan beyni de diğer vücut parçaları gibi her kişide kendine has karakteristik özelliklere sahiptir. fMRG çalışmalarının grup analizlerine dayanması sebebiyle ölçümü yapılan her bir beynin belirli bir düzleme oturtulması ihtiyacı vardır. Ayrıca fMRG çekimlerinin belirli aralıklarla yinelenen çekimlerden oluşması sebebiyle de kişi bazında da bu çekimlerin olabilecek en az bozulmayla bütünleştirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda çekimlerden toplanan verilerin analizler öncesinde bir takım ön-işlem aşamalarından geçmesi gerekmektedir. Uygulanan aşamalar sonucunda ileriki aşamada yapılacak olan analizlerde ilgilenilmeyecek değişkenler ortadan kaldırılmakta ve standardizasyon sağlanmaktadır. Bu işlemler analizlerden elde edilen sonuçlardaki ilgili voksellerin herkeste aynı bölgeyi işaret etmesi açısından yani yapılan analizlerin geçerliliği bakımından büyük önem arz etmektedir.

MR verilerinin hizalanması, bireyler arası standardizasyonunu sağlamak ve veriyi daha ileri analizlere hazırlamak amacıyla yapılacak ön işlem analizleri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) kullanılarak gerçekleştirilecektir.

Çalışma sonunda depolanan Dicom dosyalarındaki veriler “4D NIfTI nii” formatına dönüştürülüp BIDS formatında dosyalandıktan sonra ön-işlem aşamaları bağlamında aşağıdaki işlemlerden geçmiştir;

a) Yeniden Hizalama (İng.: Realign: Estimate& Reslice)

Bu çalışmada fonksiyonel çekim sırasında her 2,64 saniyede bir yinelenen çekimler sonucunda zaman serileri ortaya çıkmaktadır. Yapılan her çekimdeki hareket artefaktını kontrol etmek, düzeltmek ve minimize etmek ve bu çekimleri hizalamak amacıyla yeniden hizalama aşaması yapılmaktadır. Bu aşama sonucunda translasyon ve rotasyon grafikleri elde edilmektedir ve çekim sırasındaki hareketin seviyesi gözlemlenebilmektedir. Translasyon ve rotasyonda ± 3 mm'den çok hareket gözlemlenmesi halinde o katılımcıya ait veriler analiz dışı bırakılmaktadır. Fakat yapılan analizlerde hareket sebebiyle analiz dışı bırakılan katılımcı bulunmamaktadır. Hizalama sonrasında görüntüler ilk imaja göre bütün vokseller denk gelecek şekilde hizalanmıştır. Son olarak bu aşama sonucunda elde edilen hareket parametreleri ileriki analizlerde tasarım matrisine dışlanan faktör olarak eklenerek analizlerin hareket bağımlı artefaktlardan arınması sağlanacaktır.

b) İşlevsel-Yapısal Görüntü Bağdaştırma (İng.: Coregister: Estimate)

Bu aşama özetle, bağdaştırma algoritmaları kullanılarak fonksiyonel verinin ortalama imajı ile anatomik görüntünün bağdaştırılmasını kapsamaktadır. Fonksiyonel veri görüntülemesinde, 2 saniye gibi kısa sürelerde bütün beyin hacminin taranması için vokselle boyutları anatomik görüntüye oranla daha büyüktür. Bu sebeple fonksiyonel çekimden gelen görüntü anatomik görüntüye oranla daha düşük çözünürlükte ve daha düşük kontrastlıdır. Anatomik görüntülerdeki beyin yapısındaki netlik ve belirginlik bireysel verilerin standart beyin şemasına normalizasyonu aşamasında önem arz etmektedir. Bu normalizasyon aşaması öncesinde ise bireysel fonksiyonel görüntülerin yüksek çözünürlüklü bireysel anatomik görüntü ile bağdaştırılması gerekmektedir. Bu aşama sonrasında oluşan imajlar karşılaştırılarak bağdaştırmada bir sorun olup olmadığı kontrol edilmiştir. Bir katılımcı bağdaştırmada oluşan sorunun çözülmemesi sonucunda analiz dışı bırakılmıştır.

c) Bölütleme (İng: Segmentation)

Bölütleme aşamasının temel fonksiyonu ise bağdaştırılmış olan imajın doku olasılık haritalarının oluşturulmasıdır. Bu sayede ileri analizlerde ilgilenilmeyecek değişkenler dışlanabilmektedir. Bu aşamada ayrıştırılarak doku olasılık haritaları oluşturulan dokular; gri madde, ak madde, beyin omurilik sıvısı, kemik, yumuşak doku ve havadır.

d) Uzaysal Normalizasyon (İng.: Normalise: Write)

Yukarıda da bahsedildiği üzere beyin yapılarında bireyler arası morfolojik değişimler mevcuttur. fMRG çalışmalarının grup analizleri üzerine olması sebebiyle, istatistiksel gücü arttırmak, genellenebilirliği sağlamak ve çalışmalar arası karşılaştırmalar yapabilmek için görüntülenen beyinlerin belirli bir anatomik beyin atlasında temel alınan şablon üzerine normalize edilmesi elzemdir. Bu sayede karşılaştırması yapılan veriler ve analizler sonucu saptanan bulgular her bir birey üzerinde eşit mekânsal değerlere sahip olmaktadır. Bu aşamada bağdaştırılmış, yeniden hizalanmış ve bölütlenmiş imajlar Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün (MNI) oluşturduğu anatomik atlasla normalize edilmiştir. Bu aşamada voksel boyutu 2, 2, 2 mm olarak belirlenmiştir.

e) Yumuşatma (İng.: Smooth)

Ön-işlem aşamalarının sonuncusu olan yumuşatma aşamasının temel amacı; komşu voksellerin ağırlıklı ortalaması alınarak fMRG sinyallerindeki gürültü oranını azaltmak ve daha evvelki aşamalar sonucunda artık olarak kalan bireyler arası hata ve etkileri ortadan kaldırmaktır. Bu sayede verinin normal dağılıma yaklaşması sağlanmaktadır. Çalışmada Gaussian yumuşatma için yarı yükseklikteki tam genişlik (İng.: Full-Width Half Maximum, FWHM) için 8mm olan kernel kullanılmıştır.

f) Temizleme (İng.: Scrubbing)

MATLAB tabanlı CONN:Functional Connectivity Toolbox (<https://www.nitrc.org/projects/conn>) yazılım paketi içerisinde yer alan ART (Artifact Detection Tool) yazılımı kullanılarak gönüllülerin fMRG sırasındaki her bir taraması tek tek değerlendirilerek uç değerler belirlendi. Bu işlem sırasında global ortalama sinyalden 3 standart sapmadan fazla değişim gösteren zaman noktaları (taramalar) ile iki zaman noktası arasındaki hareket miktarı 0.5 mm'den fazla olan zaman noktaları uç değer olarak değerlendirilmiştir. Deneklerimizden fonksiyonel çekimi sırasında alınan taramaların %20'si uç değer olarak işaretlenenler ileri analizlere dahil edilmemiştir. Bu çalışmada hasta grubundan 1 kişinin ilaç öncesi çekiminin %36'sı uç değer olduğu için analizlere dahil edilmemiştir.

3.4.2. Atlasa Dayalı Parseller Arası Bağlantısallık Değerlerinin Hesaplanması

Anatomik parselasyonlar arası bağlantısallık değerleri MATLAB tabanlı CONN:Functional Connectivity Toolbox yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Yazılımda fonksiyonel MR verileri üzerinde fonksiyonel bağlantısallık analizleri, hesaplamaları ve veri görüntülemesi yapılabilmektedir. Bu çalışmada ilgili yazılımda bulunan ilgi bölgeleri arası (*ROI-to-ROI*) bağlantısallık analizleri yapılmıştır.

Anatomik parseller; paketin içinde tanımlı bulunan AAL (*Automated Anatomical Labelling*) beyin atlası ve HCP (*Human Connectome Project*) verileri içerisinde 497 katılımcının fonksiyonel MR görüntülerine yapılan bağımsız bileşen analizleri sonucu belirlenen dinlenim durum ağ ilgi bölgeleri (DDA şablonu) kullanılarak belirlenmiştir. Atlastaki parsellerin sayıca çokluğu analizlerdeki istatistiki karmaşıklık oluşturacağından ve fonksiyonel parseller ile karşılaştırma sürecinde kolaylık sağlaması amacıyla AAL atlasından ileri işlemler için kullanılacak alt bölgelerin belirlenmesi ihtiyacı oluşmuştur. Seçim işleminde DDA şablonu baz alınarak AAL atlasındaki alt bölgeler ilgili dinlenim durumu ağ bölgelerine göre gruplandırılmıştır. AAL parsellerinden dinlenim durumu ağlarına %10'dan fazla denk gelen bölgeler ileri analizlere katılmıştır. Sonuç olarak AAL atlasında bulunan toplam 116 alt bölge içinden 62'si ileri analizlere katılmak üzere seçilmiştir (Tablo 3-1).

Bağlantısallık değerlerinin hesaplanması için ise katılımcıların ilaç öncesi, ilaç sonrası ve kontrol çekimlerine ait fonksiyonel ve anatomik MR görüntüleri programa yüklenmiştir. Bunlara ek olarak ön işlemlerden elde edilen katılımcıya özgü normalize edilmiş ak madde, gri madde, beyin omurilik sıvısı ve hareket parametreleri de eklenmiştir. Bu işlem sonucu gri madde içerisinde alınan sinyaller bağlantısallık analizine dahil edilirken, ak madde ve beyin omurilik sıvısından elde edilen ortalama zaman serileri dışlanan faktör olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak hareket parametreleri de analize dahil edilerek hareket kaynaklı olabilecek yanlış bulgular elimine edilmiştir. Fizyolojik ve sistematik gürültülerin temizlenmesi için bant-geçiren filtre (0.01-0.1 Hz) olarak ayarlanmıştır. Birinci seviye analizlerde AAL atlasında daha evvel seçilen 62 alt ilgi bölgesi arasında korelasyon değerleri hesaplanmıştır. İkinci seviye analizlerde ise, anlamlılık düzeyi yanlış bulgu oranı analiz seviyesinde düzeltilmiş ($p\text{-FDR} < 0.05$) gruplar arası bağlantısallık farklılıkları hesaplanmıştır. Bulunan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarında yer alan AAL alt bölgelerinin yukarıda

bahsedilen dinlenme durumu ağı haritasına çakıştırma işlemi sonucuna göre hangi dinlenme durumu ağlarına dahil olduğu saptanmıştır.

Tablo 3-1: CONN yazılımında tanımlı dinlenme durumu ağlarının AAL atlasındaki yaklaşık karşılıkları ve Kısa Kodları

DDA'lar	Alt-Alan	AAL Atlas Bölgeleri	AAL Atlas Bölgeleri Kısa Kodları
DMN	MPFC	Sol Süperiyör Frontal Girus. Medial	Frontal Sup Med L
		Sağ Süperiyör Frontal Girus. Medial	Frontal Sup Med R
		Sol Süperiyör Frontal Girus. Medial Orbital	Frontal Med Orb L
		Sağ Süperiyör Frontal Girus. Medial Orbital	Frontal Med Orb R
DMN	LP (L)	Sol Angular Girus	Angular L
DMN	LP (R)	Sağ Orta Oksipital Girus	Occipital Mid R
DMN	PCC	Sol Prekuneus	Precuneus L
		Sağ Prekuneus	Precuneus R
SMN	Lateral (L)	Sol Presantral Girus	Precentral L
		Sol Rolandik Operkulum	Rolandic Oper L
		Sağ Süplemanter Motor Alan	Supp Motor Area R
		Sol Postsantral Girus	Postcentral L
SMN	Lateral (R)	Sağ Presantral Girus	Precentral R
		Sağ Rolandik Operkulum	Rolandic Oper R
		Sağ Postsantral Girus	Postcentral R
SMN	Superior	Sol Parasentral Lobul	Paracentral Lob L
		Sağ Parasentral Lobul	Paracentral Lob R

VN	Medial	Sol Kalkarin Fissür Ve Çevresindeki Korteks	Calcarine L
		Sağ Kalkarin Fissür Ve Çevresindeki Korteks	Calcarine R
		Sol Kuneus	Cuneus L
		Sağ Kuneus	Cuneus R
		Sol Lingual Girus	Lingual L
		Sağ Lingual Girus	Lingual R
VN	Occipital	Sol Inferiyor Oksipital Girus	Occipital Inf L
		Sağ Inferiyor Oksipital Girus	Occipital Inf R
VN	Lateral (L)	Sol Süperiyor Oksipital Girus	Occipital Sup L
		Sol Orta Oksipital Girus	Occipital Mid L
VN	Lateral (R)	Sağ Süperiyor Oksipital Girus	Occipital Sup R
SN	ACC	Sol Süplemanter Motor Alan	Supp Motor Area L
		Sol Anteriyor Singulat Ve Parasingulat Giruslar	Cingulum Ant L
		Sağ Anteriyor Singulat Ve Parasingulat Giruslar	Cingulum Ant R
		Sol Median Singulat Ve Parasingulat Giruslar	Cingulum Mid L
		Sağ Median Singulat Ve Parasingulat Giruslar	Cingulum Mid R
SN	AInsula (L)	Sol Inferiyor Frontal Girus. Opercular Kısım	Frontal Inf Oper L
		Sol Insula	Insula L
SN	AInsula (R)	Sağ Inferiyor Frontal Girus. Opercular Kısım	Frontal Inf Oper R
		Sağ Insula	Insula R
SN	RPFC (L)	Sol Orta Frontal Girus	Frontal Mid L

SN	RPFC (R)	Sağ Orta Frontal Girus	Frontal Mid R
SN	SMG (L)	Sol Supramarjinal Girus	SupraMarginal L
SN	SMG (R)	Sağ Supramarjinal Girus	SupraMarginal R
DAN	FEF (L)	Sol Süperiyor Frontal Girus. Dorsolateral	Frontal Sup L
DAN	FEF (R)	Sağ Süperiyor Frontal Girus. Dorsolateral	Frontal Sup R
DAN	IPS (L)	Sol Süperiyor Parietal Girus	Parietal Sup L
DAN	IPS (R)	Sağ Süperiyor Parietal Girus	Parietal Sup R
FPN	LPFC (L)	Sol Orta Frontal Girus	Frontal Mid L
FPN	LPFC (R)	Sağ Orta Frontal Girus	Frontal Mid R
FPN	PPC (L)	Sol Inferiyor Parietal. Supramarjinal Ve Angular Giruslar Hariç	Parietal Inf L
FPN	PPC (R)	Sağ Inferiyor Parietal. Supramarjinal Ve Angular Giruslar Hariç	Parietal Inf R
LN	IFG (L)	Sol Inferiyor Frontal Girus. Triangular Kısım	Frontal Inf Tri L
		Sol Inferiyor Frontal Girus. Orbital Kısım	Frontal Inf Orb L
LN	IFG (R)	Sağ Inferiyor Frontal Girus. Triangular Kısım	Frontal Inf Tri R
		Sağ Inferiyor Frontal Girus. Orbital Kısım	Frontal Inf Orb R
LN	pSTG (L)	Sol Süperiyor Temporal Girus	Temporal Sup L
		Sol Orta Temporal Girus	Temporal Mid L
LN	pSTG (R)	Sağ Süperiyor Temporal Girus	Temporal Sup R
		Sağ Orta Temporal Girus	Temporal Mid R
CN	Anterior		Cerebelum 6 L

		Cerebelum 6 R
CN	Posterior	Cerebelum Crus1 L
		Cerebelum Crus1 R
		Cerebelum Crus2 L
		Cerebelum Crus2 R

3.4.3. Veriye Dayalı Parseller Arası Bağlantısallık Değerlerinin Hesaplanması

Veriye dayalı parseller arası bağlantısallık değerlerinin hesaplanması için öncelikle fonksiyonel parsellerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu işlem için MATLAB ortamında çalışan “Group ICA of fMRI Toolbox” (GIFT) uygulamasındaki bağımsız bileşen analizi kullanılmıştır (Correa, Adalı, Li & Calhoun, 2005). Bu analiz ile beyinde zamansal olarak uyumlu olan fakat mekânsal olarak birbirinden olabildiğince ayrı fonksiyonel üniteler belirlenmektedir. Başka bir deyişle, zaman serileri eş değer özellik gösteren yani beraber hareket eden ve birbiri ile mekânsal olarak örtüşmeyen bağımsız fonksiyonel birimlerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017). Hasta ve kontrol gruplarının dinlenim durumu fMRG çekimleri ile yapılan spasyal ICA analizinde Infomax ICA algoritması kullanılmıştır. Veriye ön işlem olarak intansite normalizasyonu uygulanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu yüksek seviye model seçiminin analiz sonucunda bilinen anatomik ve fonksiyonel ünitelerin belirlenmesinde etkili olduğu saptanmıştır (Kiviniemi ve ark., 2009; Abou-Elseoud ve ark., 2010). Ayrıca ICA analizindeki ara aşamalarda katılımcıya özgü yüksek sayıda temel bileşen (PC) kullanılmasının ilerleyen aşamalardaki komponentlerin denek seviyesinde yeniden oluşturulması işlemini stabilize ettiği gösterilmiştir (Erhardt ve ark., 2010; Allen ve ark., 2011). Bu sebeple katılımcıya özgü 100 temel bileşen elde edilecek şekilde ayarlama yapılmıştır. Grup verisi indirilmesi sonucunda ise 75 adet PC tutulmuştur. Bileşenlerin dekompozisyonunun güvenilirliğini yükseltmek adına yapılan, çok sayıda ICA kestiriminin benzerliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan GIFT içerisindeki ICASSO algoritması 20 tekrarlı olarak kullanılmıştır. Komponentlerin denek seviyesinde yeniden oluşturulması aşamasında uzaysal-zamansal

regresyon yöntemi seçilmiştir. Özetle; yapılan bağımsız bileşen analizi sonucu grup verisinden ileriki basamaklarda kullanılmak üzere 75 adet bileşen elde edilmiştir.

ICA sonucunda elde edilen bileşenlerin gürültü ve sinyal bileşeni olarak ayrıştırılması konusu ileri analizler için önemli bir adımdır. Mevzu ile alakalı bir altın standart bulunmasa da bu tez bağlamında literatürde tavsiye edilen yöntemler uygulanıp, kesişim kümesinde kalan bileşenler sinyal bileşeni olarak ele alınmıştır. Daha önce açıklanmış olan bileşenlerin gözle incelenmesi yoluyla ayrıştırma kriterlerine göre GIFT analizi sonucunda elde edilen bileşenler 2 kişi tarafından incelenmiş ve bileşenler gürültü-sinyal bileşeni olarak ayrıştırılmıştır.

Bunun dışında yapılan frekans hesaplamaları vasıtasıyla göz ile yapılan seçimler değerlendirilmiştir. Değerlendirme için başlıca iki metrik kullanılmıştır. Bunlardan biri, tepe gücü ile tepenin sağında kalan frekanslardaki minimum gücün farkının alınması sonucu elde edilen dinamik aralıktır. Diğeri ise düşük frekansın yüksek frekans gücüne oranıdır. Bunu belirlemek için 0.06 Hz'den küçük olan frekans değerlerinin toplamı düşük frekans gücü olarak belirlenmiştir. 0.13 – 0.19 Hz arası frekans değerlerinin toplamı ise yüksek frekans gücü olarak belirlenmiştir (Şekil 4-8). Sonuç olarak ise bu iki değer kullanılarak oluşturulan saçılım grafiği elde edilmiştir (Şekil 4-9). Veriye uygulanan basit lineer regresyon eğrisi üzerindeki iz düşüm hesaplaması ile elde edilen sıralama ile bileşen sınıflandırması yapılmıştır. Eğri üzerinde en yüksek değere sahip olan 47 bileşen sinyal bileşeni olarak etiketlenmiştir. Yapılan bu hesaplamalar sayesinde bileşenlerin frekans güçlerine göre incelenmesi ve değerlendirilmesi imkânı sağlanmıştır.

Son olarak bileşenlerin zaman serileri kullanılarak yapılan korelasyon analizi ile bir dendrogram çizilmiştir. Çizilen dendrogramda gürültü ve sinyal bileşenlerinin gruplaşıp gruplaşmadığı incelenmiştir.

Yapılan işlemler sonucu toplam 47 adet bileşen sinyal bileşeni olarak belirlenmiştir. Anatomik parselasyonla bir karşılaştırmanın amaçlanması sebebiyle anatomik parsellere uygulanan işlemlerin aynıları fonksiyonel parsellere de uygulanmıştır. Açmak gerekirse; belirlenen sinyal bileşenleri CONN yazılımı içerisinde tanımlı DDA şablonu baz alınarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma sonucunda bileşenlerin herhangi bir ağ altında tanımlanıp tanımlanamayacağına dair değerlendirmeler yapılmıştır.

Bağlantısallık değerlerinin hesaplanması için CONN yazılımına katılımcıların ilaç öncesi, ilaç sonrası ve kontrol çekimlerine ait fonksiyonel ve anatomik MR görüntüleri yüklenmiştir. Bunlara ek olarak ön işlemlerden elde edilen katılımcıya özgü normalize edilmiş ak madde, gri madde, beyin omurilik sıvısı ve hareket parametreleri de eklenmiştir. Bu işlem sonucu gri madde içerisinden alınan sinyaller bağlantısallık analizine dahil edilirken, ak madde ve beyin omurilik sıvısından elde edilen ortalama zaman serileri dışlanan faktör olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak hareket parametreleri de analize dahil edilerek hareket kaynaklı olabilecek yanlış bulgular elimine edilmiştir. Fizyolojik ve sistematik gürültülerin temizlenmesi için bant-geçiren filtre (0.01-0.1 Hz) olarak ayarlanmıştır. Birinci seviye analizlerde GIFT analizi sonucu belirlenen 34 fonksiyonel ilgi bölgesi arasında korelasyon değerleri hesaplanmıştır. İkinci seviye analizlerde ise, anlamlılık düzeyi yanlış bulgu oranı analiz seviyesinde düzeltilmiş ($p\text{-FDR}<0.05$) gruplar arası bağlantısallık farklılıkları hesaplanmıştır.

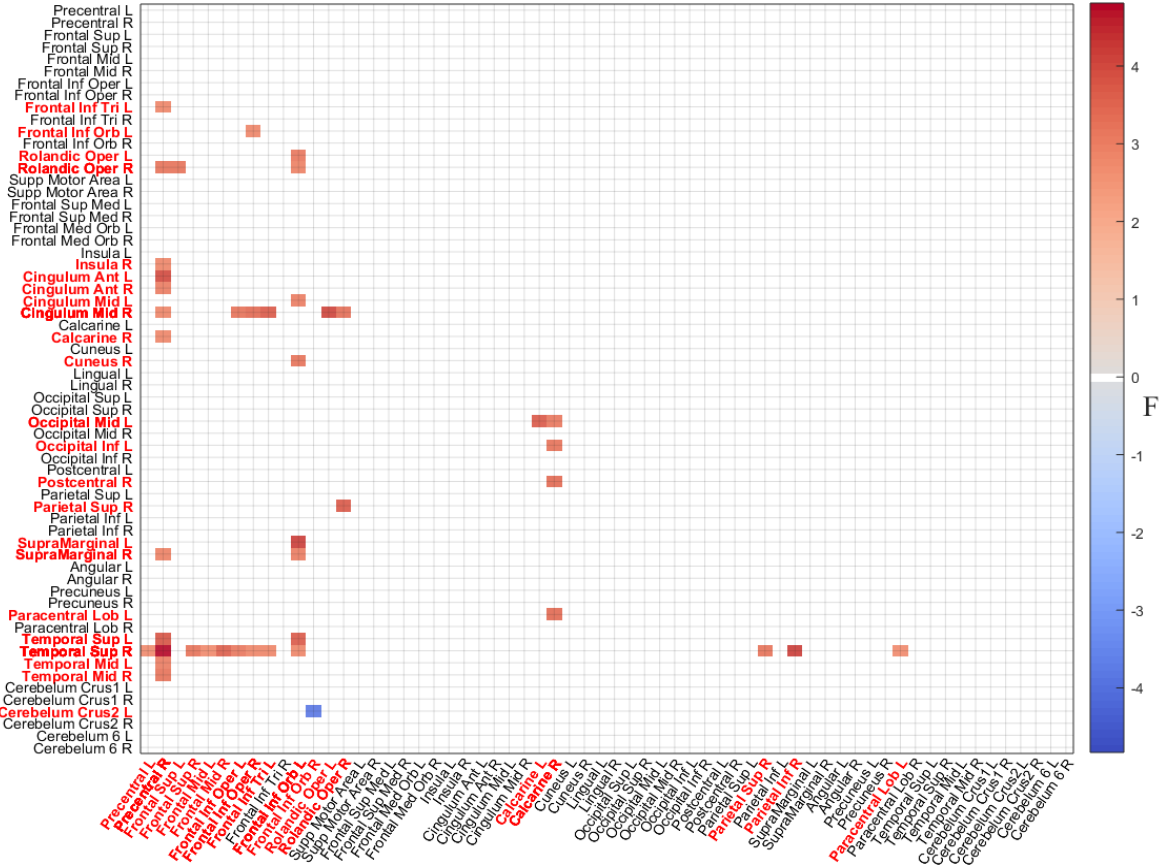
4. BULGULAR

4.1. Atlasa Dayalı Parsellere Yönelik Bağlantısallık Sonuçları

Anatomik parselasyonlar arası bağlantısallık değerlerinin hesaplamasında ROI temelli bir yaklaşım benimsenip, toplam 62 adet ROI kullanılmıştır. Analize katılan ROI'lerin her biri 8 adet DDA'nın 32 adet alt alanından birine tekabül etmektedirler. Yapılan bağlantısallık analizleri sonucu ROI'ler arası korelasyon değerleri hesaplanmış ve anlamlılık düzeyi yanlış bulgu oranı ROI seviyesinde düzeltilmiş ($p\text{-FDR} < 0.05$) gruplar arası bağlantısallık farklılıkları hesaplanmıştır. İlaçsız hasta ile kontrol grubu, ilaçlı hasta ile kontrol grubu ve ilaçlı hasta ile ilaçsız hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren bulgular ilerleyen bölümlerde raporlanmıştır.

4.1.2. İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

Hasta grubunun ilaç bırakması ardından dinlenim durumunda yapılan fMRG çekimleri ile kontrol grubunun çekimleri arası bağlantısallık farkları incelenmiştir. Sonuç olarak; ilaçsız hasta grubunda SMN, LN, VN ve SN DDA'larına mukabil gelen anatomik bölgelerle diğer bölgeler arasında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede bağlantısallık artışı saptanmıştır, $p\text{-FDR} < 0.05$. Fakat CN DDA'sındaki Cerebelum Crus2 L anatomik bölgesi ve LN DDA'sındaki Frontal Inf Orb R anatomik parseli arasında ilaçsız hasta grubunda kontrollere oranla anlamlı seviyede düşük bağlantısallık gözlemlenmiştir, $T(35) = -3.83$, $p = 0,031$. Bağlantısallıklarında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren anatomik beyin bölgeleri Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

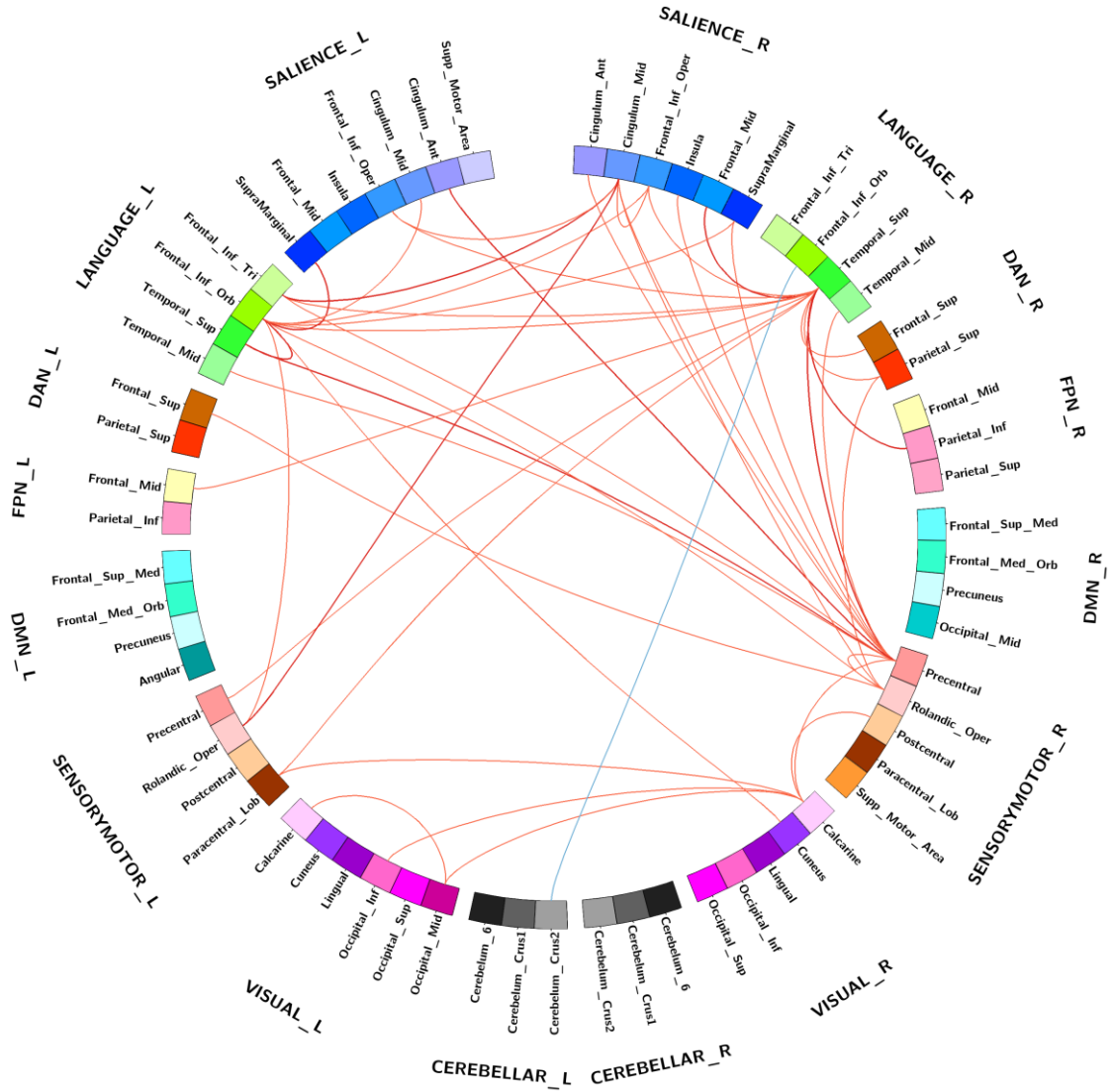


Şekil 4-1: İlaçsız hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-1: İlaçsız hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.

Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	İstatistik	p-FDR
SMN	Lateral (R)	Precentral R	LN	pSTG (R)	Temporal Sup R	T(35) = 4.81	0,0018
					Temporal Mid R	T(35) = 3.24	0,0357
				pSTG (L)	Temporal Sup L	T(35) = 3.85	0,0097
					Temporal Mid L	T(35) = 3.03	0,0396
				IFG (L)	Frontal Inf Tri L	T(35) = 2.82	0,0407
			SN	ACC	Cingulum Ant L	T(35) = 3.96	0,0097
					Cingulum Ant R	T(35) = 3.03	0,0396
					Cingulum Mid R	T(35) = 2.85	0,0407
				Ainsula(R)	Insula R	T(35) = 2.81	0,0407
				SMG (R)	SupraMarginal R	T(35) = 2.98	0,04
VN	Lateral (R)	Rolandic Oper R	DAN	Medial	Rolandic Oper R	T(35) = 3.20	0,0357
					Calcarine R	T(35) = 2.86	0,0407
				Medial	IPS (R)	T(35) = 3.69	0,0446
					FEF (L)	T(35) = 3.25	0,0446

LN	IFG (L)	Frontal Inf Orb L	SN	Ainsula(R)	Frontal Inf Oper R	T(35) = 2.87	0,0466
				SMG (R)	SupraMarginal R	T(35) = 3.09	0,0442
				SMG (L)	SupraMarginal L	T(35) = 4.15	0,0122
				ACC	Cingulum Mid L	T(35) = 3.00	0,0442
	pSTG (R)	Temporal Sup R	SMN	Lateral (R)	Rolandic Oper R	T(35) = 2.99	0,0442
				Lateral (L)	Rolandic Oper L	T(35) = 3.15	0,0442
			VN	Medial	Cuneus R	T(35) = 3.23	0,0442
			LN	pSTG (L)	Temporal Sup L	T(35) = 3.76	0,0189
			FPN	PPC (R)	Parietal Inf R	T(35) = 4.17	0,0057
				LPFC(L)	Frontal Mid L	T(35) = 2.79	0,0465
			DAN	FEF (R)	Frontal Sup R	T(35) = 3.20	0,0337
				IPS (R)	Parietal Sup R	T(35) = 3.25	0,0337
			SN	AInsula(L)	Frontal Inf Oper L	T(35) = 3.15	0,0337
				AInsula (R)	Frontal Inf Oper R	T(35) = 2.86	0,0465
				RPFC (R)	Frontal Mid R	T(35) = 3.58	0,0208
			LN	IFG (L)	Frontal Inf Orb L	T(35) = 2.87	0,0465
					Frontal Inf Tri L	T(35) = 2.85	0,0465
			SMN	Superior	Paracentral Lob L	T(35) = 2.77	0,0465
				Lateral (L)	Precentral L	T(35) = 2.76	0,0465
VN	Medial	Calcarine R	SMN	Lateral (R)	Postcentral R	T(35) = 3.45	0,0457
				Superior	Paracentral Lob L	T(35) = 3.45	0,0457
			VN	Occipital	Occipital Inf L	T(35) = 3.23	0,0498
				Lateral (L)	Occipital Mid L	T(35) = 3.16	0,0498
SN	ACC	Calcarine L	VN	Lateral (L)	Occipital Mid L	T(35) = 3.67	0,0487
			LN	IFG (L)	Frontal Inf Tri L	T(35) = 3.74	0,0199
				AInsula (R)	Frontal Inf Oper R	T(35) = 3.41	0,0329
			SMN	AInsula(L)	Frontal Inf Oper L	T(35) = 3.22	0,0337
				Lateral (R)	Rolandic Oper R	T(35) = 3.31	0,0329
				Lateral (L)	Rolandic Oper L	T(35) = 4.05	0,0165
CN	Posterior	Cerebellum Crus2 L	LN	IFG (R)	Frontal Inf Orb R	T(35) = -3.83	0,031

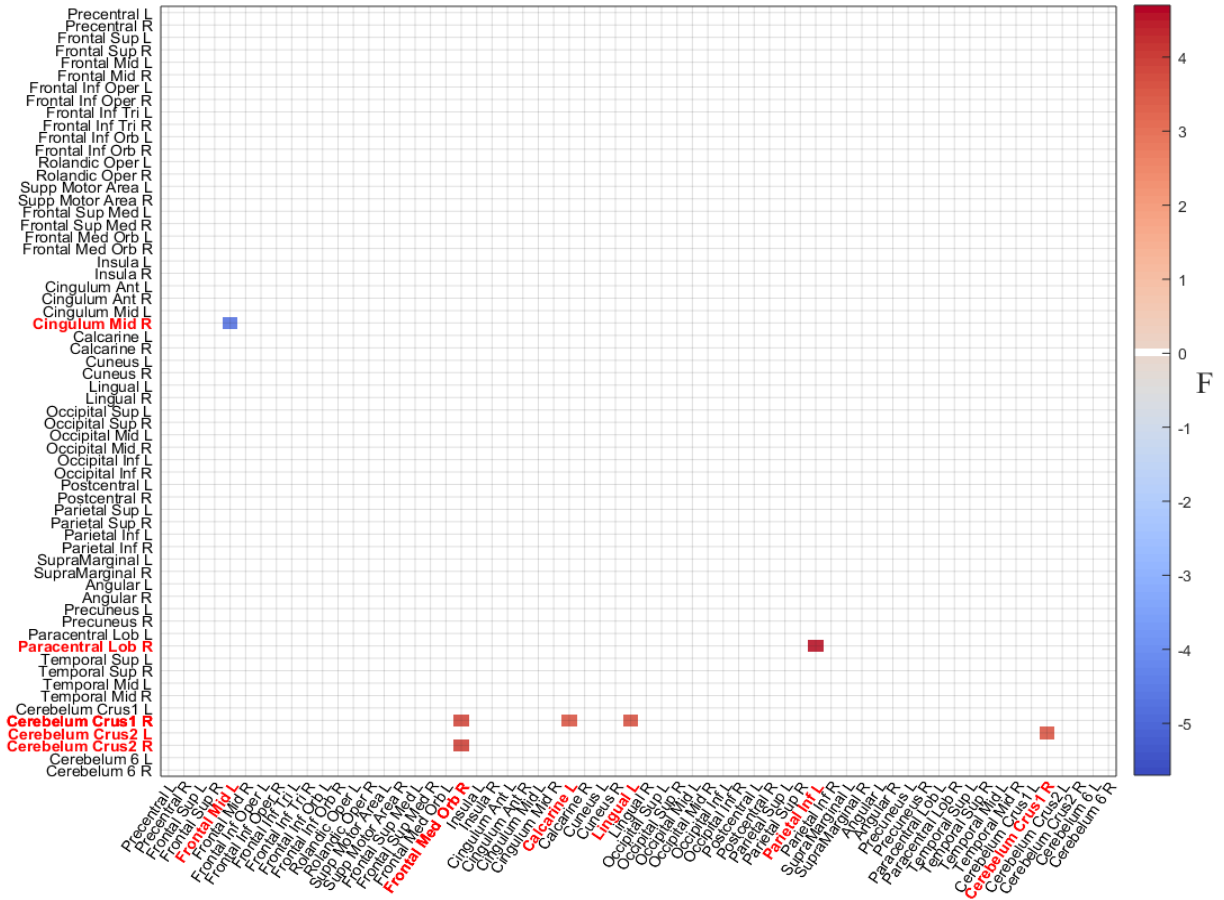


Şekil 4-2: İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

4.1.3. İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

Hasta grubunda ilaç öncesi ve ilaç alımı sonrası dinlenim durumunda yapılan fMRG çekimleri arasındaki bağlantısallık farkları incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda ilaçlı hastaların ilaç kullanımı öncesine göre bağlantısallıklarında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır, $p\text{-FDR} < 0.05$. Anatomik bölgeleri DDA'lara göre raporlamak gerekirse; DMN ile CN DDA'ları arasında, FPN ile SMN DDA'ları arasında ve CN ile CN ve VN DDA'ları arasında bağlantısallıkta artış saptanmıştır, $p\text{-FDR} < 0.05$. Fakat SN'nin ACC ile RPFCA alt alanı arasında bağlantısallıkta anlamlı derecede bir düşüş

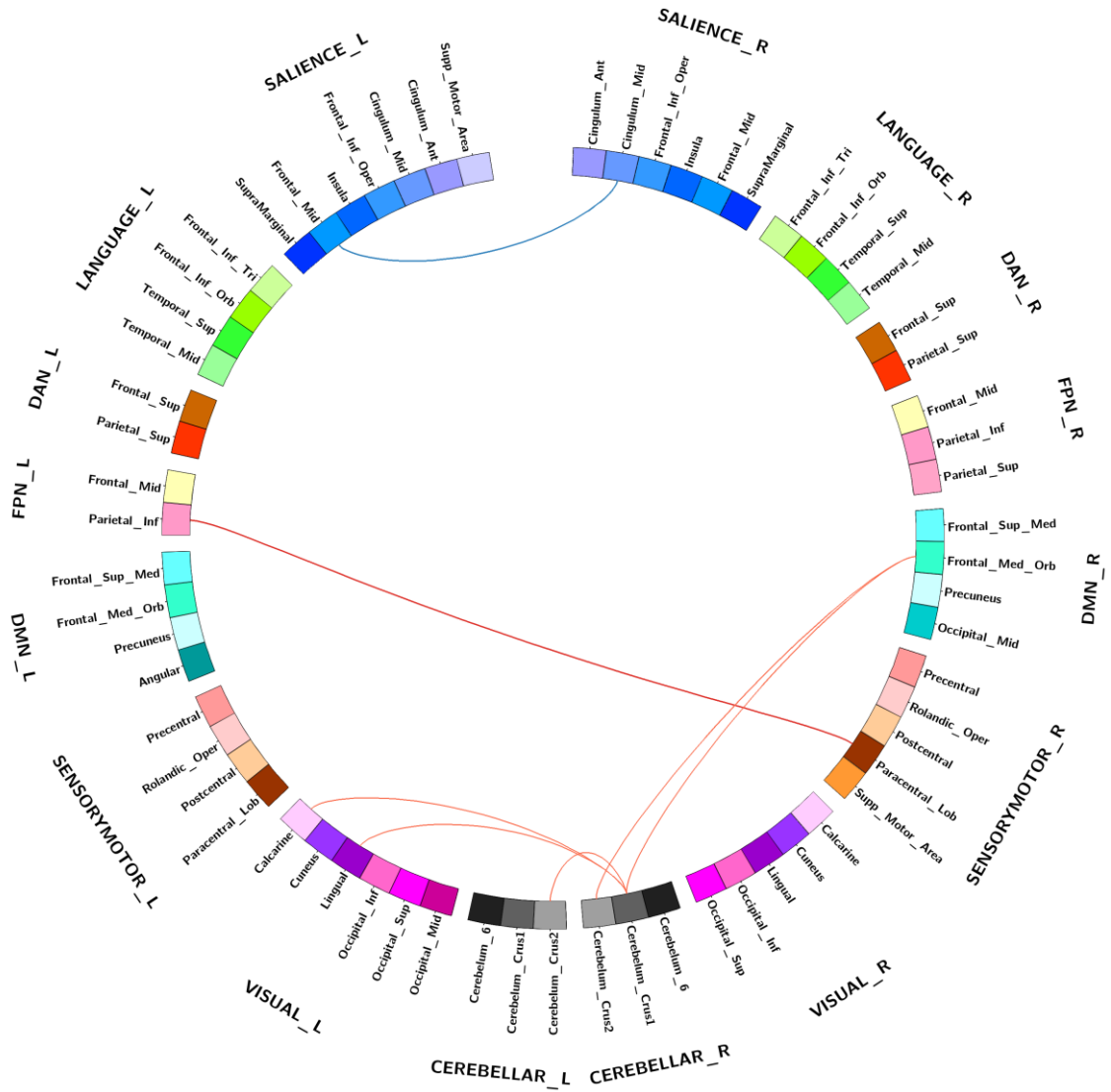
gözlemlenmiştir, $T(19) = -4.70$, $p = 0094$. Elde edilen istatistiksel anlamlılık gösteren bulgular ayrıntılı olarak Tablo 4-2’de sunulmuştur.



Şekil 4-3: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-2: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.

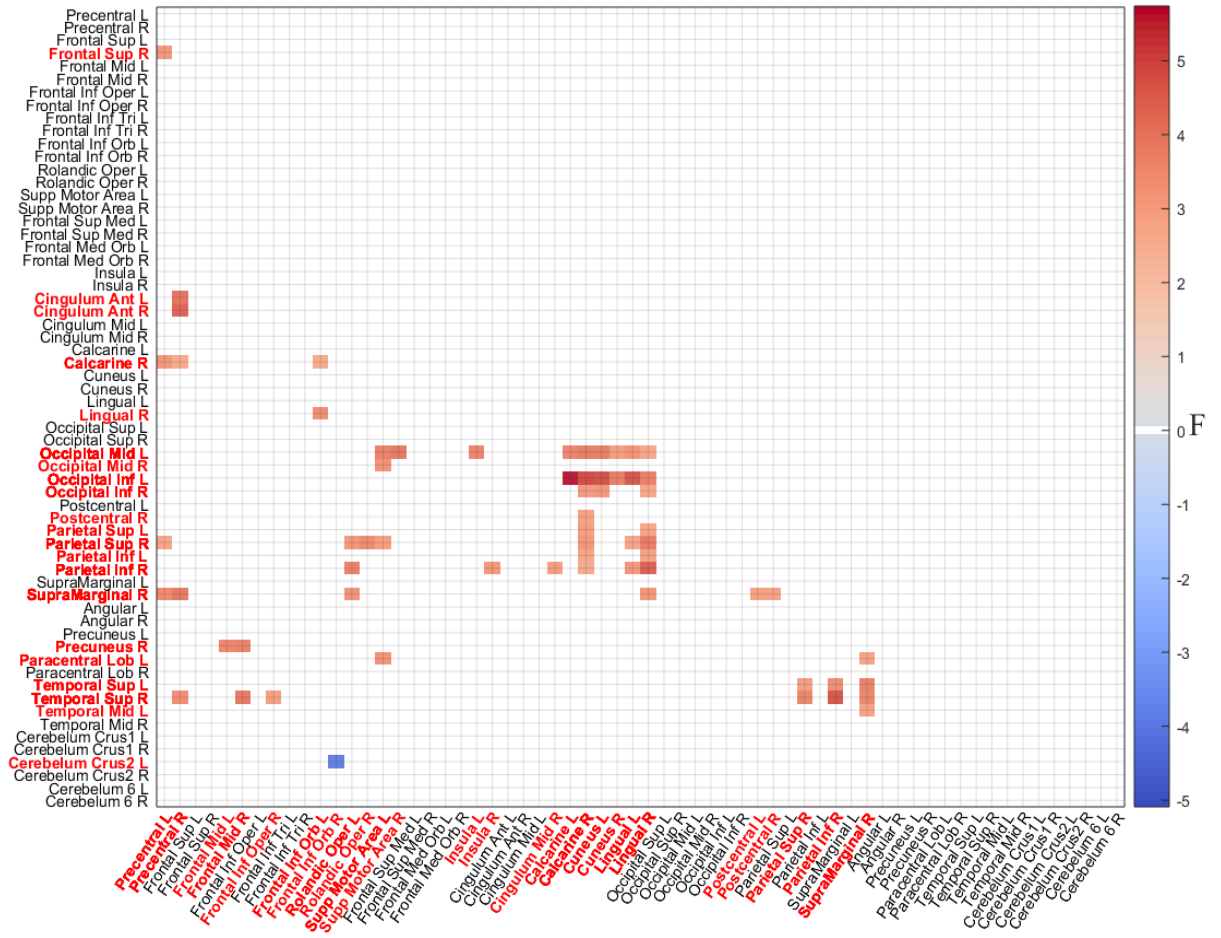
Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	İstatistik	p-FDR
CN	Posterior	Cerebelum Crus1 R	CN	Posterior	Cerebelum Crus2 L	$T(19) = 3.51$	0,0376
			VN	Medial	Calcarine L	$T(19) = 3.49$	0,0376
					Lingual L	$T(19) = 3.60$	0,0376
DMN	MPFC	Frontal Med Orb R	CN	Posterior	Cerebelum Crus1 R	$T(19) = 3.87$	0,0315
					Cerebelum Crus2 R	$T(19) = 3.97$	0,0315
FPN	PPC	Parietal Inf L	SMN	Superior	Paracentral Lob R	$T(19) = 4.59$	0,0122
SN	ACC	Cingulum Mid R	SN	RPFC	Frontal Mid L	$T(19) = -4.70$	0,0094



Şekil 4-4: İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

4.1.4. İlaçlı Hasta Grubu Ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

Hasta grubuna ilaç kullanımından sonra yapılan fMRG çekimleri ile kontrol grubu çekimleri arasındaki daha önceden belirlenen DDA'lara spasyal olarak mukabil gelen anatomik beyin parsellerinin bağlantısallık farklılıkları incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda kontrollere kıyasla ilaç kullanmış hastalarda bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir, $p\text{-FDR} < 0,05$. Fakat ilaç kullanmamış hasta grubu ve kontrol farklarıyla aynı biçimde ilaç sonrası hasta grubu ve kontroller arasında da CN ile LN DDA'sına tekabül eden aynı anatomik bölgeler arasındaki bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır, $T(35) = -4.09$, $p = 0,0146$. Elde edilen istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bağlantısallık bulgularının ayrıntılı sonuçları Tabloda 4-3'de gösterilmiştir.



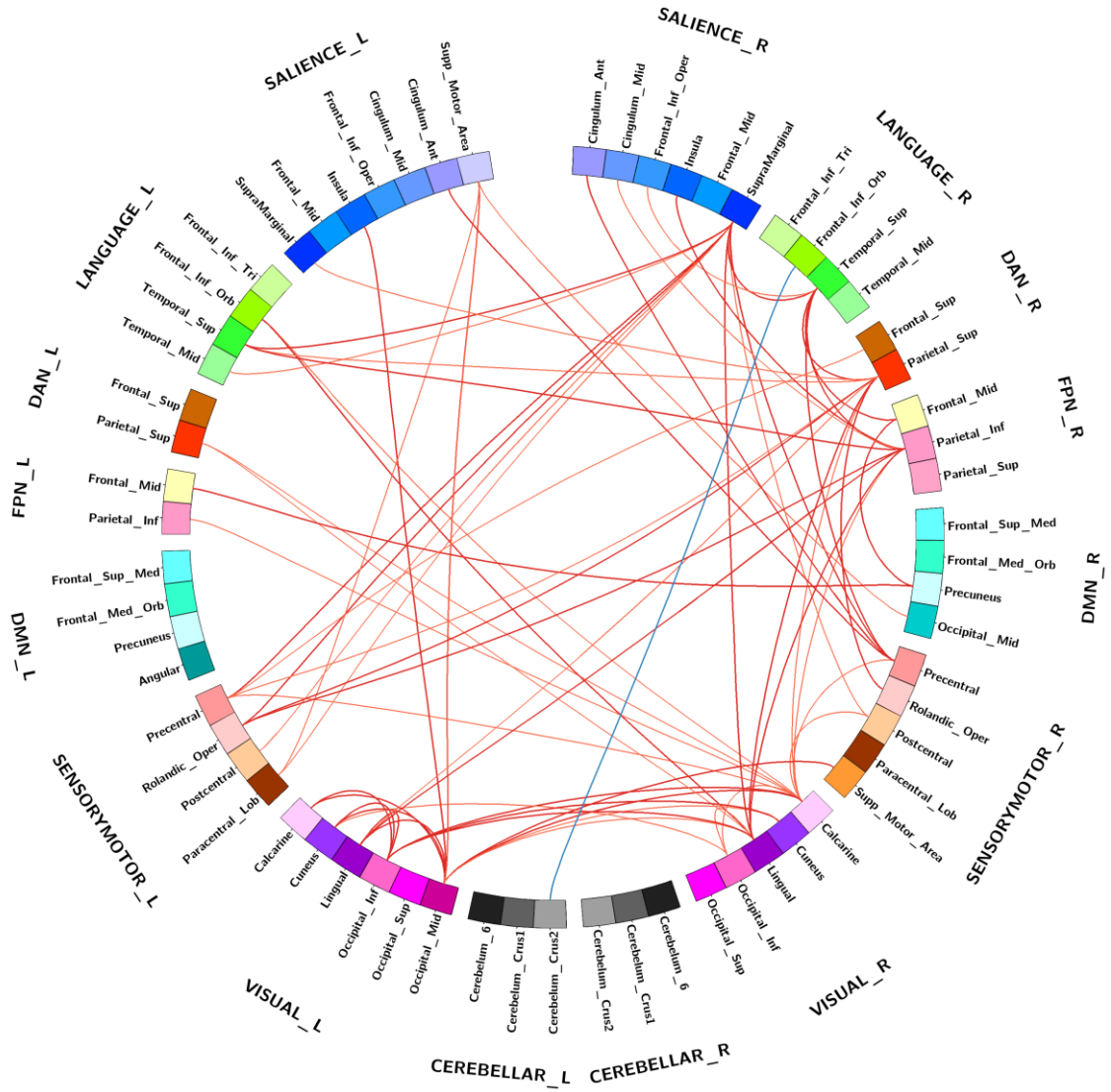
Şekil 4-5: İlaçlı hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-3: İlaçlı hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parselleri.

Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	Network	Alt-Alan	AAL-Bölge	İstatistik	p-FDR
VN	Medial	Calcarine R	SMN	Lateral (R)	Precentral R	T(35) = 2.78	0,0486
					Postcentral R	T(35) = 3.03	0,0399
				Lateral (L)	Precentral L	T(35) = 3.30	0,0325
LN	IFG (L)	Frontal Inf Orb L				T(35) = 2.81	0,0486
FPN	PPC (R)	Parietal Inf R				T(35) = 2.83	0,0486
		Parietal Inf L				T(35) = 2.91	0,0475
DAN	IPS (L)	Parietal Sup L				T(35) = 3.13	0,0356
		Parietal Sup R				T(35) = 3.38	0,0325
VN	Occipital	Occipital Inf R				T(35) = 3.23	0,0325
		Occipital Inf L				T(35) = 5.00	0,001
		Lateral (L) Occipital Mid L				T(35) = 4.00	0,0094

	Lingual R		LN	IFG (L)	Frontal Inf Orb L	T(35) = 3.56	0,0165
			VN	Lateral (L)	Occipital Mid L	T(35) = 2.86	0,0478
				Occipital	Occipital Inf R	T(35) = 2.93	0,0478
			FPN	PPC (R)	Parietal Inf L	T(35) = 3.00	0,0478
			DAN	IPS (L)	Parietal Sup L	T(35) = 2.91	0,0478
				IPS (R)	Parietal Sup R	T(35) = 3.93	0,0106
	Calcarine L		VN	Occipital	Occipital Inf L	T(35) = 5.74	0,0001
				Cuneus L	Occipital Inf R	T(35) = 3.32	0,0428
	Lateral (L)	Occipital Mid L	SN	ACC	Supp Motor Area L	T(35) = 3.86	0,0066
				AInsula (L)	Insula L	T(35) = 3.75	0,0066
			SMN	Lateral ?	Supp Motor Area R	T(35) = 4.03	0,0066
			VN	Medial	Calcarine L	T(35) = 3.77	0,0066
					Cuneus L	T(35) = 3.93	0,0066
					Cuneus R	T(35) = 3.06	0,0324
					Lingual L	T(35) = 3.41	0,0145
	Occipital	Occipital Inf L	VN	Medial	Cuneus L	T(35) = 4.95	0,0004
					Cuneus R	T(35) = 3.95	0,0044
					Lingual L	T(35) = 4.84	0,0004
					Lingual R	T(35) = 3.82	0,0053
SN	SMG (R)	SupraMarginal R	LN	pSTG (L)	Temporal Mid L	T(35) = 2.97	0,0328
					Temporal Sup L	T(35) = 3.85	0,0131
			SMN	Lateral (L)	Postcentral L	T(35) = 3.05	0,0323
					Rolandic Oper L	T(35) = 3.39	0,0212
					Precentral L	T(35) = 3.60	0,0148
				Lateral (R)	Postcentral R	T(35) = 3.04	0,0323
	ACC	Supp Motor Area L			Precentral R	T(35) = 4.03	0,0131
				Superior	Paracentral Lob L	T(35) = 3.01	0,0323
			VN	Medial	Lingual R	T(35) = 3.32	0,0212
			VN	Lateral (L)	Occipital Mid L	T(35) = 3.86	0,0287

			DMN	LP (R)	Occipital Mid R	T(35) = 3.41	0,0346
			SMN	Superior	Paracentral Lob L	T(35) = 3.40	0,0346
LN	pSTG (R)	Temporal Sup R	SMN	Lateral (R)	Precentral R	T(35) = 3.57	0,013
			DAN	IPS (R)	Parietal Sup R	T(35) = 3.75	0,0098
			SN	SMG (R)	SupraMarginal R	T(35) = 3.75	0,0098
				Ainsula (R)	Frontal Inf Oper R	T(35) = 3.12	0,0366
			FPN	LPFC (R)	Frontal Mid R	T(35) = 4.03	0,0087
				PPC (R)	Parietal Inf R	T(35) = 4.87	0,0015
DMN	PCC	Precuneus R	FPN	LPFC (R)	Frontal Mid R	T(35) = 3.91	0,0183
				LPFC (L)	Frontal Mid L	T(35) = 3.77	0,0183
DAN	IPS	Parietal Sup R	SN	ACC	Supp Motor Area L	T(35) = 3.14	0,0316
			SMN	Lateral (L)	Precentral L	T(35) = 2.88	0,0456
					Rolandic Oper L	T(35) = 3.37	0,0227
				Lateral (R)	Rolandic Oper R	T(35) = 3.60	0,0201
			VN	Medial	Lingual L	T(35) = 2.93	0,0456
			LN	pSTG (L)	Temporal Sup L	T(35) = 3.12	0,0316
FPN	PPC (R)	Parietal Inf R	SMN	Lateral (L)	Rolandic Oper L	T(35) = 3.86	0,0094
			SN	Ainsula (R)	Insula R	T(35) = 3.34	0,0218
				ACC	Cingulum Mid R	T(35) = 3.07	0,0358
			VN	Medial	Lingual L	T(35) = 3.31	0,0218
					Lingual R	T(35) = 4.66	0,0014
			LN	pSTG (L)	Temporal Sup L	T(35) = 3.55	0,0171
SMN	Lateral (L)	Precentral L	DAN	FEF	Frontal Sup R	T(35) = 3.38	0,0454
			SN	ACC	Cingulum Ant L	T(35) = 4.23	0,0049
					Cingulum Ant R	T(35) = 4.56	0,0037
CN	Posterior	Cerebelum Crus2 L	LN	IFG (R)	Frontal Inf Orb R	T(35) = -4.09	0,0146



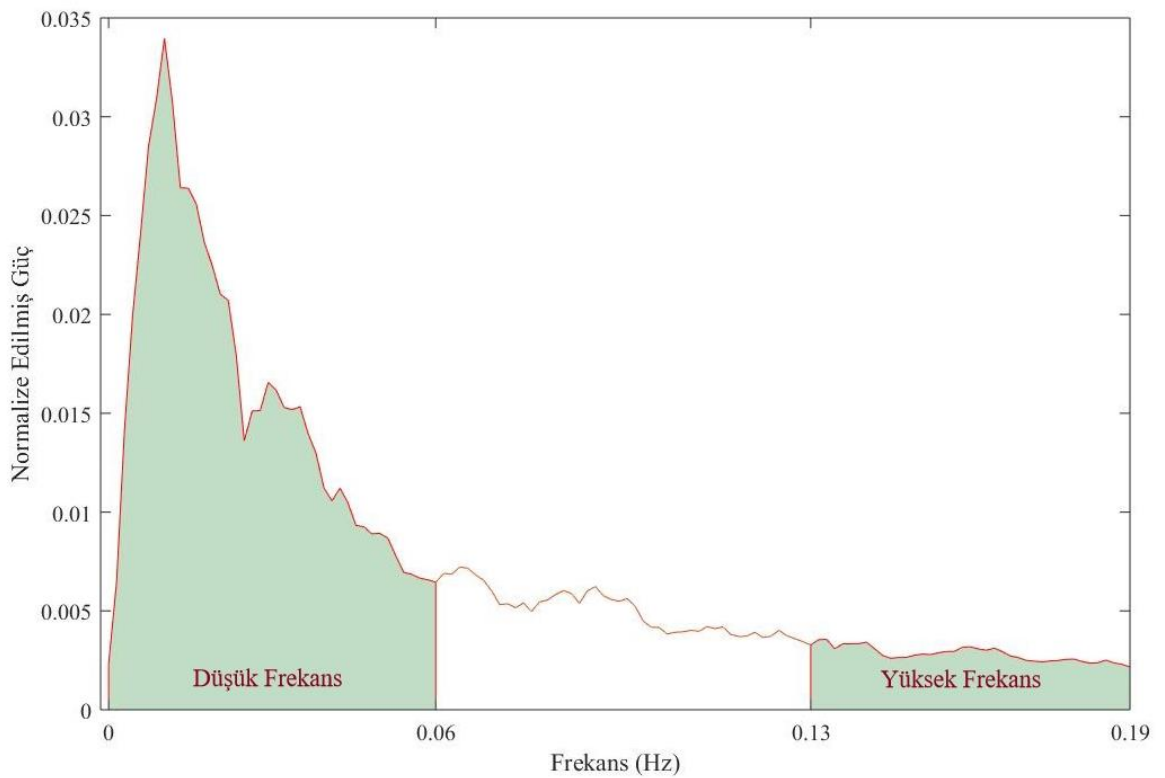
Şekil 4-6: İlaçlı Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları

4.2. Veriye Dayalı Parsellerin Belirlenmesine Yönelik Bulgular

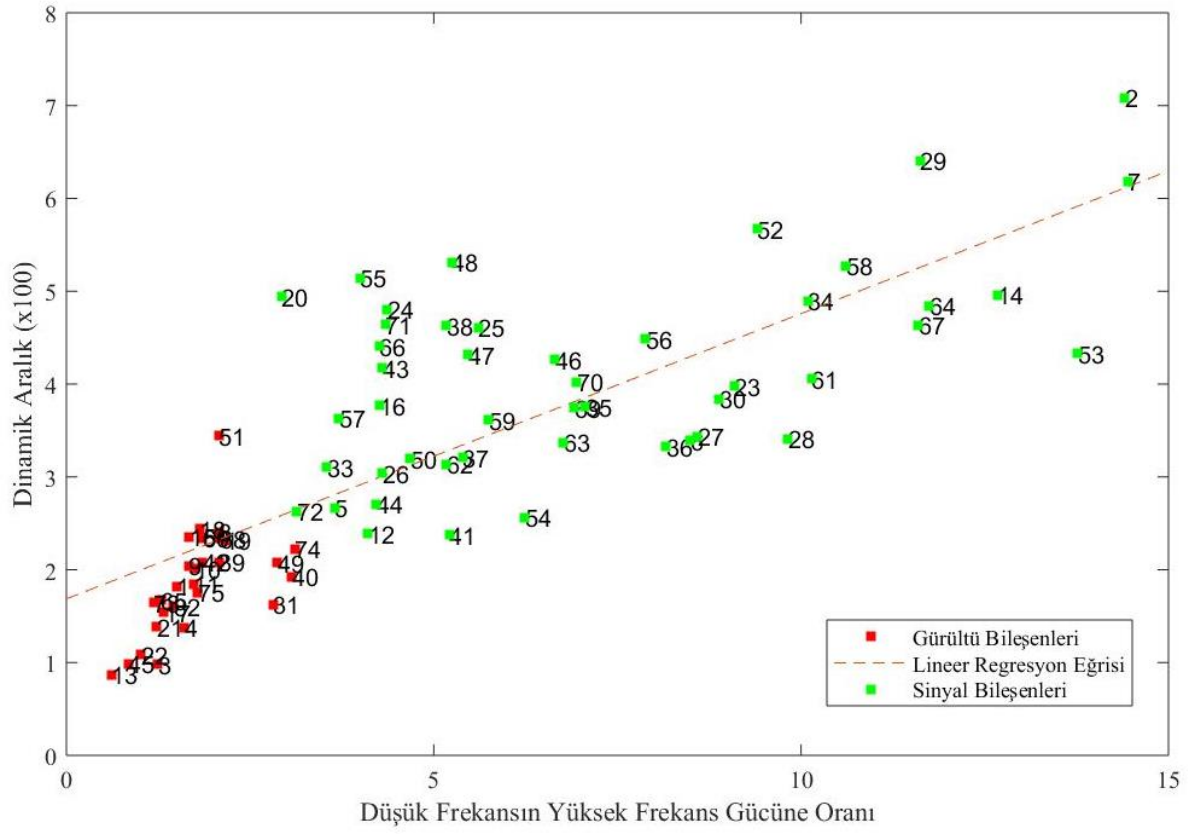
MATLAB tabanlı GIFT programında 67 dinlenim durumu fMRG verisi ile gerçekleştirilen bağımsız bileşen analizi sonucunda 75 adet bileşen elde edilmiştir. Bileşenlerin spasyal konumlarına ve zaman serilerine göre görsel olarak incelenmesine ek olarak güç spektrumları üzerinden hesaplanan parametreler değerlendirilerek gürültü karakteri taşıyan bileşenlerin tespiti yapılmıştır. Görsel olarak tespit edilen gürültü bileşenleri ile belirlenen spektral metrikler arasında ilişki gözlenmiştir. (Şekil 4-8; Şekil 4-9)

Bunlara ek olarak bileşenlerin zaman serilerinin birbirlerine olan korelasyonları kullanılarak oluşturulan dendrogramda da gürültü ve sinyal bileşenlerinin gruplaştığı görülmektedir. (Şekil 4-7)

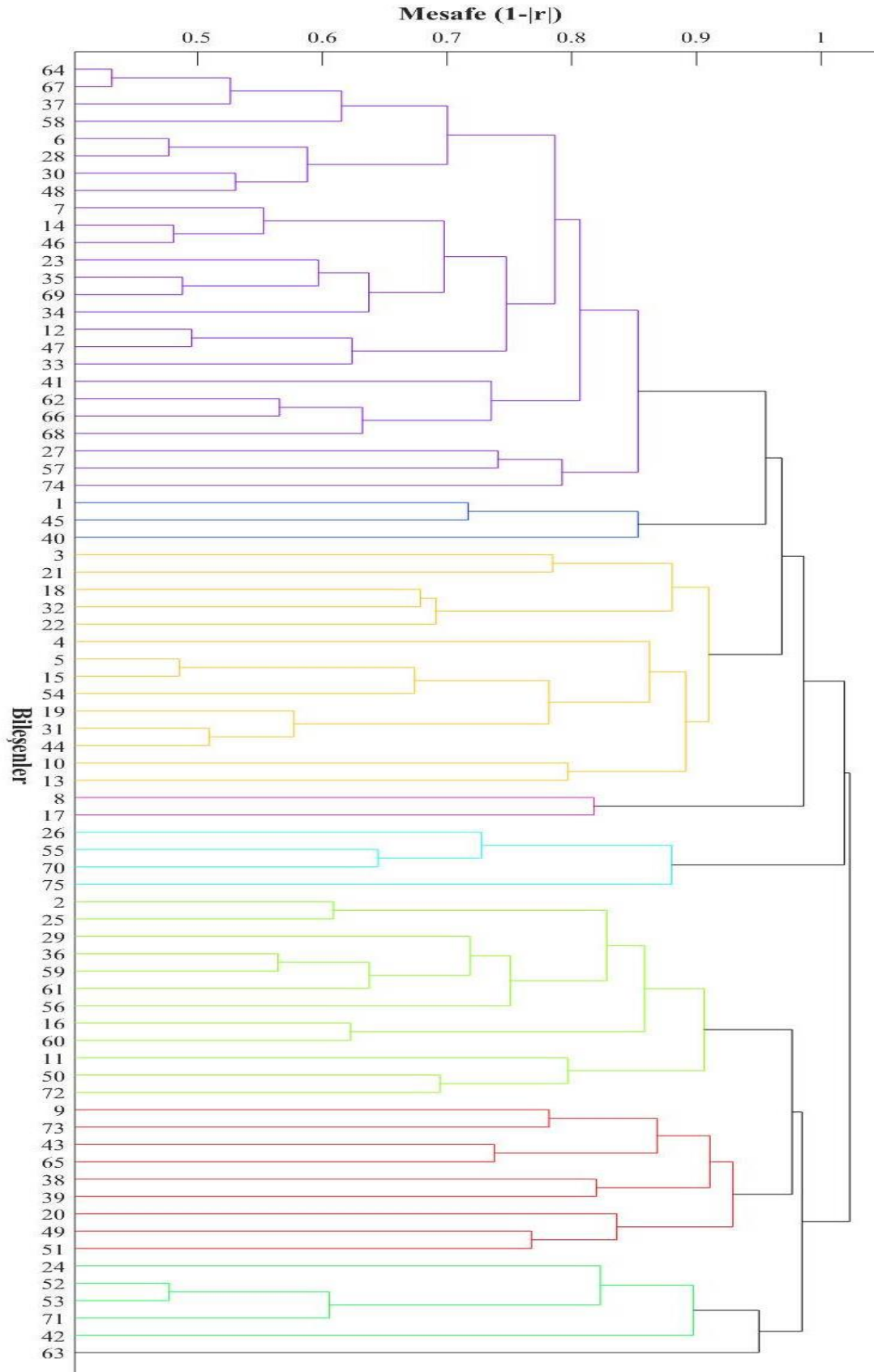
Mevcut sonuçları bir araya toplayacak olursak, elde edilen 75 bileşenin 47 adedi sinyal bileşeni olarak; 28 tanesi ise gürültü bileşeni olarak tespit edilmiştir. Belirlenen sinyal bileşenlerinin dinlenim durumu ağ haritaları ile karşılaştırılması işlemi sonucunda ise, son adım olan, bağlantısallık analizlerinde kullanılmak üzere 34 adet bileşen belirlenmiştir.



Şekil 4-7: Sinyal-Gürültü bileşeni ayrımında spektral özellikler temel alınarak yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen frekans oranları ve dinamik aralık



Şekil 4-8: Frekans oranları ve Dinamik aralık değerleri kullanılarak oluşturulan saçılım grafiği



Şekil 4-9: Bileşenlerin zaman serileri kullanılarak yapılan korelasyon hesabından elde edilen dendrogram.

4.3. Veriye Dayalı Parsellere Yönelik Bağlantısallık Sonuçları

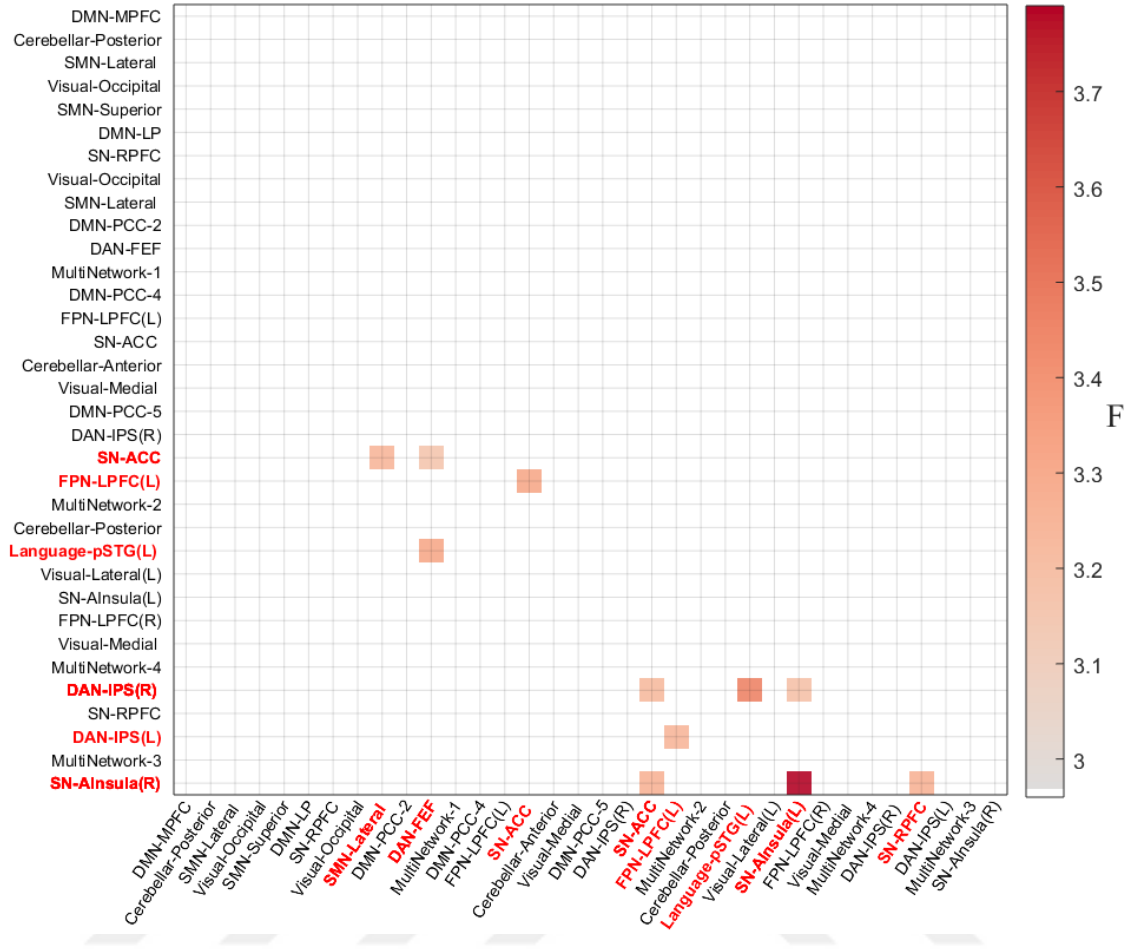
Fonksiyonel parselasyonlar arası yapılan ROI temelli bağlantısallık analizlerinde 34 adet ROI kullanılmıştır. Kullanılan ROI'lerin her biri 8 adet DDA'nın 32 alt alanı ile spasyal olarak çakışma derecelerine göre eşleştirilmiştir. Bu eşleştirme sonucu bazı ROI'lerin birden fazla DDA ile çakıştığı tespit edilmiştir. Bu çakışmaların sonucu olarak 4 adet MultiNetwork bileşen oluşmuştur, Tablo 4-4. Yapılan analizler sonucunda ilaçsız hasta grubu ile kontrol grubu, ilaçlı hasta ile ilaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiler saptanmıştır. Anlamlılık düzeyi yanlış bulgu oranı analiz seviyesinde düzeltilmiş (p-FDR) gruplar arası yapılan karşılaştırmalardan istatistiksel olarak anlamlılık gösterenler sonraki bölümlerde raporlanmıştır.

Tablo 4-4: Fonksiyonel parselasyon sonucu ortaya çıkan MultiNetwork bileşenlerinin içerdiği DDA alt bileşenleri.

	Alt-Bileşenler		
MultiNetwork-1	VN - Lateral (R)	DMN - LP (R)	
MultiNetwork-2	LN - IFG (L)	LN - pSTG (L)	SN - SMG (L)
MultiNetwork-3	LN - IFG (R)	LN - pSTG (R)	SN - SMG (R)
MultiNetwork-4	FPN - PPC (R)	LN - pSTG	SN - SMG (R)

4.3.2. İlaçsız Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

Hasta grubunun ilaç kesimi sonrasındaki çekimleri ile kontrol grubu arasındaki dinlenme durumu bağlantısallıkları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlere göre ilaçsız hasta grubu ile kontrol grubu arasında ilaçsız hastalarda bağlantısallıkta anlamlı derecede bir artış saptanmıştır, $p\text{-FDR} < 0.05$. SN, DAN, FPN ve LN DDA'larının diğer DDA'lar ile ilişkisi saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel ağların ayrıntıları Tablo 4-5'de gösterilmiştir.

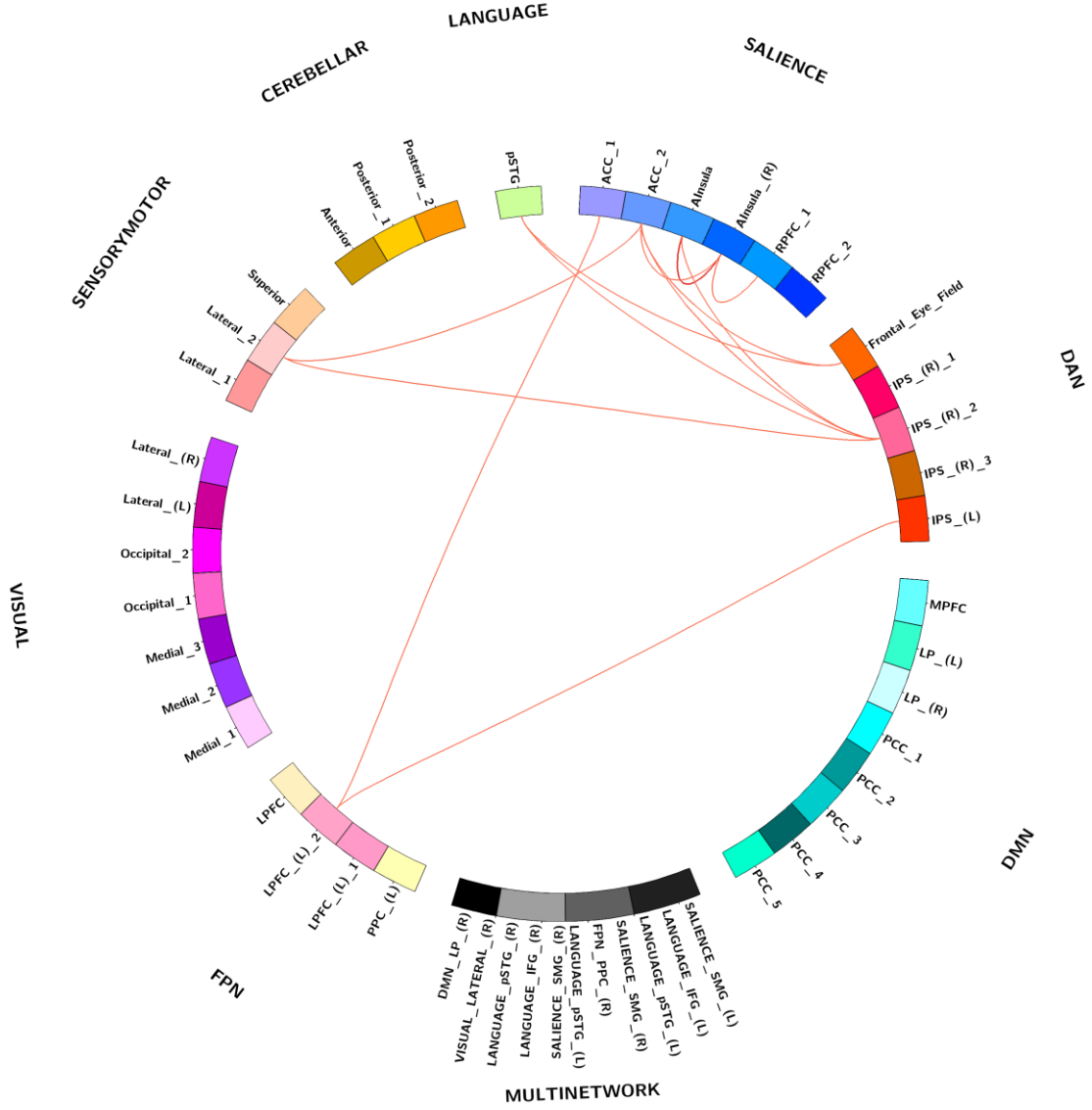


Şekil 4-10: İlaçsız hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-5: İlaçsız hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.

Network	Alt-Alan	Network	Alt-Alan	İstatistik	p-FDR
SN	Ainsula (R)	SN	RPFC	T(35) = 3.26	0.0272
			AInsula	T(35) = 3.79	0.0189
			ACC	T(35) = 3.26	0.0269
	ACC	SMN	Lateral	T(35) = 3.24	0.0269
		DAN	IPS (R)	T(35) = 3.23	0.0269
DAN	IPS (R)		FEF	T(35) = 3.16	0.0269
		LN	pSTG	T(35) = 3.46	0.0332
		SN	AInsula	T(35) = 3.19	0.0332
FPN	LPFC (L)	SMN	Lateral	T(35) = 2.96	0.0457
		SN	ACC	T(35) = 3.31	0.0433
		DAN	IPS (L)	T(35) = 3.24	0.0433

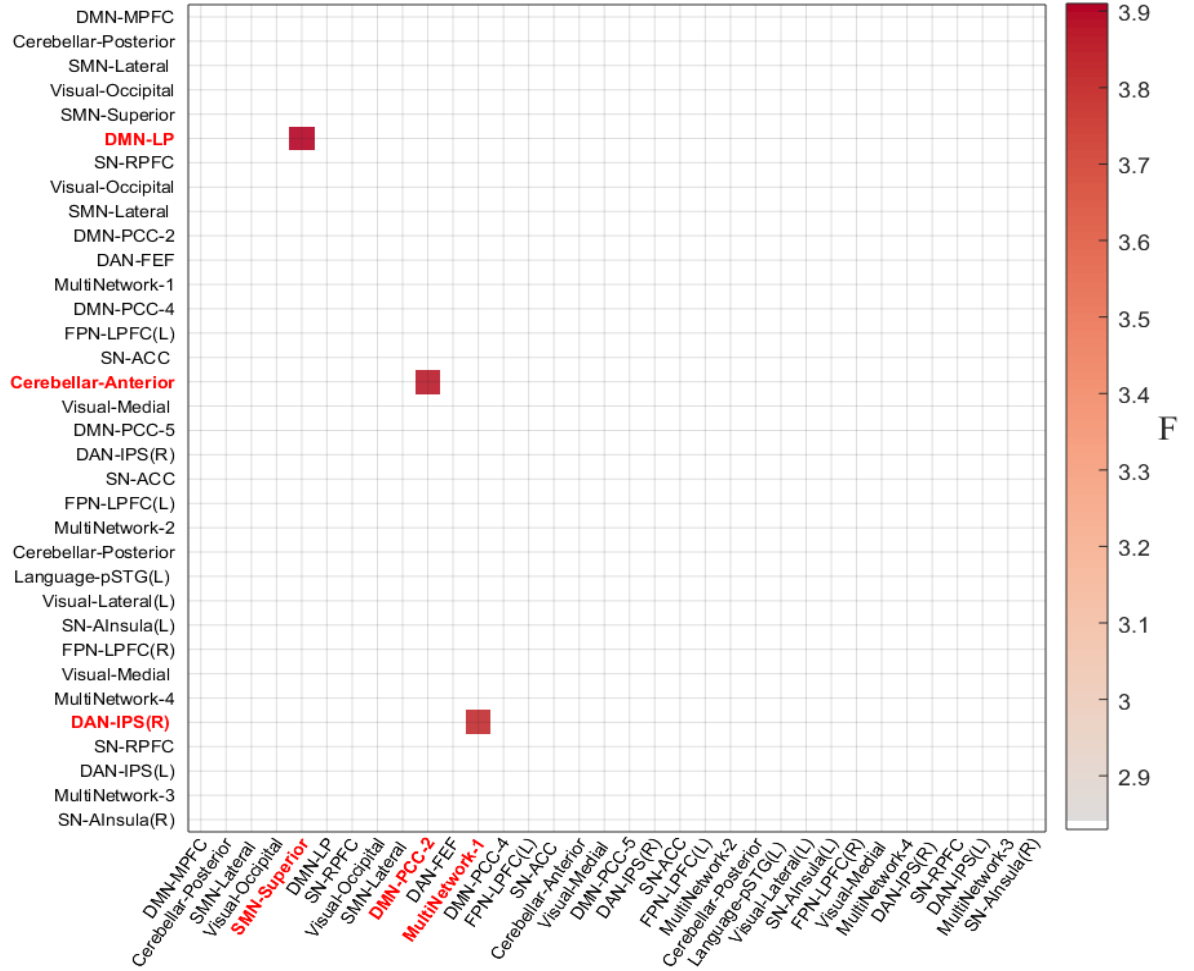
LN	pSTG	DAN	FEF	T(35) = 3.31	0.0355
----	------	-----	-----	--------------	--------



Şekil 4-11: İlaçsız Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları

4.3.3. İlaçsız Hasta Grubu ve İlaçlı Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

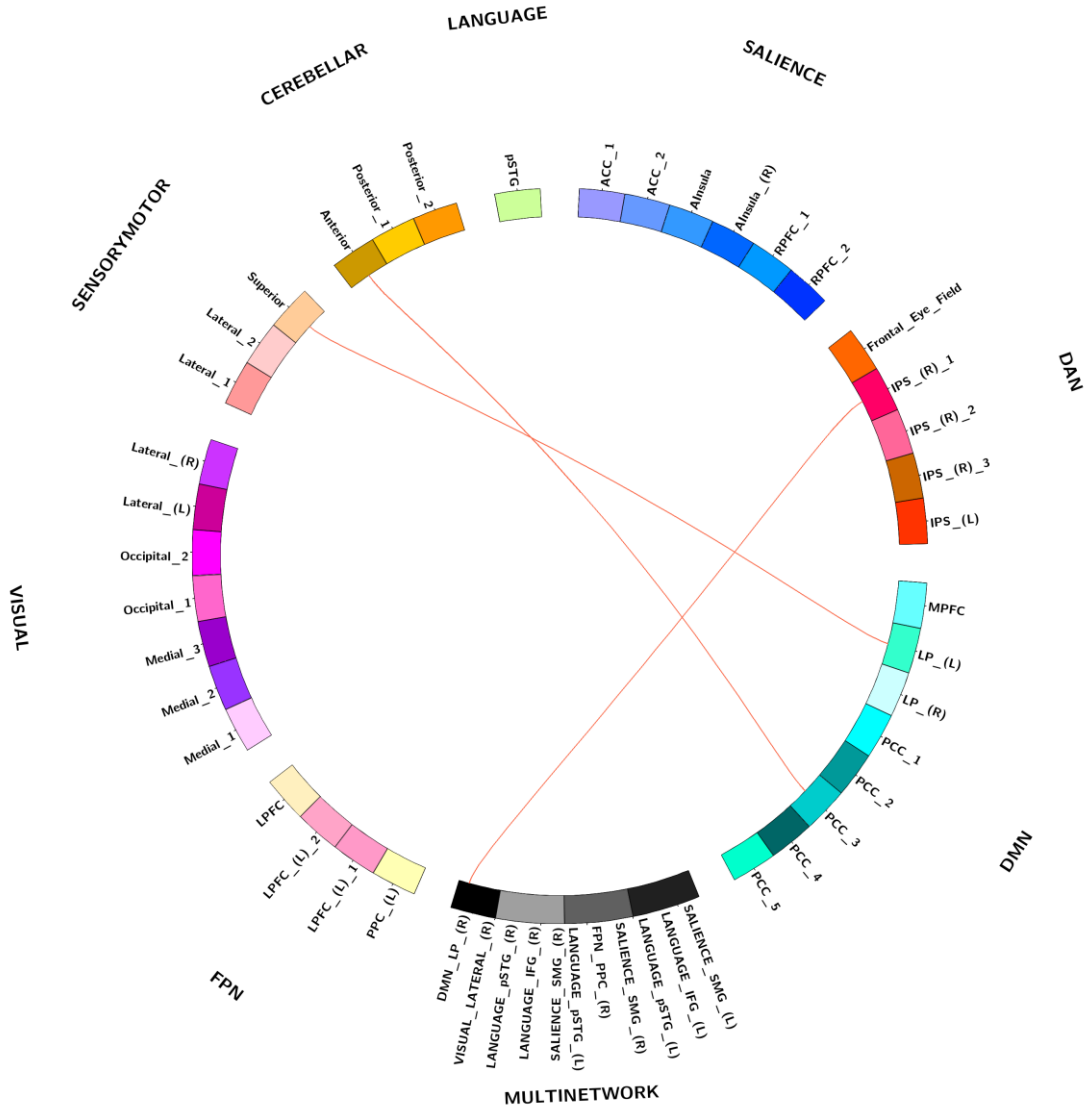
Hasta grubunun ilaç alımı öncesi ve sonrasında yapılan fMRG çekimlerinin arasındaki bağlantısallık farkları incelenmiştir. Elde edilen bulgular ilaç sonrası hasta grubunda ilaç almamış haline oranla fonksiyonel parsellerindeki bağlantısallıklarda artış göstermektedir, $p\text{-FDR} < 0,05$ (Tablo 4-6). DMN ile SMN ve CN DDA'ları arasında ilaç sonrası grupta artmış bağlantısallık gözlenmektedir, (sırasıyla; $T(19) = 3.91$, $p = 0.0308$; $T(19) = 3.87$, $p = 0.0342$). Bunlara ek olarak DAN ile MultiNetwork-1 arasında da ilaç sonrası hasta grubunda bağlantısallık artışı mevcuttur, $T(19) = 3.83$, $p = 0.0374$.



Şekil 4-12: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-6: İlaçsız hasta grubu ve ilaçlı hasta grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.

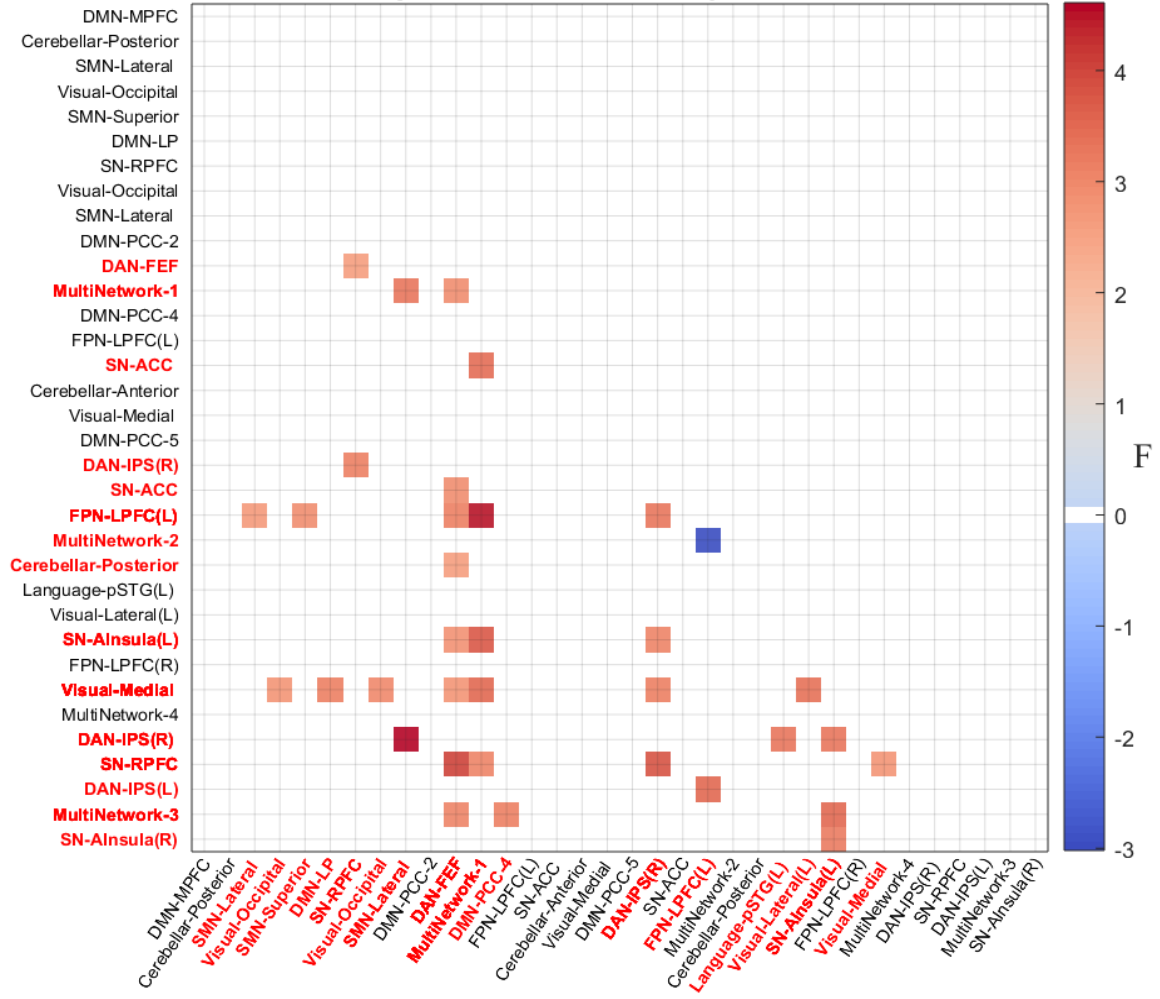
Network	Alt-Alan	Network	Alt-Alan	İstatistik	p-FDR
DMN	LP (L)	SMN	Superior	T(19) = 3.91	0.0308
	PCC	CN	Anterior	T(19) = 3.87	0.0342
DAN	IPS (R)	MultiNetwork-1	DMN-LP (R) VN-Lateral (R)	T(19) = 3.83	0.0374



Şekil 4-13: İlaçlı Hasta Grubu ve İlaçsız Hasta Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

4.3.4. İlaçlı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arası Bağlantısallık Bulguları

İlaç alımı sonrası hasta grubu ve kontrol grubu arası bağlantısallık farkları incelenmiştir. Yapılan istatistiki işlemler sonucunda; kontrol grubu ile ilaçlı hastalar karşılaştırmasında MultiNetwork-2 ile FPN arasındaki bağlantısallıkta ilaçlı hasta grubunda istatistiki anlamda belirgin bir azalma saptanmıştır, $T(35) = -3.02$, $p = 0.0308$. Bunun dışında istatistiki olarak belirgin olan diğer bütün sonuçlarda ilaçlı hasta grubunda artmış bir bağlantısallık görülmektedir, $p\text{-FDR} < 0,05$. Elde edilen bulguların ayrıntıları Tablo 4-7’de gösterilmektedir.

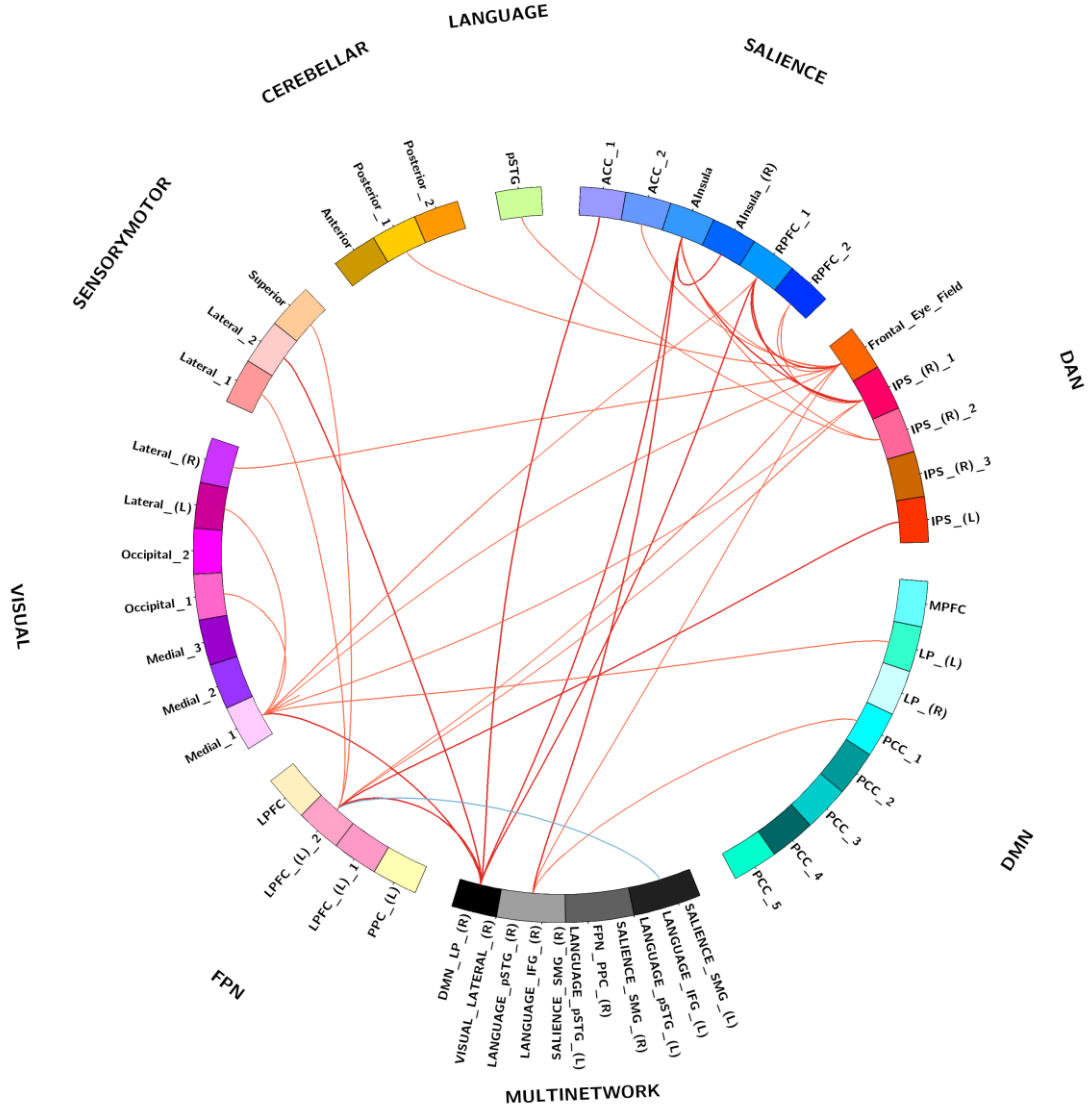


Şekil 4-14: İlaçlı hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren anatomik beyin parsellerinin F değerleri.

Tablo 4-7: İlaçlı hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bağlantısallık gösteren fonksiyonel beyin parselleri.

Network	Alt-Alan	Network	Alt-Alan	İstatistik	p-FDR
DAN	IPS (R)	SMN	Lateral	T(35) = 4.61	0.0017
		LN	pSTG	T(35) = 3.28	0.0257
		FPN	LPFC (L)	T(35) = 3.30	0.0276
		SN	RPFC	T(35) = 3.14	0.0276
		FPN	LPFC (L)	T(35) = 3.17	0.0400
	FEF	SN- SMG (R)			
		MultiNetwork-3	LN - pSTG (R)	T(35) = 3.07	0.0400
			LN - IFG (R)		
		VN	Lateral (R)	T(35) = 2.94	0.0400
		SN	ACC	T(35) = 2.92	0.0400

			AInsula	T(35) = 2.82	0.0425
			RPFC	T(35) = 2.63	0.0477
		VN	Medial	T(35) = 2.77	0.0425
		CN	Posterior	T(35) = 2.62	0.0477
SN	RPFC	DAN	FEF	T(35) = 4.02	0.0081
	AInsula		IPS (R)	T(35) = 3.84	0.0081
		MultiNetwork-3	SN- SMG (R)		
			LN - pSTG (R)	T(35) = 3.50	0.0210
			LN - IFG (R)		
		DAN	IPS (R)	T(35) = 3.31	0.0222
				T(35) = 3.06	0.0276
		SN	AInsula (R)	T(35) = 3.23	0.0222
VN	Medial	VN	Lateral (L)	T(35) = 3.37	0.0297
		DMN	LP (L)	T(35) = 3.14	0.0297
		DAN	IPS (R)	T(35) = 3.12	0.0297
		VN	Occipital	T(35) = 3.00	0.0326
				T(35) = 2.76	0.0391
		SN	RPFC	T(35) = 2.75	0.0391
MultiNetwork-3	SN- SMG (R)				
	LN - pSTG (R)	DMN	PCC	T(35) = 3.14	0.0459
	LN - IFG (R)				
MultiNetwork-1	VN- Lateral (R)	FPN	LPFC (L)	T(35) = 4.50	0.0024
	DMN- LP (R)	SN	AInsula	T(35) = 3.73	0.0111
			ACC	T(35) = 3.44	0.0127
			RPFC	T(35) = 3.05	0.0237
		VN	Medial	T(35) = 3.48	0.0127
		SMN	Lateral	T(35) = 3.26	0.0164
FPN	LPFC (L)	DAN	IPS (L)	T(35) = 3.55	0.0185
		SMN	Superior	T(35) = 2.92	0.0335
			Lateral	T(35) = 2.71	0.0493
			SN- SMG (L)		
		MultiNetwork-2	LN - pSTG (L)	T(35) = -3.02	0.0308
			LN IFG (L)		



Şekil 4-15: İlaçlı Hasta Grubu ve Kontroller Arası Bağlantısallık Bulguları

5. TARTIŞMA

Beyin görüntüleme araştırmaları yapılırken beynin hangi kriterlere göre ayrıştırılacağı mühim bir sorudur. Zira bu tercih, yapılan araştırmadaki bulgulara bakış açısına yön vermektedir. Güncel literatürde beyin parselasyonuna yönelik, farklı yaklaşımları temel alan pek çok çalışma mevcuttur. Beynin anatomik sınırları veya sitoarkitektonisi esas alınarak yapılan parselasyon şemalarının yanı sıra beyin, işlevsel özellikleri göz önünde bulundurularak ya da birden çok kriterin birlikte esas alınması yoluyla da parsellenebilmektedir. Fakat bu parselasyon şekillerinin kliniğe yansımada ve tanıya katkısında aynı seviyede gelişmeler gözlemlenmemektedir. Bunun sonucunda parselasyona dair seçilmesi gereken yol ile alakalı bir konsensüs bulunmamaktadır. Buradan hareketle çalışmamızda fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarının parselasyon yöntemine ne kadar bağımlı olduğu, alternatif parselasyon yöntemleri kullanılarak DEHB'li bireyler özelinde araştırılmış ve yorumlanmıştır.

Mevcut çalışma bağlamında DEHB'li bireylerde ilacın fonksiyonel bağlantısallığa etkisi ve DEHB klinik grubunun sağlıklı bireylerle gösterdiği farklılıklar incelenmiştir. Bu inceleme yapılırken; hem anatomik sınırları temel alarak (örn; girus) oluşturulmuş AAL beyin atlası hem de fonksiyonel ünitelerin ayrıştırılması yoluyla elde edilen beyin parselleri kullanılmıştır. Buradan hareketle parselasyon çeşidinin fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarındaki yerinin klinik bağlamda ele alınması hedeflenmiştir.

5.1. Parselasyon Yöntemlerinin Uygulanabilirlik Açısından Karşılaştırması

Mevcut çalışmada fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kullanılan düğümlerin belirlenmesinde benimsenen parselasyon tekniklerinin bulgular ve uygulama bakımından bir karşılaştırılması DEHB örnekleminde yapılmıştır. Çalışmamızda yapılan düğüm temelli bağlantısallık analizlerinde, atlası dayalı ve veriye dayalı olmak üzere iki adet parselasyon metodu kullanılmıştır. Atlası dayalı düğümler olarak AAL atlası kullanılmıştır. Veriye dayalı düğümler için ise elimizdeki veriye uygulanan ICA sonucunda elde edilen fonksiyonel üniteler düğüm olarak kullanılmıştır. Bu iki parselasyon tekniğini karşılaştırmadan evvel parsellerin beyindeki dağılımını spasyal olarak daha denk bir düzleme çekebilmek adına CONN yazılımı içinde tanımlı olan HCP fonksiyonel verilerinden elde edilen DDA şablonu referans

alınarak parseller gruplandırılmıştır. Bu bağlamda, AAL atlası içinden DDA şablonu ile yüksek ihtimalle örtüşen parseller analizlerde kullanılmak üzere seçilmiş; ayrıca ICA sonucunda elde edilen bileşenler yine aynı şablonla spasyal olarak örtüşmesi göz önünde bulundurularak gruplanmıştır. Başka bir ifade ile, çalışmamızda yapısal ve fonksiyonel parselasyonun ortak çizgide buluşturması adına AAL ve ICA bileşenleri DDA temelli bir biçimde ayıklanarak gruplandırılmıştır. Kullandığımız anatomik atlas içerisinde tanımlı parsellerin 62 adedi DDA'lar ile spasyal olarak %10'dan fazla örtüşmektedir. Ayrıca bu parsellerin %35'i birden fazla DDA'yı içinde barındırmaktadır. Veriye dayalı ICA yöntemi ile elde edilen 75 bağımsız bileşenin 34 adedi DDA'lar ile örtüşmekte ve bunların %12'si birden fazla DDA'yı içermektedir. Bu bulgular veriye dayalı yöntemin DDA'ları yapısal parsellere göre daha iyi ifade ettiği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca kullanılan parselasyon yöntemlerinin, DDA'ların temsili bağlamında birbirinden farklılaştığını da ortaya koymaktadır. Bu noktada parselasyon tekniklerinin birebir örtüşen sonuçlar üretmeyeceği öngörülebilir. Beyni anatomik sınırlarına göre ayıran atlaslarda asosiyasyon bölgelerine dair bir ayırım yapmanın mümkün olmaması yukarıda bahsedilen DDA parsel örtüşme probleminin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Buradan hareketle işlevsel bağlantısallığın araştırıldığı çalışmalarda bu tarz atlasların kullanımındaki zorluğun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Uygulanabilirlik ve kolaylık açısından bu iki parselasyon tekniği ele alındığında, atlasla dayalı düğümlerin kullanılmasının daha pratik olduğu söylenebilir. Zira daha önceden ayrıştırılmış olan ortak şablondaki parseller ekstra bir işleme tabi tutulmaksızın analizlerde kullanılabilmektedirler. Veriye dayalı yöntemde ise bulunan komponentlerin DDA'lar ile eşleştirilmesi için ara aşamalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, yüksek sayıda bileşene ayrılan fMRG verisi sinyal ve gürültü bileşenleri olarak ayrıştırılmıştır. Bu işlem yapılırken bileşenlerin spektral ve spasyal özelliklerinin yanı sıra uzman incelemesi de gerçekleştirilmiştir. Spektral ve spasyal özellikleri, doğrudan sınıflandırma için kullanılmak yerine uzman incelemesine yardımcı olacak şekilde kullanılmıştır. Bu yaklaşımın temel nedeni tek başına hiçbir yöntemin sınıflandırma için yeterli olmayışının yanında altın standart olarak uzman görüşünün kullanılması gerektiği ile ilgili literatür bilgisidir (Griffanti ve ark., 2017). Bu çalışmada elde edilmiş bağımsız bileşenlerin tek başına spasyal özellikleri kullanıldığında yapılan sınıflandırma işleminin, altın standart kabul edilen uzman görüşüne karşın %82 doğru sonuç verdiği

görülmektedir. Benzer şekilde spektral özellikler tek başına komponent sınıflandırılmasında kullanıldığında ise başarımlar %97 seviyesindedir. Bu bilgiler ışığında ortaya çıkan sonuç, her iki yöntemin tek başına yeterli seviyede olmasa da yüksek bilgi içerdiği için sınıflandırma işlemine yardımcı olarak kullanılabileceği şeklindedir.

Özellikle bileşenlerin spasyal özellikleri baz alınarak sınıflandırılması için yapılan hesaplamalarda beyindeki ak madde, beyin omurilik sıvısı gibi aktivasyon beklenmeyen bölgelere dair bilgileri dışlayan bir yöntem kullanılmamaktadır. Bu bağlamda elde edilen sonuçlar sadece korelasyon hesabı ile elde edildiği için sınıflandırma performansını artıracak açılımların yapılması mümkündür. Örneğin Sochat ve ark. (2014); bileşenlerin spasyal, temporal ve güç spektrumlarına dair bilgileri ile lojistik regresyon hesaplamaları yapmak suretiyle gürültü bileşenlerini yüksek isabetlilik oranı ile otomatik biçimde tespit eden bir uygulama geliştirerek başarımları artırmaya çalışmışlardır. Öte yandan küçük örneklem hacmi ya da veri setinde olabilecek alışagelmedik özellikler bileşenlerin manuel incelenmesini gerekli kılmaktadır. Fakat tamamıyla manuel bir inceleme hem çok zaman tüketmekte hem de konu ile alakalı uzmanlık gerektirmektedir. Mevcut çalışmada bu hesaplamalar ile ciddi manada zaman alıcı olan ve uzmanlık gerektiren manuel incelemeye bir destek ve dayanak noktası oluşturulmuştur. Literatürde altın standart olarak bileşenlerin bir uzman tarafından incelenmesi tavsiye edilse de bileşenlerin spasyal olarak haritalanması, zaman serileri ve güç spektrumlarına yönelik hesaplamaların bileşenlerin sınıflandırılması işleminde uzmanlara büyük bir kolaylık sağladığı ve sonuçlar bakımından da uzman görüşü ile paralellik gösterdiği söylenebilir. Kullanılan metot ne olursa olsun bileşenlerin spasyal ve spektral yardımcı bilgileri eşliğinde, uzmanlar tarafından gözle incelenmesi gerektiği bizim de bu çalışma bağlamında ulaştığımız bir sonuçtur.

Ortak bir şablonun kullanılması literatürde tespit edilmiş bulgularla çalışma sonuçlarını karşılaştırma açısından avantaj sağlamaktadır. Atlası dayalı belirlenen düğümler ile yapılmış bir çalışmanın yinelenebilir özellikte olması da önem taşıyan bir durumdur. Zira veriye dayalı belirlenen düğümlerde birebir aynı lokasyonlarda ve büyüklükte olan düğümlerin belirlenmesi mümkün olmamaktadır. Bu noktada karşılaşılabilecek en büyük problemlerden biri, normalizasyonu etkileyen atrofi veya gelişimsel varyasyonları bulunan hasta popülasyonlarında ortak şablon kullanılmasının

bulguların yorumlanmasında büyük bir zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple bu tür hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalarda sonuçların ortak bir düzlemde ele alınması ve literatür ile karşılaştırma yapılma konusu problem teşkil eder. Veriye dayalı düğümler ise mevcut örneklemde elde edilen verinin çeşitli yaklaşımların benimsenerek ayrıştırılması yoluyla oluşturulmaktadır. Mevcut çalışmada yukarıda da belirtildiği üzere düğümler ICA kullanılarak belirlenmiştir. ICA ile spasyal olarak birbirinden bağımsız parseller ve zamansal olarak ise korelasyon gösteren voksellerden oluşan fonksiyonel üniteler ayrıştırılmaktadır. Bu ayrıştırma sırasında beynin kaç fonksiyonel üniteye bölüneceği konusu yapılan çekimin uzunluğu ve kalitesine göre değişkenlik göstermektedir. Buradan hareketle yapılan her çalışmada ve çekimde elde edilecek olan fonksiyonel parsellerin tam manasıyla bir özdeşlik göstermemesi durumu söz konusudur. Bu noktada, elde edilen ağ haritalarının genel hasta profili yerine araştırmanın örnekleme hassas olma riski göz önünde bulundurulması gereken en büyük problemdir. Bu dezavantajın örneklem havuzu artırılarak giderilebileceği söylenebilir. Çalışmamızda, bulunan ağ haritalarının daha ortak bir düzlem olan DDA şablonuna göre gruplanması yoluyla bu problemin de üstesinden gelinmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak; düğüm temelli fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kullanılan, veriye dayalı ve atlası dayalı, parselasyon teknikleri bulgular ve uygulanabilirlik açısından karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. Çalışmamızda anatomik atlas ve veriden elde edilen fonksiyonel üniteler DDA şablonuna göre gruplanarak denk bir düzleme çekilmeye çalışılmış ve açıklanmıştır. Bu çalışmada iki parselasyon tekniğinin DDA'lar ile örtüşme, parselasyonun uygulanabilirliği ve pratikliği, parsellerin veri setini temsili bakımından değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuç olarak, veriye dayalı yöntemin DDA'lar ile örtüşme bakımından ve veri setini temsil bakımından daha iyi sonuç vereceği beklentisi oluşmaktadır. Bu beklentiyi test etmek amacıyla DEHB özelinde veriye ve atlası dayalı parseller kullanılarak yapılan fonksiyonel bağlantısallık analizi sonuçları değerlendirilmiş ve parselasyon farkının elde edilen sonuçlara yansımaları araştırılmıştır.

5.2. Parselasyon Yöntemleri ile Tespit Edilen Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri

Yapılan ilaçlı hasta – kontrol, ilaçsız hasta – kontrol ve ilaçlı hasta – ilaçsız hasta karşılaştırmalarında hem gruplar arası değişimler hem de ilacın bu değişimlere etkisi veriye ve atlası dayalı parseller kullanılarak incelenmiştir.

Literatürdeki işlevsel sorulara bağlantısallık hesaplamaları kullanılarak yanıt arayan çalışmalarda, anatomik parsellerin görece az tercih edildiği görülmektedir. Bunun temel sebebi işlevsel parsellere sahip şablonların yaygın kullanımı ve bu şablonların bulguların yorumlanmasına sağladığı kolaylıktır. Ayrıca, anatomik parsellerin içsel bağlantısallık ağlarının birden fazlasına katılma ihtimali veya birden fazla işleve katılması da söz konusudur. Fakat anatomik parsellerin işlevsel sorunların yansımaları olan bağlantısallık değişimlerinin tespit edilmesinde kullanımının mümkün olduğuna dair farklı klinik gruplar ile yapılan araştırmalar literatürde mevcuttur (Ferreira ve ark., 2016; Liu ve ark., 2015; Göttlich ve ark., 2014; Yahata ve ark., 2016; Wolf ve ark., 2011). Düğüm temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi araştırmalarında düğümler arası bağlantısallıkların belirlenmesinde korelasyon hesaplarının yanı sıra ağ modellemesi ve grafik teorisi de kullanılmaktadır. Mevcut çalışma sonucu elde edilen bulgular ile geçmiş literatür bilgisinin bir karşılaştırması yapılmak istendiğinde, DEHB örnekleminde genelde çalışmaların voksel temelli bağlantısallık analizleri kullanılarak yapıldığı görülmektedir (Tian ve ark., 2006; Castellanos ve ark., 2008; Castellanos, 2009). Buna ek olarak, DEHB örnekleminde yapılan düğüm temelli bağlantısallık analizlerinde çoğunlukla düğümler arası bağlantısallıkların grafik teorisi ya da ağ modellemeleri kullanılarak açıklandığı görülmektedir (Fair ve ark., 2013; Fransson ve Marrelec, 2008). Mevcut çalışma ile eşdeğer olarak; DEHB örnekleminde düğümlerin belirlenmesinde AAL atlasının kullanıldığı ve bağlantısallıkların korelasyon hesabı ile belirlendiği bir fonksiyonel bağlantısallık araştırmasına rastlanmamıştır. Literatürdeki çalışmalar metodolojik olarak farklı yaklaşımlar içermektedir. Bu durumun mevcut çalışmamızın bulguları yorumlanırken literatür tartışmasında sınırlılık oluşturduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anatomik parsellerin birden fazla ağı dahil olmadığını varsaymanın yapılan ileri analizlerin geçerliliğini zayıflatacak bir kabul olduğu söylenebilir. Başka bir ifade ile bir anatomik bölgenin fonksiyonel bağlamda ayrışan bölgeleri içerebilme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle fonksiyonel bağlantısallığın araştırıldığı bir

konseptte kullanılacak düğümlerin fonksiyonel olarak ayrılmış olması son derece makuldür. Fonksiyonel parsellerin belirlenmesinde kullandığımız yöntem olan ICA, hasta ve kontrol gruplarımız için ortak ağ haritalarının çıkarılmasında kullanılmıştır. Gruplar arası farklar ve ilacın etkisi, veriye dayalı parsellerin belirlenip kullanılmasıyla yapılan düğüm temelli bağlantısallık analizleri ile incelenmiştir. Literatürde erişkin DEHB hastaları ile yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olmasının yanı sıra karıştırıcı etkenler sebebiyle elde edilmiş olan bulgulardaki tutarsızlıkların varlığı göz önünde bulundurulması gereken bir konudur.

DEHB semptomları heterojen olduğu için semptomların oluşum sebepleri ve bunların beyindeki karşılıkları tam olarak bilinmemektedir. Hastalık bağlamında beyinde oluşan değişimler yapısal ve fonksiyonel birçok metot kullanılarak incelenmektedir (bk. Friedman ve Rapoport, 2015). Öncelikle hastalık bağlamında fronto-striatal, fronto-parietal ve fronto-serebellar bağlantılarda oluşan değişimlerin etkisinin stimulan ilacın etki mekanizması ile de bağlantılı olarak araştırıldığı belirtilmelidir. Buna ek olarak DEHB'nin büyük ölçekli nöral sistemler bağlamında ele alınması ile hastalığın kaynağıyla alakalı değişimler göstereceği düşünülen ve araştırılan bölgeler mevcuttur. Tahmin edileceği gibi dikkatin modüle edildiği bölgeler ve ağlar DEHB semptomlarının karakteristik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda yapılan çalışmalarda odak noktası olmuştur. Ayrıca ağlar arası ilişkilerde oluşan değişimler de başka bir araştırma konusu olmuştur. Bu bağlamda DEHB'nin işlevsel ağlar arasındaki ortogonalitede oluşan bir disfonksiyon sonucu oluştuğuna dair özellikle Olağan Durum Ağı ve Dikkat Ağlarını (SN, FPN, DAN) hedef olarak alan çalışmalar mevcuttur (Hoekzema ve ark., 2013; Bush, 2011). Bunların yanı sıra dikkat ağları arasında ve yine bu ağların içinde oluşan bağlantısallık farklılıklarının da tespit edildiği görülmektedir.

Sidlauskaite ve ark. (2016), yaptığı çalışmada DEHB hastaları ve kontroller arasında dikkat ağları arasında anormal bağlantısallık değişimleri tespit etmiştir. Araştırmalarında DEHB grubunun kontrollere göre Dorsal Dikkat Ağına ağ içi bağlantısallıklarda artış saptamışlardır. Buna ek olarak da Dikkat Çekerlik Ağı ve Fronto Parietal Ağı arasında DEHB grubunda yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir. Bu bağlamda dikkat ağları ele alınmış ve bu ağlar içinde ve birbirleri ile olan bağlantısallıklarda kontrollere oranla DEHB hastalarında değişikliklere rastlamışlardır. McCarthy ve ark. (2013), yaptığı çalışmada ise benzer şekilde erişkin ve daha önce ilaç

tedavisi görmemiş DEHB hastaları ve kontroller arasındaki dinlenme durumu ağ bağlantısallıkları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ise DEHB grubunda dikkat ağları içindeki bağlantısallıklarda belirgin azalmaya karşın Afektif, Olağan Durum ve Fronto Parietal ağlarında kendileri içinde yüksek bağlantısallık gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada Afektif Ağ olarak adlandırılan ağ içerisinde Anterior Singulat Korteks (ACC), İnsula gibi beyin bölgeleri dahil edilmiş ve temel olarak motivasyonel bir uyarana karşı dikkatin yöneltmesi ele alınmıştır. DEHB ve kontroller arasında düşük frekans dalgalanmaları kullanılarak dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık değişimlerinin araştırıldığı çalışmada ise DEHB grubunda dorsal ACC ile Talamus, İnsula, Serebellum ve bilateral dorsal ACC'nin belirgin bağlantısallık gösterdiği bildirilmiştir (Tian ve ark., 2006). Bunlara ek olarak Castellanos ve ark. (2008), yaptığı araştırmada ACC ile Olağan Durum Ağı'nın etkileşimleri ele alınmıştır. Erişkin DEHB grubu ile kontrollerin karşılaştırılması sonucunda ACC ile Precuneus-Posterior Singulat Korteks bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta düşüş saptanmıştır. Bu bağlamda DEHB özelinde oluşan disfonksiyonların bu bölgelerde oluşan anormallikler sebebiyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir. DEHB'de Görsel ağa, özellikle medial oksipital kortekse, yönelik araştırmalar ve saptanan anormallikler mevcuttur. Yapılan yapısal çalışmalarda beyin volümünde azalma saptanırken görev temelli fMRG çalışmalarında ise erişkinlerde çalışma belleği ve inhibisyon görevlerinde vizüel kortekste aktivasyon artışı saptanmıştır (Ahrendts ve ark., 2011; Schneider ve ark., 2010; Castellanos ve Proal, 2012).

İlacın etkisine yönelik çalışmalarda dinlenme durumunda yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışma belleği, inhibisyon, zaman ayırma yapma görevleri ile yapılan çalışmaların toplandığı bir meta-analizde metilfenidatin inferior frontal korteks-insula aktivasyonunu artırdığına dair bulgular sunulmuştur (Rubia ve ark., 2014).

İlaç kullanımı öncesinde DEHB ve kontrol grubu karşılaştırmasında, veriye dayalı parseller kullanılarak yapılan bağlantısallık hesaplamalarında Dikkat Çekerlik Ağı ile kendi düğümleri arasında, Fronto Parietal Ağ, Dorsal Dikkat Ağı ve Sensori Motor Ağ arasında DEHB lehine yüksek bağlantısallık bulunmuştur. Aynı gruplarda atlas dayalı parseller kullanıldığında benzer şekilde olan bağlantısallıklar, Dikkat Çekerlik Ağı ile kendi alt düğümleri arasında ve Sensori Motor Ağ arasında DEHB lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra atlas dayalı parselayon

ile yapılan karşılaştırmada veriye dayalı parsellere ek olarak Dikkat Çekerlik Ağı ve Dil Ağı arasında DEHB grubunun lehine bağlantısallık artışı tespit edilmiştir.

DEHB grubunda ilaç öncesi ve ilaç sonrası karşılaştırmasında atlasa dayalı parsellerde Dikkat Çekerlik Ağının kendi düğümleri arasında ilaç kullanımı sonrasında bağlantısallığın düşük olduğu tespit edilirken veriye dayalı parseller ile yapılan analizlerde Dikkat Çekerlik Ağına dair bir bulgu bulunamamıştır.

Dikkat Çekerlik Ağı bağlamında iki parselasyon yöntemi karşılaştırıldığında veriye dayalı parselasyon yönteminin atlasa dayalı parsellere göre ağ içi bağlantısallık farklarını daha iyi ortaya koyduğu söylenebilir.

İlaç kullanımı öncesinde DEHB grubu ve kontrol grubunun fonksiyonel bağlantısallık analizi karşılaştırmalarında veriye dayalı parsellerde Fronto Parietal Ağ'ın Dikkat Çekerlik Ağı ve Dorsal Dikkat ağı ile DEHB grubu lehine yüksek bağlantısallık gösterdiği görülmektedir. Atlasa dayalı parsellerde ise bilateral Fronto Parietal Ağ ile Dil Ağı arasında yine DEHB grubu lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir.

İlacın etkisine dair yapılan DEHB grubunda ilaç öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda ise yalnızca atlasa dayalı parsellerde Fronto Parietal Ağ ile Sensori Motor Ağ arasında ilaç kullanımı sonrasında yüksek bağlantısallık bulunmuştur.

Daha önceden verilmiş literatür bilgileri ile saptanan bağlantısallık değişimleri bir arada düşünüldüğünde, veriye dayalı parseller ile yapılan bağlantısallık analizlerinin literatürde belirtilen Dikkat Çekerlik Ağı Fronto Parietal Ağ ilişkisini destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Aynı zamanda literatürde belirtilen ACC'nin Dikkat Çekerlik Ağı içindeki düğümlerle DEHB grubunda yüksek bağlantısallık göstermesi de veriye dayalı parseller ile elde edilen bir bulgudur.

Lateral Prefrontal Korteks'in (LPFK) vijilans, seçici ve bölünmüş dikkat, planlama, çalışma belleği ve yürütücü kontrol gibi beyin fonksiyonlarını desteklediğinin düşünülmesi (Posner ve Petersen, 1990) sebebiyle DEHB bağlamında bu bölgenin anatomik ve fonksiyonel olarak incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise ilaçlı hasta ve kontrollerde LPFK'nin Dikkat Çekerlik ve Dorsal Dikkat Ağı ile DEHB grubunda yüksek bağlantısallık gösterdiği görülürken ilaçlı hasta ve kontrol karşılaştırmasında Dikkat Çekerlik Ağı ile DEHB grubunda düşük bağlantısallık göstermesi dikkat çeken bir bulgudur.

İlaç kullanımı öncesinde DEHB ve kontrol grubu karşılaştırmasında, veriye dayalı parseller kullanılarak Dorsal Dikkat Ağı ile Dil Ağı, Dikkat Çekerlik Ağı ve Sensori Motor Ağ arasında DEHB lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir. Atlasa dayalı parseller kullanıldığında ise veriye dayalı yöntemlere benzer şekilde Dorsal Dikkat Ağı ile Dil Ağı ve Sensori Motor Ağı arasında DEHB grubu lehine yüksek bağlantısallık bulunmuştur.

DEHB grubu içinde ilacın etkisinin incelenmesi adına yapılan ilaç öncesi ve sonrası karşılaştırmasında yalnızca veriye dayalı parsellerden Dorsal Dikkat Ağı ile Olağan Durum Ağı-Görsel Ağ bölgelerini içerisinde bulunduran bileşen (bkz. MultiNetwork-1, Tablo 5-1) arasında ilaç sonrasında yüksek bağlantısallık bulunmuştur. Atlasa dayalı parseller ile yapılan analiz sonucunda belirgin bir sonuca ulaşılmamıştır.

Dorsal Dikkat Ağı bağlamında iki parselasyon tekniği karşılaştırılacak olursa, her iki teknikte de ağın diğer ağlar ile bağlantısallık farklarını göstermede eşdeğer olduğu söylenebilir. Fakat ilacın etkisi incelendiğinde veriye dayalı parsellerin atlasa dayalı parsellere göre farkları daha iyi ortaya koyduğu görülmektedir.

Olağan Durum Ağı özelinde yapılan düğüm temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi karşılaştırmasında her iki parselasyon yönetmenin de sağlıklı kontroller ve ilacın etkisinde olmayan DEHB grubu arasında belirgin bağlantısallık farkları tespit edemediği görülmüştür.

İlacın etkisi araştırıldığında ise DEHB ilaç öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında veriye dayalı parseller kullanıldığında Olağan Durum Ağı ile Serebellar Ağ ve Sensori Motor Ağ arasında ilaç sonrası dönem lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir. Atlasa dayalı parseller ile bir karşılaştırma yapıldığında yine benzer biçimde Olağan Durum Ağı ve Serebellar Ağ arasında ilaç sonrası dönemin lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir.

Bu bağlamda Olağan Durum Ağı iki parselasyon metodu bakımından ele alınırsa bulgular açısından oldukça benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Genel manada fronto-serebellar bağlantıların tespit edildiği görülmektedir.

Oksipital korteks dikkati sürdürmek ve alakasız uyaranlara karşı dikkati modüle etmek için Dorsal Dikkat Ağı ile etkileşim halindedir. Bu bağlamda, konu ile alakası olmayan uyaranları göz ardı etmeye karşı problem yaşamanın DEHB'nin önemli

semptomlarından olduğu düşünüldüğünde Görsel Ağ'a ait grup farklılıkları bu çalışma bağlamında önem taşımaktadır.

İlaç almadan önce DEHB grubu ve kontroller arasında yapılan fonksiyonel bağlantısallık karşılaştırmalarında veriye dayalı parseller kullanıldığında Görsel Ağ'a dayalı belirgin bir bağlantısallık değişimine rastlanılmamıştır. Fakat atlası dayalı parseller kullanıldığında Görsel Ağın kendi içindeki bilateral düğümler ile bilateral Sensori Motor Ağ ile DEHB lehine yüksek bağlantısallık gösterdiği görülmektedir.

İlacın etkisi incelendiğinde ise DEHB grubu ilaç öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında yine benzer biçimde veriye dayalı parseller kullanıldığında Görsel Ağ'a dair belirgin bir bağlantısallık bulgusuna rastlanılmamıştır. Fakat atlası dayalı parseller ile Görsel Ağ ve Serebellar Ağ arasında ilaç alımı sonrası lehine yüksek bağlantısallık tespit edilmiştir.

Kontrol ve ilaç alımı sonrasındaki DEHB grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda atlası dayalı parseller kullanıldığında Görsel Ağın bilateral olarak kendi düğümleri arasında DEHB lehine yüksek bağlantısallık gösteren bulgularında artış olduğu gözlenmektedir. Buna ek olarak Görsel Ağın; Dorsal Dikkat Ağı, Dil Ağı, Dikkat Çekerlik Ağı, Fronto Parietal Ağ ve Sensori Motor Ağ ile olan bağlantısallıklarının DEHB grubu lehine yüksek olduğu görülmektedir. Veriye dayalı düğümler kullanıldığında ise benzer biçimde Görsel Ağın kendi düğümleri arasında, Dorsal Dikkat Ağı, Dikkat Çekerlik Ağı, Sensori Motor Ağ ve Olağan Durum Ağı ile DEHB grubu lehine yüksek bağlantısallık gösterdiği tespit edilmiştir.

Görsel Ağ bağlamında iki parselasyon yöntemi bulgular açısından değerlendirildiğinde atlası dayalı parsellerin ağ içi ve ağlar arasındaki bağlantısallık farklarını ortaya koymada daha başarılı olduğu görülmektedir. Veriye dayalı parsellerden belirginlik gösteren bağlantısallık değişimlerinin atlası dayalı belirgin bulgular ile tutarlılık gösterdiği görülmektedir.

Dinlenim durumunda DEHB grubu ve kontroller arasında fonksiyonel bağlantısallık araştırmalarında Görsel Ağ değişimleri birincil hedef olarak alınmamaktadır. Fakat bizim yaptığımız çalışmada elde edilen bulgularda ilaç sonrası DEHB ve kontrol gruplarında Görsel Ağ'a ait parseller kendi içlerindeki parseller ve dikkat ağları arasında ilaçsız kontrol karşılaştırmalarına oranla DEHB grubunda yüksek bağlantısallıklarda artış saptanmıştır. İleriki araştırmalara yön vermesi bakımından

önem taşıdığı düşünülen, ilacın etkisine yönelik bilgi veren bu bulgular baskın olarak atlasa dayalı parseller ile yapılan bağlantısallık analizlerinden elde edilmiştir.

Sonuç olarak; nörogörüntülemeye belirgin bulgu vermesini beklediğimiz bir hasta grubu olan DEHB özelinde, düğüm temelli bağlantısallık analizlerinin veriye ya da atlasa dayalı parselasyon yöntemleri ile yapılmasının pek çok boyutta karşılaştırması yapılmıştır. Ayrıca parselasyon metotlarının uygulanabilirlik ve elde edilen bulgular açısından bir fark oluşturup oluşturmadığı irdelenmiştir. Bu bağlamda farklı parselasyon metotlarından elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, atlasa dayalı parseller ile yapılan karşılaştırmaların çok zengin grup farklılıklarını ortaya koyduğu, veriye dayalı parsellerin ise belirli ağlar ile sınırlı kaldığı görülmektedir. Buradan hareketle atlasa dayalı parseller ile yapılan analiz sonucunda daha fazla sayıda ağ içeren ve ağlar arası bağlantısallığın baskın olduğu bir tablo ile karşılaşılmaktadır. Veriye dayalı parseller ile yapılan bağlantısallık analiz sonuçlarında ise daha kompakt bir bağlantısallık tablosu görülmektedir. Ağlar özelinde yapılan değerlendirmeler sonucunda; dikkat ağlarında, veriye dayalı parsellerin ağ içi bağlantısallık farklarını, atlasa dayalı parsellerin ise ağlar arası bağlantısallık farklarını ön plana çıkardığı gösterilmiştir. Veriye dayalı parsellerin belirlenmesi sırasında kullanılan ICA metodu, benzer yanıt üreten beyin alanlarını grupladığı için dinlenim durumu ağları içerisinde farklı yanıt üreten alt bölgelerin oluşmasını sağlamaktadır. Ağ içi bağlantısallık değişimine olan hassasiyeti bu açıdan ele alınabilmektedir. Atlasa dayalı parsellerde ise bazı parsellerin pek çok bölge ile bağlantısallık farkı gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum yeterince modellenemeyen sistematik gürültü kaynaklarının yapısal parseller içerisinde temsil edilme riskini akla getirmektedir. Sonuç olarak anatomik atlasa dayalı parsellerin gürültüye daha duyarlı olması sebebiyle elde edilen bulguların daha dikkatli değerlendirilmesi gerekirken; veriye dayalı parseller oluşturulurken izlenen yol haritası fonksiyonel açıdan daha kompakt ve ağ içi bağlantısallık değişimlerini önceleyen bir tablo oluşturmaktadır.

5.3. Kısıtlılıklar

Çalışmada ICA sonucunda elde edilen veriye dayalı parsellerin ve AAL atlasından alınan atlasa dayalı parsellerin kapladıkları alanların ve adetlerinin eşit olamamaları kantitatif farklar oluşturmaktadırlar. Fakat çalışmada parsellerin ortak bir DDA şablonuna göre isimlendirilmesi yoluyla büyük ağlar üzerinden tartışma yapılarak

bu problemin üstesinden gelinmesi amaçlanmıştır. Bu noktada alternatif yaklaşımlar kullanılarak çalışmanın bu kısıtlılığı giderilebilir.

Çalışmada kullanılan atlasa dayalı parsellerin belirlenmesinde AAL atlası kullanılmıştır. Farklı bir atlas seçiminin de mümkün olduğu göz ardı edilmemelidir. Buna ek olarak karşılaştırmada parsellerin gruplandırılmasında kullanılan DDA şablonunun daha zengin bir tartışma yapılmasını sağlayabilecek bir biçimi de kullanılabildi.

Ayrıca çalışma bağlamında yapılan karşılaştırmada DEHB verisi kullanılmıştır. Farklı hasta grupları ve veri setleri üzerinden yapılacak karşılaştırmalar ile elde edilen bulguların geçerlilik, güvenilirliği test edilmelidir.

Günümüzde sadece anatomik sınırlara dayalı ya da sadece veriye dayalı parseller yerine multimodel yöntemler kullanılarak oluşturulan parselasyon haritalarına yönelik çalışmalar sürmektedir (Glasser ve ark., 2017; Thomas Yeo ve ark. 2011; Thirion, Varoquaux, Dohmatob ve Poline, 2014; Diez ve ark., 2015; Craddock ve ark.; 2012; Eickhoff, Thirion, Varoquaux ve Bzdok, 2015). Bu sayede beynin işlevsel ve yapısal özellikleri birleştirilerek oluşturulan haritalar ile bulguların belirginliğini ve güvenilirliğini artıracak analizlerin yapılması literatürde açılım sağlamaktadır. Bu bağlamda oluşturulan parsellerde ICA metodunun tercih edilmediği görülmektedir. Fakat büyük ölçekli nöral ağların gruplandırılmasındaki başarısı göz önünde tutulduğunda ICA'nın parselasyona yardımcı bir araç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma sonucunda elde edilen bağlantısallık bulguları nöral ağ modellemesi için kullanılabılır ve nöral ağ modellemesine hangi yöntemin daha uygun veri ürettiği tespit edilebilir. Ayrıca multimodel parselasyon haritaları kullanılarak parselasyon yöntemlerinin karşılaştırmasında çeşitliliğe gidilebilir. Sonuç olarak mevcut çalışmanın; elde edilen bulguların parselasyon çeşidine ne denli bağımlı olduğunun ortaya konulması açısından literatürdeki eksikliği tamamlayan ve yapılacak çalışmalara yön gösteren bir nitelikte olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

Abikoff, H. (2009). ADHD Psychosocial Treatments. *Journal of Attention Disorders*, 13(3), 207-210.

Abou-Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., ve Kiviniemi, V. (2010). The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping*, 31(8), 1207-1216.

Ahrendts, J., Rüsç, N., Wilke, M., Philipsen, A., Eickhoff, S. B., Glauche, V., ve ark. (2011). VN cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(4), 260-270.

Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., ve ark. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 2.

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised DSM IV Tanı Ölçütleri*. Çev. E. Köroğlu. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

An, L., Cao, X., Cao, Q., Sun, L., Yang, L., Zou, Q., ve Katya, R. (2013). Methylphenidate Normalizes Resting-State Brain Dysfunction in Boys With Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1287.

Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K., ve Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of abnormal child psychology*, 29(6), 541-556.

Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., ve Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of abnormal psychology*, 111(2), 279.

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., ve Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 360(1457), 1001-1013.

Berger, H. (1929). Über des Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87, 527–580

Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*, 57(11), 1215-1220.

Biederman, J., Petty, C., Fried, R., Fontanella, J., Doyle, A. E., Seidman, L. J., ve Faraone, S. V. (2006). Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1730-1738.

Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M. ve Cox, R.W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state: A functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.*, 11, 80-93.

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M. ve Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.*, 34, 537-541.

Biswal, B.B., Van Kylen, J. ve Hyde, J.S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.*, 10 (4-5), 165-170.

Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., ve Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychological medicine*, 35(8), 1097-1108.

Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues*. Barth.

Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 69(12), 1160-1167.

Castellanos, F. X., ve Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 17-26.

Castellanos, F. X., Kelly, C., ve Milham, M. P. (2009). The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting—state functional connectivity, and intrasubject variability. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(10), 665-672.

Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., ve ark. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 63(3), 332-337.

Cole, D. M., Smith, S. M., ve Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 8.

Collins, D. L., Holmes, C., Peters, T., and Evans, A. (1995). Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum. Brain Mapp.* 3, 190–208.

Correa, N., Adali, T., Li, Y. O., ve Calhoun, V. D. (2005, March). Comparison of blind source separation algorithms for FMRI using a new Matlab toolbox: GIFT. In *Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2005. Proceedings.(ICASSP'05). IEEE International Conference on* (Vol. 5, pp. v-401). IEEE.

Craddock, R. C., James, G. A., Holtzheimer, P. E., Hu, X. P., ve Mayberg, H. S. (2012). A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering. *Human Brain Mapping*, 33(8), 1914–1928. <https://doi.org/10.1002/hbm.21333>

Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E., ve Rubia, K. (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48(2), 194-215.

Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M. ve ark. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 (37), 13848-13853.

De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M. ve Smith, S.M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain, *NeuroImage*, 29 (4), 1359-1367.

de Reus, M. A., ve Van den Heuvel, M. P. (2013). The parcellation-based connectome: limitations and extensions. *Neuroimage*, 80, 397-404.

Deco G, Corbetta M (2011) The dynamical balance of the brain at rest. *Neuroscientist* 17, 107–123.

Deco, G., Jirsa, V., & Friston, K. J. (2012). The dynamical and structural basis of brain activity. *Principles of brain dynamics: Global state interactions*, 1.

Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., ve Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), e145–e157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>

Dervent Özbek, S. (2015). *Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Olan Erişkinlerde Beynin Dinlenme Durumu İçsel Bağlantı Ağlarının (İBA) Eşzamanlı EEG fMRI ile Araştırılması*. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Diez, I., Bonifazi, P., Escudero, I., Mateos, B., Muñoz, M. A., Stramaglia, S., ve Cortes, J. M. (2015). A novel brain partition highlights the modular skeleton shared by structure and function. *Scientific Reports*, 5(October). <https://doi.org/10.1038/srep10532>

Dimitriadou, E., Barth, M., Windischberger, C., Hornik, K., ve Moser, E. (2004). A quantitative comparison of functional MRI cluster analysis. *Artificial intelligence in medicine*, 31(1), 57-71.

Dornas, J. V., ve Braun, J. (2018). Finer parcellation reveals detailed correlational structure of resting-state fMRI signals. *Journal of Neuroscience Methods*, 294, 15–33. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.10.020>

Eickhoff, S. B., Thirion, B., Varoquaux, G., ve Bzdok, D. (2015). Connectivity-based parcellation: Critique and implications. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4771–4792. <https://doi.org/10.1002/hbm.22933>

Fair, D., Nigg, J. T., Iyer, S., Bathula, D., Mills, K. L., Dosenbach, N. U., ve ark. (2013). Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 80.

Faraone, S. V., ve Biederman, J. (2005). What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *Journal of attention disorders*, 9(2), 384-391.

Faraone, S. V., Biederman, J., ve Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*, 36(2), 159-165.

Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. D. G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. D. G., ve ark. (2016). Aging effects on whole-brain functional connectivity in adults free of cognitive and psychiatric disorders. *Cerebral cortex*, 26(9), 3851-3865.

Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonme, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., and Dale, A. M. (2004). Anatomically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11–22.

Fornito, A., Zalesky, A., ve Bullmore, E. T. (2010). Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fMRI data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 22.

Fox M.D. ve Raichle, M.E. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700 –711.

Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C. ve Raichle M.E. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 9673– 9678.

Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human brain mapping*, 26(1), 15-29.

Fransson, P., ve Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42(3), 1178-1184.

Friedman, L. A., ve Rapoport, J. L. (2015). Brain development in ADHD. *Current opinion in neurobiology*, 30, 106-111.

Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1(1), 13-36.

Fukunaga M., ve ark. (2006) Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging* 24, 979–992.

Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Yacoub, E., Ugurbil, K., ve ark. (2017). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex, *Nature*, 536(7615), 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>.A

Gloor, P. (1969) Hans Berger on the Electroencephalogram of Man. The Fourteen Original Reports on the Human Electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supplement* 28, 1–350

Göttlich, M., Krämer, U. M., Kordon, A., Hohagen, F., ve Zurowski, B. (2014). Decreased limbic and increased fronto-parietal connectivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Human brain mapping*, 35(11), 5617-5632.

Greicius M., Krasnow B., Reiss A., Menon V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:253–258.

Griffanti, L., Douaud, G., Bijsterbosch, J., Evangelisti, S., Alfaro-Almagro, F., Glasser, M. F., Duff, E. P., Fitzgibbon, S., Westphal, R., Carone, D., Smith, S. M., ve Beckmann, C. F. (2017). Hand classification of fMRI ICA noise components. *Neuroimage*, 154, 188-205.

Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C. F., Auerbach, E. J., Douaud, G., Sexton, C. E., ve ark. (2014). ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *Neuroimage*, 95, 232-247.

Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., ve Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7), e159.

Hagmann, P., Kurant, M., Gigandet, X., Thiran, P., Wedeen, V. J., Meuli, R., ve Thiran, J. P. (2007). Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PloS one*, 2(7), e597.

Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte Fernández, V., Bosch, R., Soliva, J. C., ve ark. (2014). An independent components and functional connectivity analysis of resting state fMRI data points to neural network dysregulation in adult ADHD. *Human brain mapping*, 35(4), 1261-1272.

Kiviniemi, V., Starck, T., Remes, J., Long, X., Nikkinen, J., Haapea, M., ve ark. (2009). Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Human brain mapping*, 30(12), 3865-3886.

Konrad, K., Neufang, S., Fink, G. R., ve Herpertz-Dahlmann, B. (2007). Long-Term Effects of Methylphenidate on Neural Networks Associated With Executive Attention in Children With ADHD: Results From a Longitudinal Functional MRI Study. *Journal of the American Academy of Child ve Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1633–1641. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318157cb3b>

Krause, K.-H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., ve Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* (Vol. 285). [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01040-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01040-5)

Leopold, D. A., ve Maier, A. (2012). Ongoing physiological processes in the cerebral cortex. *Neuroimage*, 62(4), 2190-2200.

Liu, F., Guo, W., Fouche, J. P., Wang, Y., Wang, W., Ding, J., ve ark. (2015). Multivariate classification of social anxiety disorder using whole brain functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 220(1), 101-115.

Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O. ve Houde, O. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, 54, 287-298.

McCarthy, H., Skokauskas, N., Mulligan, A., Donohoe, G., Mullins, D., Kelly, J., ve ark. (2013). Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *JAMA psychiatry*, 70(12), 1329-1337.

Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121(Pt 6), 1013–1052.

Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 28(5), 597-613.

Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press.

Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., ve Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*, 43(2), 434-442.

Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., ve Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*, 164(6), 942-948.

Posner, M. I., ve Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13(1), 25-42.

Posner, M. I., ve Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New York, NY, US: Scientific American Library.

Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain connectivity*, 1(1), 3-12.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., ve Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.

Raichle, M.E. (2010). The Brain's Dark Energy. *Scientific American*, March 2010.

Raichle, M.E. ve Mintun, M.A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 449-476.

Rostain, A. L., ve Ramsay, J. R. (2006). A combined treatment approach for adults with ADHD—results of an open study of 43 patients. *Journal of attention disorders*, 10(2), 150-159.

Rubia, K., Alegria, A. A., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Brammer, M. J., ve Radua, J. (2014). Effects of stimulants on brain function in attention-

deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 616–628. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.016>

Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Brammer, M., ve Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57(7), 640–652. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.08.013>

Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A. B., Mohammad, A. M., Brammer, M., ve Taylor, E. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1575–1586. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.30>

Rubia, K., Halari, R., Mohammad, A. M., Taylor, E., ve Brammer, M. (2011). Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 70(3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.018>

Russell, V. A. (2011). Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Current protocols in neuroscience*, 54(1), 9-35.

Schneider, M. F., Krick, C. M., Retz, W., Henges, G., Retz-Junginger, P., Reith, W., ve Rösler, M. (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183(1), 75-84.

Schöpf, V., Windischberger, C., Kasess, C. H., Lanzenberger, R., ve Moser, E. (2010). Group ICA of resting-state data: a comparison. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 23(5-6), 317-325.

Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H., ve Wiersma, J. R. (2016). Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and salience network connectivity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 266(4), 349-357.

Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., ve Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211.

Sochat, V., Supekar, K., Bustillo, J., Calhoun, V., Turner, J. A., ve Rubin, D. L. (2014). A robust classifier to distinguish noise from fMRI independent components. *PloS one*, 9(4), e95493.

Spencer, T., Biederman, J., ve Wilens, T. (2000). Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9(1), 77-97.

Sripada, C. S., Kessler, D., Welsh, R., Angstadt, M., Phan, K. L., ve Scott, C. (2013). Distributed effects of methylphenidate on the network structure of the resting brain: a connectomic pattern classification analysis. *NeuroImage*, 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.016>. Distributed

Stone, J. V. (2002). Independent component analysis: an introduction. *Trends in cognitive sciences*, 6(2), 59-64.

Thapar. A., Cooper. M., (2015). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 387, 1240-1250.

Thirion, B., Varoquaux, G., Dohmatob, E., ve Poline, J. B. (2014). Which fMRI clustering gives good brain parcellations? *Frontiers in Neuroscience*, 8(8 JUL), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00167>

Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ve ark. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3), 1125-1165.

Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., ve ark. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience letters*, 400(1-2), 39-43.

Tripp, G., ve Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579-589.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273–289.

Van den Heuvel, M.P. ve Hulshoff Pol H.E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 519-534.

Van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C. ve Hulshoff Pol, H.E. (2008). Normalized group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE*, 3 (4), e2001.

Vincent J, ve ark.. (2007) Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 447, 83–87.

Wang, D., Buckner, R. L., Fox, M. D., Holt, D. J., Holmes, A. J., Stoecklein, S., ve ark. (2015). Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nature neuroscience*, 18(12), 1853.

Wender, P. H. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Psychiatric Clinics of North America*, 21(4), 761-774.

Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*, 2(3), 125-141.

Wilens, T. E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(3), S46-S53

Wilens, T. E., Biederman, J., ve Spencer, T. J. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annual review of medicine*, 53(1), 113-131.

Wilens, T. E., Biederman, J., Faraone, S. V., Martelon, M., Westerberg, D., ve Spencer, T. J. (2009). Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1557.

Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499.

Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Schmid, M., Thomann, P. A., Bientreux, S. D., ve Wolf, N. D. (2011). Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *Journal of psychiatry ve neuroscience: JPN*, 36(6), 402.

Yahata, N., Morimoto, J., Hashimoto, R., Lisi, G., Shibata, K., Kawakubo, Y., ve ark. (2016). A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nature communications*, 7, 11254.



ETİK KURUL KARARI

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



**Sayı : 599
Konu: Yard. Doç. Dr. Ali BAYRAM hk.**

Tarih : 17.04.2018

**Sayın Yard. Doç. Dr. Ali BAYRAM
Biyomedikal Mühendisliği**

İlgi : Sinirbilim Anabilim Dalının 02/04/2018 gün ve 122824 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Elif Nuran YAĞMUR' un yürüteceği 2018/553 dosya numaralı "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda İşlevsel ve Anatomik Parselasyon Temelli Beyin Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 06/04/2018 tarih ve 07 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda İşlevsel ve Anatomik Parselasyon Temelli Beyin Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması”			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard. Doç. Dr. Ali BAYRAM			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyomedikal Mühendisliği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI □

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda İşlevsel ve Anatomik Parselasyon Temelli Beyin Bağlantısallık Analizlerinin Karşılaştırılması”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:07	Tarih: 06/04/2018		
	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalında görevli Yard. Doç. Dr. Ali BAYRAM ' ın sorumluluğunda ve Elif Nuran YAĞMUR' un yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilişkisi

** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA İŞLEVSEL VE ANATOMİK PARSELASYON TEMELLİ BEYİN BAĞLANTISALLIK ANALİZLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%2	%1	%1	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	GUNAYDİN, Mucahit, TURKMEN, Suha, KARACA, Yunus, TATLI, Ozgur, YİLDİRİM, Furkan, ALTINKAYNAK AKCAN, Buket and GUNDUZ, Abdulkadir. "Akut Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Protein Karbonil Seviyesinin Tanısal Değeri", Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. Yayın	<%1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
3	GÜL, Hesna and ÇETİNKAYA ÖNCÜ, Bedriye. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etyolojisinde Çevresel Etkenler", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2018. Yayın	<%1
4	www.moxoturkiye.com İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Elif Nuran	Soyadı	YAĞMUR
Doğ.Yeri	Üsküdar	Doğ.Tar.	04.01.1994
Uyruğu	T.C	TC Kim No	43663296212
Email	elifnuranyagmur@hotmail.com	Tel	05367226588

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Medeniyet Üniversitesi	2016
Lise	İ.M.K.B. Anadolu Kız Teknik ve Meslek Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ	86	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):