

BERNİS SÜTÇÜBAŞI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DUYGU DENETİMİNDE ETKİLİ NÖRAL AĞLARIN
TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM (TMU) VE
FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME (FMRG) İLE ARAŞTIRILMASI**

BERNİS SÜTÇÜBAŞI

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

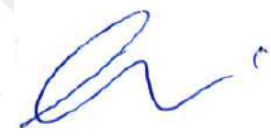
(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



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.

Bernis Sütçübaşı



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Projenin her aşamasında bilgisini, emeğini, merakını ve yorumlarını esirgemeyen, danışmanlığı ile projeyi zenginleştiren sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Özellikle manyetik uyarım protokolü konusunda oldukça önemli noktalarda destek sağlayan eş tez danışmanım Prof. Dr. A. Emre Öge'ye,

Projenin tasarlanma kısmından sonuna kadar her aşamasında oldukça önemli katkılar sağlayan ve fikirleriyle çalışmanın çok daha iyi bir hale gelmesini sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram'a, Tamer Hoca ve Ali Hoca'nın katkıları olmasa bu proje çok daha farklı ve eksik olurdu.

Her ihtiyacım olduğunda desteklerini esirgemeyen başta Kardelen Eryürek ve Çiğdem Ulaşoğlu-Yıldız olmak üzere tüm Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına,

Veri toplama aşamasında üniversitenin ve hastanenin imkanlarını kullanmamı sağlayan sayın rektörüm Prof. Dr. Nevzat Tarhan'a,

Tüm çalışma sürecindeki bilimsel katkılarından ve manevi desteklerinden ötürü değerli hocalarım Doç. Dr. Barış Metin ve Doç. Dr. Cumhuriyet Taş'a,

Yazdığı kodlara ve manevi desteğiyle hayatı kolaylaştıran sevgili bilgisayar mühendisi arkadaşım Burak Kerem Dinçer'e,

Uzun ve zahmetli veri toplama sürecinde sabırla bilime katkı sağlayan tüm katılımcılara ve yaşadığım teknik sorunları çözmemde destek olan başta MR ve TMU birimi olmak üzere tüm NPIstanbul Beyin Hastanesi çalışanlarına,

Bu zorlu ve uzun süreçte destek ve yoldaş olan sevgili arkadaşlarım Uzm. Psk. Zeynep Küçük ve Dr. Öğr. Üyesi Elif Tülay'a,

Tezin özellikle son aşamalarında kaybettiğim bitirme motivasyonu ve disiplini yeniden sağlamama yardımcı olan sevgili Ahmed Çaylı'ya,

Son olarak doktora süreci boyunca desteklerini her zaman hissettiren, çalışmak yüzünden kendilerine çok zaman ayıramıyor olmamı sorun yapmayan canım aileme ve tüm sevdiklerime en içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Duygu Düzenleme Stratejileri.....	4
2.1.1. Açık Kontrollü Duygu Düzenleme Stratejileri	4
2.1.1.1. Açık Kontrollü Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar.....	5
2.1.2. Örtük Otomatik Duygu Düzenleme Stratejileri	6
2.1.2.1. Örtük Otomatik Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar	7
2.1.3. Örtük Kontrollü Duygu Düzenleme Stratejileri.....	8
2.1.3.1. Örtük Kontrollü Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar	8
2.1.4. Açık Otomatik Duygu Düzenleme Stratejileri.....	9
2.1.4.1. Açık Otomatik Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar	9
2.2. Psikopatolojide Duyguları Düzenleme Becerileri	10
2.3. Valans Hipotezi ve Transkranyal Manyetik Uyarımın Anksiyolitik Etkisi.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Katılımcılar	13
3.2. Veri Toplama Araçları	13
3.2.1. Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri.....	14
3.2.2. Duygu Düzenleme Ölçeği.....	14
3.2.3. Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği.....	14
3.2.4. Yaklaşma-Kaçınma Görevi.....	15

3.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	17
3.2.6. Transkranyal Manyetik Uyarım	18
3.3. Prosedür	19
3.4. Veri Analizi.....	20
3.4.1. Davranışsal Verilerin Analizi.....	20
3.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi	20
3.4.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri	22
3.4.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Psikofizyolojik Etkileşim Analizi.....	23
3.4.5. Dinlenme Durumu Verilerinde Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Davranışsal Bulgular.....	26
4.1.1. Ölçek ve Envanterlere İlişkin Bulgular.....	26
4.1.2. Yaklaşma / Kaçınma Görevine İlişkin Bulgular	26
4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerine İlişkin Bulgular	30
4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizi Bulguları	30
4.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Psikofizyolojik Etkileşim Analizi Bulguları	33
4.2.3. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri Bulguları.....	42
5. TARTIŞMA	45
5.1. Yaklaşma / Kaçınma Görevi Sırasında TMU'a Bağlı Davranışsal Değişimler ve Fonksiyonel Aktivasyon Değişimleri	45
5.2. Yaklaşma / Kaçınma Görevi Sırasında TMU'a Bağlı Psikofizyolojik Etkileşim Değişimleri.....	48
5.3. TMU'a Bağlı Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri.....	52
5.4. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları	53
KAYNAKLAR	55
FORMLAR	71
ETİK KURUL KARARI	76
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	79

ÖZGEÇMİŞ	80
----------------	----



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Ölçek ve envanterlere ait tanımlayıcı istatistik bilgileri	26
Tablo 4-2: Her deney koşuluna ait tanımlayıcı istatistik bilgileri	27
Tablo 4-3: Yaklaşma/kaçınma görevinde aktif TMU koşulunda plasebo TMU koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	31
Tablo 4-4: Yaklaşma/kaçınma görevinde uyumlu bloklarda uyumsuz bloklara göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar	32
Tablo 4-5: Yaklaşma/kaçınma görevinde negatif içerikli fotoğraf koşulunda pozitif içerikli fotoğraflara koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: Deney tasarımının uzaklaşma denemesi için şematik gösterimi.....	16
Şekil 4-1: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimini gösteren ortalama tepki süreleri	28
Şekil 4-2: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansının aktif veya plasebo olmasına göre yaklaşma/kaçınma puanlarının değişimi.....	29
Şekil 4-3: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimini gösteren ortalama hatalı denemelerin yüzdesi.....	30
Şekil 4-4: Yaklaşma/kaçınma görevinde aktif TMU koşulunda plasebo TMU koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler	31
Şekil 4-5: Yaklaşma/kaçınma görevinde uyumlu bloklarda uyumsuz bloklara göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler	32
Şekil 4-6: Yaklaşma/kaçınma görevinde negatif içerikli fotoğraf koşulunda pozitif içerikli fotoğraf koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler.....	33
Şekil 4-7: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile emosyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	34
Şekil 4-8: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile emosyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	35
Şekil 4-9: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile emosyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	37
Şekil 4-10: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olması koşullarının etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri	38
Şekil 4-11: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	39
Şekil 4-12: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	40

Şekil 4-13: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri.....	41
Şekil 4-14: Aktif ve plasebo TMU uyarımı sonrası dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık açısından anlamlı fark gösteren kümeler.....	43
Şekil 4-15: Aktif ve plasebo TMU uyarımı sonrası dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık açısından anlamlı fark gösteren kümeler.....	44



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC: Anteriyor Singulat Korteks

AG: Angular Girus

AK-PK: Anteriyor Komisür-Posteriyor Komisür

BC: Bonferroni-Düzeltilmiş (Bonferroni-Corrected)

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COCx: Santral Operkular Korteks (Central Opercular Cortex)

dACC: dorsal Anteriyor Singulat Korteks

DAN: Dorsal Dikkat Ağı (Dorsal Attention Network)

DAS: Davranışsal Aktivasyon Sistemi

DİS: Davranışsal İnhibisyon Sistemi

dlPFC: dorsolateral Prefrontal Korteks

dmPFC: dorso-medyal Prefrontal Korteks

DMN: Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)

EEG: Elektroensefalogram

EMG: Elektromiyografi

FEF: Frontal Göz Alanı (Frontal Eye Field)

fMRG: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FOrb: Frontal Orbital korteks

FOV: Görüş Alanı (Field of View)

FP: Frontal Kutup (Frontal Pole)

FPN: Frontal Pariyetal Ağ (Frontal Parietal Network)

FWE: Family-Wise Error

FWHM: Yarı Yükseklikteki Tam Genişliği (Full Width at Half Maximum)

GE-EPI: Gradyan-eko Eko-planar Görüntüleme (Gradient-echo Echo-planar Imaging)

gPPI: genellenmiş Psikofizyolojik Etkileşim Analizi (generalized Psychophysiological Interaction Analysis)

HRF: Hemodinamik Tepki Fonksiyonu (Hemodynamic Response Function)

IAPS: Uluslararası Duygusal Resimler Seti

IC: İnsular Korteks
 IFG: İnferiyor Frontal Girus
 IFG oper: Inferior Frontal Girusun Operkular kısmı
 IFG tri: İnferiyor Frontal Girusun Triangular kısmı
 IPS: Intrapariyetal Sulkus
 KOSB: Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent)
 sLOC: Lateral Oksipital Korteksin superiyor kısmı
 LP: Lateral Paryetal
 LPFC: Lateral Prefrontal Korteks
 MFG: Medyal Frontal Girus
 MNI: Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
 mPFC: medyal Prefrontal Korteks
 MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
 OFC: Orbitofrontal Korteks
 OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk
 OP: Oksipital Kutup (Occipital Pole)
 PaCig: Parasingulat Girus
 PAG: Periaquduktal Gri Madde
 PCC: Posteriyor Singulat Korteks
 PFC: Prefrontal Korteks
 PPC: Posteriyor Pariyetal Korteks
 PPI: Psikofizyolojik Etkileşim Analizi (Psychophysiological Interaction Analysis)
 PreCG: Presantral Girus
 PostCG: Postsantral Girus
 PT: Planum Temporale
 ROI: İlgi Bölgesi (Region of Interest)
 RPFC: Rostral Prefrontal Korteks
 SFG: Superiyor Frontal Girus
 SMG: Supra Marginal Girus
 SMN: Duysal Motor Ağ (Sensorimotor Network)

SN: Dikkat Çekerlik Ağı (Saliience Network)

SPL: Superiyor Paryetal Lobul

SPM: İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)

SS: Standart Sapma

STG: Superiyor Temporal Girus

pSTG: Superiyor Temporal Girusun posteriyor kısmı

TE: Eko Zamanı (Time of Echo)

TFE: Turbo Field Echo

tDAU: transkranyal Doğru Akım Uyarımı

TMU: Transkranyal Manyetik Uyarım

tTMU: tekrarlayıcı türde Transkranyal Manyetik Uyarım

TR: Tekrarlama Süresi (Time of Repetition)

UNC: Düzeltilmemiş (Uncorrected)

vlPFC: ventrolateral Prefrontal Korteks

vmPFC: ventromedyal Prefrontal Korteks

VN: Görsel Ağ (Visual Network)

ÖZET

Sütçübaşı, B. (2020). Duygu Denetiminde Etkili Nöral Ağların Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU) ve Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmanın amacı, yüksek bilişsel işlevler ve duygu düzenlenmesi için önem taşıyan sağ dorsolateral prefrontal korteksin (dlPFC), transkranyal manyetik uyarımın (TMU) ile inhibe edilmesiyle duygu denetiminden sorumlu nöral ağlar üzerindeki değişimi incelemektir. Bunun için, TMU uyarımı sonrası emosyonel uyaranlara verilen yanıt davranışsal olarak ve görev temelli fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile araştırılmıştır. Ayrıca çalışma ile TMU'nun geniş ölçekli ağların bağlantısallığı üzerindeki etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmada plasebo kontrollü denek içi desen kullanılmış ve 19 sağlıklı gönüllünün sağ dlPFC'ine iki seans halinde 1 Hz aktif ve plasebo TMU uygulanmıştır. Her iki seans sonrası yaklaşma / kaçınma görevi ile dinlenim durumu sırasında fMRG verisi kaydedilmiştir. Elde edilen verilere fonksiyonel aktivasyon analizleri, psikofizyolojik etkileşim analizi ile tohum temelli dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık analizleri uygulanmıştır.

Bulgularda, negatif fotoğraflar sırasında pozitif fotoğraflara göre daha yavaş tepki verildiği ve sağ hemisfere lateralize daha fazla aktivasyon gözlenmiştir. Aktif uyarım plasebo ile karşılaştırıldığında, sol medyal prefrontal kortekste aktivasyon artışı gözlenmiştir. Ayrıca, aktif uyarım sonrası tepki süreleri kısalmış, hata oranları azalmış ve hem dinlenim durumunda, hem de yaklaşma/kaçınma görevi sırasında çok sayıda geniş ölçekli ağ arasında değişmiş bağlantısallıklar olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, frontal bölgeye uygulanan TMU'nun lokal bölgelerden ziyade geniş ölçekli ağları etkilediği, sağlıklı bireyler için negatif uyaranların daha dikkat çekici olduğu ve bu yanlılığın TMU ile azaltılabileceği söylenebilir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, TMU'nun bipolar veya anksiyete bozuklukları gibi duygu durum bozukluklarının tedavisinde kullanılmasında önemli bir adım olabilir.

Anahtar Kelimeler : Duygu Düzenleme, Transkranyal Manyetik Uyarım, Fonksiyonel Bağlantısallık, Dinlenim Durumu Ağları, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

Sütçübaşı, B. (2020). Investigation of Neural Networks of Emotion Regulation with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

The aim of the study is to investigate the changes in the neural networks of emotion regulation by inhibiting the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) with transcranial magnetic stimulation (TMS). For this purpose, the behavioral and neural responses were investigated after TMS during emotional regulation task with functional magnetic resonance imaging (fMRI). Furthermore, the effect of TMS on the connectivity of large-scale networks was examined.

In a placebo controlled with-in subject design, 1 Hz active and sham TMS was applied to the right dlPFC of 19 healthy subjects in two sessions. After both sessions, fMRI data was recorded during resting state and approach / avoidance task. Functional activation analyses, psychophysiological interaction analysis and seed-based functional connectivity analyses for the resting state were performed.

Findings showed that the reaction time was slower and the activation was higher and lateralized to the right hemisphere during the negative stimuli compared to the positive. An increased activation was observed in the left medial prefrontal cortex after active stimulation compared to sham. The response times were shortened, the error rates decreased after the active stimulation and there were altered connections between a large number of large-scale networks both during resting and during the approach / avoidance task.

As a result, TMS to the frontal region affects large-scale networks rather than local, negative stimuli are more salience for healthy individuals and this bias can be reduced with TMS. Findings from this study can be an important step in using TMS in the treatment of mood disorders.

Key Words: Emotion Regulation, Transcranial Magnetic Stimulation, Functional Connectivity, Resting State Networks, Functional Magnetic Resonance Imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda duygu düzenleme stratejilerinin altında yatan nöral mekanizmaları anlamak üzere sinirbilim alanında pek çok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Özellikle fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, duyguların düzenlenmesinden sorumlu nöral ağlar konusunda birikimli bir bilgi oluşmasını sağlamıştır. Bugüne kadar elde edilen veriler ışığında duyguların düzenlenmesinde kortiko-limbik döngünün sorumlu olduğu ve bu döngüde yer alan temel beyin bölgelerinin amigdala, medyal prefrontal korteks (mPFC), anterior singulat korteks (ACC) olduğu düşünülmektedir (Zald ve 2004). Ayrıca mPFC ve dlPFC arasındaki ilişkinin de duyguların yukarıdan aşağıya kontrolü üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. dlPFC'in duyguların düzenlenmesindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Çalışmaların bir kısmında dlPFC'in amigdalaya doğrudan baskılayıcı sinyaller gönderdiği iddia edilirken (Siegle ve ark. 2007), bir kısmında dlPFC'in orbitofrontal korteks (OFC) ve limbik sistemi baskılayarak, duygusal düzenlemenin yukarıdan aşağıya kontrolünde rol aldığı öne sürülmektedir (Zamboni ve ark. 2008). Literatürde varolan çalışmalara bakıldığında, duygu düzenleme ile ilgili bağlantısallık çalışmalarından elde edilen bilgilere oldukça ihtiyaç duyulduğu gözlenmektedir. Farklı emosyonel değerlikte uyaranlara verilen yanıtlar sırasında geniş ölçekli ağlardaki değişimler duygu denetiminden sorumlu olan mekanizmanın anlaşılabilmesine yardımcı olacaktır.

İnvazif olmayan beyin uyarımı son yıllarda, süregiden beyin aktivitesi üzerinde değişim yaratmak ve hastalıkların semptomlarını iyileştirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. İnvazif olmayan beyin uyarımı yöntemlerinden Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU), manyetik alanı hızla değiştirerek korteksin yüzeye yakın katmanlarında bulunan kortikal nöronları uyarım parametrelerine bağlı olarak uyarmakta veya baskılamaktadır. Tekrarlayıcı tipte TMU'nun kortikal uyarılabilirliği değiştirebilme özelliği sayesinde, psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanım imkanı artmaktadır. TMU'nun fMRG'da dinlenim durumundaki geniş ölçekli ağlar üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı henüz çok sınırlıdır (örn. van der Werf ve ark. 2010; Vercammen ve ark. 2010; Watanabe ve ark. 2014). Düşük frekanslı TMU'nun EEG'de alfa bandındaki koheransı arttırdığı (Strens ve ark. 2002), PET'te

efektif bağlantısallığı arttırdığı (Lee ve ark. 2003) ve fMRG'da fonksiyonel (Vercammen ve ark. 2010; Watanabe ve ark. 2014) ve efektif bağlantısallığı (Grefkes ve ark. 2010) arttırdığı bilinmektedir. Buna karşın yüksek frekanslı uyarımın ise bağlantısallığı azalttığına dair bulgular vardır (De Raedt ve ark. 2010). Ancak, bu alandaki sonuçları genelleyebilmek için daha fazla sayıda tutarlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde varolan bilgiler ışığında dlPFC'in invazif olmayan beyin uyarımı yöntemleri ile baskılanmasının duyguların yukarıdan aşağıya kontrolünün sağlanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. TMU'ın duygu düzenleme görevindeki performansı etkilediğine dair bulgular olmasına rağmen (De Raedt ve ark. 2010, von Honk ve ark. 2002), bu etkisini geniş ölçekli ağların ve kortiko-limbik döngü içerisindeki bölgelerin bağlantısallığını ne şekilde değiştirerek gerçekleştirdiğine dair yeterli bulgu yoktur.

Özetle, bu proje kapsamında, TMU'ın duygu düzenlemeden sorumlu nöral ağlar üzerindeki etkisini araştırmak hedeflenmiştir. Bu bağlamda farklı emosyonel değerlikte uyaranlar sırasında duygu denetimden sorumlu geniş ölçekli ağların değişimleri incelenecektir. Bunun yanı sıra, TMU'ın emosyonel uyaranlara verilen yanıt üzerindeki etki mekanizmasının anlaşılması, bipolar bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılması için bir adım olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

Duygular nasıl düşündüğümüzü, ne hissettiğimizi ve nasıl davrandığımızı şekillendirir (Gross 2014). Hayatımız içerisinde karşılaştığımız durumsal taleplere yanıt verebilmek için duygularımızı düzenlemeye ihtiyaç duyarız. Duyguları düzenleme becerimiz üzüntünün ağır yüküyle başa çıkabilmek, korkuların üstesinden gelmek ve haz verici uyaranlara karşı dayanıklı olabilmek için önem taşımaktadır. Aynı zamanda duyguları düzenlemenin zihinsel ve fiziksel iyi oluşu sürdürmekte de önemli rolü vardır (Berking ve Wupperman 2012; Gross ve John 2003). 2002 ile 2012 yılları arasında yayınlanmış makalelerde “duygu düzenleme” ifadesinin geçtiği yayın sayısı 40 kat artmıştır (Gross 2015). Son yıllarda, duygu düzenlemenin altında yatan mekanizmaları anlamak için sinirbilim tekniklerinin kullanması konusunda büyük adımlar atılmıştır. İnsanlarda, bilişsel stratejiler kullanarak duygusal tepkileri düzenleyebilme yeteneğimizi incelemek için fonksiyonel görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır (Ochsner ve ark. 2012). Yaşam içerisinde sürekli duygusal değişimler yaşadığımız düşünülürse, sinirbilim alanının duygu düzenleme ile ilgili araştırmalara ilgisinin artması şaşırtıcı değildir. Üstelik bu ilgi sadece insan davranışının incelendiği çalışmalarla sınırlı olmamakta aynı zamanda hayvanlarla yapılan çalışmaları da kapsamaktadır.

Duyguların nasıl düzenlendiğini anlamadan önce nasıl oluştuklarını anlamak önemlidir. Duygular, bireyin uyarının pozitif veya negatif değerini o anda aktif olan hedeflerine göre veya belirli bir bağlamda, bilinçli veya bilinçsiz değerlendirmesi sonucu ortaya çıkan bilişsel, öznel, fizyolojik ve motor değişikliklerden oluşur (Mauss ve ark. 2005). Duyguların üretimi uyarının özelliklerine ve kişinin yanıtına bağlı olarak farklı kombinasyonları devreye sokarak çoklu nöral sistemler tarafından desteklenir. Örneğin amigdala potansiyel tehditlerin ve amaçla ilişkili uyaranların tespit edilmesi, kodlanması ve yanıt oluşturulmasında (Phelps 2006; Sabatinelli ve ark. 2011), ventral striatum uyarının ödül veya pekiştirme değerinin öğrenilmesinde (Delgado 2007), dorsal anterior singulat korteks (dACC) uyaranla ilişkili motivasyonun değerlendirilmesinde (Ochsner ve Gross 2014) ve insula duyguya bağlı oluşan vücut durumu farkındalığını desteklemektedir (Zaki ve ark. 2012).

Duygu düzenleme stratejileri, duygusal tepkilerimizin doğasını, büyüklüğünü ve süresini tamamen veya kısmen değiştirmemize veya yeni duygular hissetmeye başlamamıza izin verir. Duygu düzenleme stratejileri pek çok farklı başlık altında kategorize edilebilir (Braunstein ve ark. 2017; Gross 1998; Ochsner ve ark. 2012). Stratejiler, duygu düzenleme süreçlerinin altında yatan psikolojik süreçlere göre kategorize edildiğinde iki temel boyut karşımıza çıkmaktadır (Braunstein ve ark. 2017): 1) duygu düzenleme amacına göre (bilinçli olmayan örtük süreçlerden bilinçli olan açık süreçlere doğru), 2) duyguların değişim sürecine göre (otomatik süreçlerden kontrollü süreçlere doğru). Duygu düzenleme amacı açısından bazı durumlarda duygusal yanıtlar bilinçli olmayan, örtük süreçler tarafından yönlendirilir. Bu durumlar hayatta kalmayı kolaylaştıracak şekilde uyarılara tepki vermek için duyguları düzenlemek (Ledoux 2012) veya doğrudan hedefi duygular olmayan bir görevin duygusal tepkileri değiştirmede tesadüfi bir etkisi gibi sebeplerle olabilir (Lieberman ve ark. 2007). Açık duygu düzenleme hedeflerinde ise, kişinin duygularını düzenlemesi için daha mutlu ve huzurlu hissetmek gibi bilinçli bir isteği vardır. Açık ve örtük amaçlar hem içsel hem de dışsal süreçler tarafından tetiklenebilir. İçsel üretilen hedefler kişinin zihinsel temsilleri ve düşünceleri doğrultusunda şekillenirken, dışsal olarak tetiklenenler ise başka bir kişinin veya deneycinin kişiden beklentileri olabilir. Duyguların değişim süreci ise yukarıdan aşağı kontrolü ne kadar içerdiğine göre otomatikten kontrollü süreçlere doğru değişmektedir. Otomatik duygusal tepkiler daha fazla duygusal öğrenme ve koşullanmaya bağlı şekillenirken, kontrollü süreçler kişinin hedefine uygun yanıtları seçip, hedefine uygun olmayanları bastırması ile gerçekleşir. Ayrıca kontrollü amaçlar çalışma belleğindeki bilgilerin seçimi, bastırılması ve düzenlenmesini gerektirir.

Tüm bu duygu düzenleme becerilerini üç seviyede ele alarak incelemek mümkündür: 1) duygu düzenlemenin davranışsal özellikleri, 2) altında yatan psikolojik süreçler ve 3) ilişkili olduğu nöral sistemler.

2.1. Duygu Düzenleme Stratejileri

2.1.1. Açık Kontrollü Duygu Düzenleme Stratejileri

Açık kontrollü duygusal düzenleme stratejileri içerisinde seçici dikkat, dikkat dağıtma ve yeniden değerlendirme ('reappraisal') yer almaktadır. Seçici dikkat stratejisinde, duygusal içerikli uyarana verilecek yanıt dikkatin uzaklaştırılması ile azaltılırken, dikkat dağıtma stratejisinde zihni alakasız işlerle meşgul tutarak

azaltılmaktadır. Yeniden değerlendirilmede ise, kişi niyetli bir şekilde nasıl düşündüğünü ve uyarının anlamını değiştirerek duygusal yanıtını kontrol etmektedir (Gross 1998). Açık kontrollü stratejiler hakkında bilinenlerin çoğu yeniden değerlendirme stratejisi ile yapılan çalışmalara dayanmakta ve genelde insan katılımcılarla çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda en büyük sınırlılık, kişilerin stratejiyi ne kadar başarılı kullandıklarına ilişkin davranışsal ölçüm alamamaktır (Ochsner ve Gross 2005).

2.1.1.1. Açık Kontrollü Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar

Nöral ölçümler ile ilgili yapılan çalışmalarda, açık kontrollü stratejiler prefrontal korteks (PFC) tabanlı kontrol sistemlerinin posterior ve subkortikal sistemler üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilmekte (Miller ve Cohen 2001) ve bu stratejiler sırasında dorsolateral prefrontal korteksin (dlPFC), ventrolateral prefrontal korteks (vlPFC), parietal korteks, insula ve suplementer motor alanı içeren fronto parietal ağ (FPN) içerisindeki bölgelerin aktive olduğu düşünülmektedir (Kohn ve ark. 2014). Frontal kortekste özellikle dlPFC dikkat dağıtma ve yeniden değerlendirme sırasında aktif olmaktadır (Ochsner ve ark. 2002; Van Dillen ve ark. 2009). Bu iki strateji hem düzenleme hedeflerini akılda tutma, hem strateji ile ilişkili içeriği düzenleme ve hem de dikkati düzenlenecek bilgi üzerinde tutmayı gerektirmektedir. Yeniden değerlendirme stratejisinin gerektirdiği hedefe uygun yorumlamanın seçilip, uygun olmayanın bastırılmasının vlPFC ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Cohen ve Lieberman 2010). Dikkati dağıtma stratejisi sırasında da vlPFC aktivasyonu görülmesine rağmen, ikili karşılaştırmada yeniden değerlendirme stratejisinin daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (McRae ve ark. 2010). Bu iki strateji aynı zamanda dACC ve dorso-medyal prefrontal korteks (dmPFC) bölgeleri ile de ilişkili bulunmuştur. dmPFC'in özellikle rostral kısımlarının yeniden değerlendirme sırasında ihtiyaç duyulan zihinleştirme ile görev aldığı düşünülmektedir (Ochsner ve ark. 2012). dAAC'in ise istenen ve gerçekleşen davranış arasındaki uyumsuzlukları takip ederken aktif olmaktadır (Carter ve Van Veen 2007). Başka bir çalışmada yeniden değerlendirme stratejisindeki başarı ile vlPFC aktivasyonu arasındaki ilişkinin ventral striatum ve amigdala aktiviteleriyle ayrı ayrı modüle edildiğini göstermiştir (Wager ve ark. 2008). Yeniden değerlendirme stratejisindeki başarının elektromiyografi (EMG) yöntemi ile ölçüldüğü başka bir çalışmada, amigdalanın daha fazla baskılanması ve amigdala ile

dlPFC ve dACC-dmPFC bölgeleri arasındaki negatif bağlantısalılığın artması stratejinin başarılı kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Lee ve ark. 2012).

Genel olarak açık kontrollü stratejiler sırasında prefrontal kortekste yapıların düzenleme süreçlerine katıldığı, amigdala, insula ve ventral striatum gibi subkortikal yapıların ise modüle edildiği düşünülmektedir. Örneğin negatif duygular sırasında dikkati dağıtırken ve yeniden değerlendirirken amigdala ve ventral striatum aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Buhle ve ark. 2014; Delgado ve ark. 2008; Kohn ve ark. 2014; Kober ve ark. 2010; McRae ve ark. 2010). Ağrı ile ilişkili duyguları düzenlemek için dikkat dağıtma stratejisi kullanıldığında insula aktivitesinde düşüşler gözlenmiştir (Wager ve ark. 2013).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları dışında yapısal incelemelerde elde edilen veriler de yukarıdaki bulguları desteklemektedir. Örneğin sağ vLPFC bölgesindeki gri madde hacminin yeniden değerlendirme performansını başarılı bir şekilde öngörebildiğini göstermektedir (Tabibnia ve ark. 2011). Ayrıca frontal bölge hasarlarında, kişilerin yeniden değerlendirme becerisinde zorlandıkları gözlenmektedir (Miller ve Cohen 2001; Salas ve ark. 2013; 2014). Bunun dışında bellek ve kognitif kontrol görevlerdeki iyi performansın, yeniden değerlendirme stratejisi sırasında daha düşük amigdala yanıtı ile ve çalışma belleği kapasitesinin ise yeniden değerlendirme stratejindeki başarılı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Schmeichel ve ark. 2008; Winecoff ve ark. 2011). Sağlıklı genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında yeniden değerlendirme stratejisi çocuklar ve ergenlerde (Silvers ve ark. 2012), yaşlı bireylerde (Winecoff ve ark. 2011), depresonda olan (Johnstone ve ark. 2007) veya bipolar bozukluğu (Koenigsberg ve ark. 2009) olan bireylerde daha az işlevseldir. Bu gruplarda lateral PFC bölgelerindeki fonksiyon kayıplarının stratejiyi etkin kullanamamaya yol açtığı düşünülmektedir.

2.1.2. Örtük Otomatik Duygu Düzenleme Stratejileri

Örtük otomatik stratejilerde kişinin duygu düzenleme hedefleri örtüktür ve otomatik süreçler tarafından kontrol edilmektedir. Söndürme (extinction) ve pekiştiricinin yeniden değerlendirilmesi (reinforcer revaluation) bu grup içerisinde yer almakta, her iki strateji de uyarının duygusal değerinin, kendisiyle ilişkili sonucunun (ödül veya acı olabilir) değişmesi sebebiyle uyarana verilen yanıtın farklılaşmasını deneyimle öğrenmeyi gerektirmektedir. Sönme stratejisinde, daha önce caydırıcı olarak

kodlanmış olan uyarana verilen duygusal yanıt artık oluşmamaktadır. Pekiştiricinin yeniden değerlendirilmesinde ise, daha önce belirli bir değerde ödülle ilişkilendirilen bir sonucun değerinin değişmesiyle duygusal yanıt azalmakta veya oluşmamaktadır. Yüksek ödülle pekiştirilmiş bir davranışın bir süre sonra küçük ödülle sonuçlanmaya başlaması sonucu duygusal tepkinin azalması bu stratejiye örnek olabilir. Örtük otomatik duygu düzenleme stratejileri sırasında süreç tamamen örtük olarak gerçekleşmeyebilir ve bireyler bu stratejilerin kısmen farkında olabilirler, fakat duyguları düzenlemek için açık bir hedef olmadığından ve değerlendirme süreçlerinin genellikle örtük ve otomatik olmasından dolayı araştırmacılar bu iki stratejiyi örtük olarak değerlendirme eğilimi göstermektedirler (LeDoux 2015).

2.1.2.1. Örtük Otomatik Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar

Örtük otomatik stratejiler ile ilgili hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bu iki stratejiden sorumlu temel beyin bölgelerinin medyal orbitofrontal korteks (OFC) ve ventromedyal prefrontal korteks (vmPFC) olduğunu göstermektedir (Murray ve ark. 2007; Quirk ve Mueller 2008). İnsanlarla yapılan çalışmalarda daha çok vmPFC üzerinde durulmakta ve vmPFC'in kişinin hedefleri, motivasyonel durumu ve geçmiş deneyimlerinden gelen bilgileri karşılaştırarak bağlama uygun duygusal yanıt verebilmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ochsner ve Gross 2014; Roy ve ark. 2012). vmPFC bu görev için lateral temporal bölgelerle uyarının algısal özelliklerine ulaşabilmek, amigdala ve ventral striatumla uyarının duygusal değerini belirlemek, insula ile bireyin motivasyonel durumunu değerlendirebilmek, medyal temporal bölgelerle uyarı ile geçmiş deneyimlerin bilgisine ulaşmak, lateral prefrontal ve singulat korteksle kişinin şu anki hedeflerine ulaşmak için karşılıklı bağlantı halindedir (Öngür ve Price 2000).

Hayvanlar ve insanlarda yapılan yapısal çalışmalar, vmPFC hasarının sönme sırasında yeni öğrenilen bilgilerin korunmasını engellediği, insanlarda vmPFC kalınlığının sönmüş tepkilerin korunması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Milad ve ark. 2005). Ayrıca insanlarla yapılan çalışmalarda vmPFC lezyonu sonucu kişiler hoş olmayan fotoğraflara artmış amigdala tepkileri göstermekte (Motzkin ve ark. 2015) ve sosyal normlara uygun davranma becerileri bozulmaktadır. Örneğin bireylerin yüz ifadeleri gibi sosyal uyarıların değerlendirilemedikleri (Heberlein ve ark. 2008) ve yabancılara uygun olmayan şakalar yaptıkları gözlenmiştir (Beer ve ark. 2003).

2.1.3. Örtük Kontrollü Duygu Düzenleme Stratejileri

Örtük kontrollü stratejilerde duygu düzenleme hedefi örtüktür, fakat kontrollü süreçler tarafından kontrol edilmektedir. İki tip strateji bu başlık altında yer almaktadır. Birinci tip stratejide düzenleme hedefi tesadüfidir, yani başka bir görevi gerçekleştirmek için gereken yukarıdan aşağıya kontrol sonucu hedef uyarana verilen duygusal yanıt da kontrol edilir. Bu stratejide duygusal Stroop (Etkin ve ark. 2006), duygusal bas/basma görevi (Berkman ve ark. 2009) veya bu tez kapsamında kullanılan yaklaşma/kaçınma görevi (Rinck ve Becker 2007) gibi uyarının algısal özelliklerini seçici olarak değerlendirmeyi gerektirir. Bu stratejiye verilecek başka bir örnek duygusal uyarılarla duygusal etiketleri eşleştirmenin gerektiği etiketleme görevleri olabilir. Etiketleme görevlerinde uyarının semantik özelliklerine seçici olarak yanıt verilirken duygusal tepkileri düzenleme konusunda açıkça belli olmayan bir hedef vardır (Lieberman ve ark. 2007). Tüm bu görevlerde duygusal uyarılara verilecek duygusal yanıtları düzenlemek için açık ve bilinçli bir hedef olmamasına rağmen, dolaylı olarak da olsa duygusal yanıtların kontrol edildiği düşünülür.

İkinci tip stratejide dışsal veya içsel uyarılar tarafından oluşturulan bilinçli olmayan hedeflerce başlatılan kontrollü süreçlerdir. Dışsal uyarılar tarafından oluşturulan hedeflere örnek otomatik hedef takibi çalışmaları verilebilir. Örneğin ana görevle ilgisiz gibi sunulan şifreli cümle görevinde, duygu düzenleme ile ilgili kelimeler gömülüdür ve görevi tamamlayan kişilerde bilinçli farkındalık olmaksızın kızgınlık yanıtları (Mauss ve ark. 2007) ve fizyolojik aktivitede (Williams ve ark. 2007) değişikliklere neden olmaktadır. İçsel uyarılar tarafından oluşturulan hedeflerde ise, sürekli aktif olan amaçlara uygun duygusal değerler için duygusal yanıtların örtük süreçler tarafından kontrol edilmesi gerekmektedir. Örnek olarak kişilerin başlangıçta ödülle ilişkilendirilmiş bir uyarı çiftiyle ilgili öğrenmesini tersine çevirmesi gereken tersine öğrenme (reversal learning) verilebilir. Kişi uyarıların duygusal değerini yeni hedefler doğrultusunda örtük olarak güncellemelidir.

2.1.3.1. Örtük Kontrollü Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar

Örtük kontrollü stratejiler ile gerçekleştirilen insan nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler henüz sistematik halde değildir. Araştırmaların çoğunda seçici dikkat görevleri kullanılmakta ve kuralları akılda tutma ve yanıtın seçilmesi ve baskılanmasından sorumlu lateral PFC bölgeleri (dlPFC ve vlPFC) ile

performansı takip etme ve değerlendirmeden sorumlu posteriyor medyal PFC ve dACC bölgeleri bu strateji ile ilişkilendirmektedir (Miller ve Cohen 2001; Ochsner ve Gross 2005). Semantik etiket seçme görevlerinde ise, sağ vIPFC'in süreç ile ilişkili olduğu ve duygusal yanıt vermenin nöral karşılığı kabul edilen amigdalanın aktivitesinin azaldığı gözlenmektedir (Lieberman ve ark. 2007). Otomatik hedef takibi çalışmaları ile ilgili zengin bir davranışsal literatür olmasına rağmen, bu stratejinin nöral temelleri üzerine yapılan çalışma sayısı henüz çok azdır. Tersine öğrenme çalışmalarında ise vmPFC (Murray ve ark. 2007) ve vIPFC bölgelerinin (Cools ve ark. 2002) uyarının değişen özelliklerini/kurallarını öğrenmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hayvanlarla yapılan vmPFC lezyon çalışmalarında sadece kortikal doku hasarı olduğunda tersine öğrenmenin korunduğu, vIPFC ile amigdala bağlantısı hasarlandığında bu becerinin bozulduğu gözlenmiştir (Rudeback ve ark. 2013).

2.1.4. Açık Otomatik Duygu Düzenleme Stratejileri

Açık otomatik stratejilerde duygu düzenlemek üzerine açık bir amaç vardır, fakat bu amaç otomatik süreçlere bağlı olarak duyguları düzenler. Plasebo etkisi bu strateji başlığına verilebilecek, davranışsal olarak çokça çalışılmış en uygun örneklerden biridir. Plasebo etkisinde, iyileşme beklentisinin gerçek tedavi üzerinde etkisi olup olmadığını anlamak için sahte tedaviye verilen yanıtlar gerçek tedavi ile karşılaştırılır. Sahte tedavi alan kişiler yukarıdan aşağıya kontrollü süreçlerin etkiden bağımsız olarak otomatik olarak duygularını açık amaç doğrultusunda düzenlerler (Wager ve Atlas 2015).

2.1.4.1. Açık Otomatik Duygu Düzenlemeden Sorumlu Nöral Ağlar

Davranışsal olarak plasebo etkisini araştıran çalışma sayısı fazla olsa da, plasebo etkisinin nöral temellerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Araştırmalar özellikle ağrı deneyiminin plasebo tedavi ile azaltılmasına yöneliktir. Plasebo etkisi ile artmış aktivite gösteren beyin bölgelerinin vmPFC, dlPFC, lateral OFC, akumbens çekirdeği, ventral striatum ve periaqueduktal gri madde olduğu ve bu bölgelerin tedavi ile ilişkili beklentilerin oluşturulmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca medyal talamus, anterior insula, dACC, periaqueduktal gri madde ve ikincil somatosensoryel korteks, dorsal posteriyor insula gibi ağrıya duyarlı bölgelerin aktivitesinde ise ağrılı uyarana azalmış yanıt gözlenmektedir (Wager ve Atlas 2015). Açık otomatik stratejilerle açık kontrollü stratejileri karşılaştıran bir çalışmada, plasebo

etkisinde doğrudan ağrı deneyimi ile ilişkili bölgelerdeki aktivitede değişim gözlenirken, yeniden değerlendirme stratejilerinde ise ağrı ile ilişkili bölgelerde ödül yolları arasındaki bağlantısallıkta değişim gözlenmiştir (Woo ve ark. 2015). Her iki stratejide de dlPFC’te süreç ile ilişkili gibi görünse de, plasebo etkisinde rolünün tedavi beklentisini akılda tutmakla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Psikopatolojide Duyguları Düzenleme Becerileri

Psikiyatrik hastalıklarda duygu düzenleme becerilerinin nasıl işlediğini araştıran çalışma sayısı azdır ve kısıtlı sayıda rahatsızlığa odaklanılmıştır. Psikiyatrik hastalarla yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu yeniden değerlendirme stratejisi sırasında alınan fMRG görüntülerinin analizini içermektedir. Buna göre, duygu düzenleme sırasında aktif olması beklenen ventral ACC-vmPFC bölgelerinde psikiyatrik hastalarda sağlıklı bireyler kadar aktivasyon görülmediği ve amigdalanın yukarıdan aşağı baskılamasının yine sağlıklı bireyler kadar olmadığını göstermektedir. Örneğin panik bozukluk hastalarına korku içerikli uyaranlar gösterildiğinde inferiyor frontal girus (IFG) aktivasyonlarında azalma bulunmuştur (Boshuisen ve ark. 2002). Post travmatik stres veya obsesif kompulsif bozukluğu olan hastaların korku ile ilişkili anılarını hatırlarken ventral ACC-vmPFC aktivasyonu gösteremedikleri gözlenmiştir (Milad ve ark. 2009; 2013). Benzer olarak genel anksiyete bozukluğu hastalarının güvenlik sinyali ile ilişkili uyaranlar sırasında ventral ACC-vmPFC bölgelerini aktive edemedikleri (Greenberg ve ark. 2013) ve amigdala aktivasyonunu bastıramadıkları bulunmuştur (Etkin ve ark. 2010; Etkin ve ark. 2011). Ayrıca depresyon hastalarında dlPFC fonksiyon bozukluğu ile ilgili bilgiler olmasına rağmen, sonuçlar tutarsızdır. Bazı çalışmalarda depresyon hastalarında dlPFC hiperaktivasyonu (Dillon ve Pizzagalli 2013), hipoaktivasyonu (Smoski ve ark. 2013) görülmüş veya herhangi bir aktivasyon farklılığına (Kanske ve ark. 2011) rastlanmamıştır. Benzer olarak anksiyete seviyesi yüksek olan sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda durumluk kaygı arttıkça PFC katılımının azaldığı gözlenmiştir (Bishop ve ark. 2004). Bunun yanı sıra, psikiyatrik hastalıkların temelinde yer alan stresin etkilerini anlamak üzere deneysel olarak oluşturulan stresin hem çalışma belleği becerisi, hem dlPFC işlevselliği hem de duygu düzenleme sırasında yeniden değerlendirme stratejisindeki başarıyı ortak olarak düşürdüğüne dair bulgular bulunmaktadır (Lupien ve ark. 1999; Schoofs ve ark. 2009; Qin ve ark. 2009). Dolayısı ile çalışma belleği kapasitesindeki bireysel farklılıkların duyguları düzenleme

becerisinde de değişikliklere yol açtığı düşünölmektedir (Etkin ve ark. 2015; Gyurak ve ark. 2011; McRae ve ark. 2010; Schmeichel ve ark. 2008). Özet olarak hem çalışma belleği kapasitesi hem de duygusal düzenleme becerisinin benzer olarak frontoparyetal ağ ile ilişkili beyin bölgeleri tarafından kontrol edildiği görünmektedir. Buna rağmen, literatürdeki mevcut çalışmalar henüz hangi psikiyatrik rahatsızlıklarda duygu düzenleme becerilerinin daha çok bozulduğuna dair yeterince bilgi vermemektedir.

2.3. Valans Hipotezi ve Transkranyal Manyetik Uyarımın Anksiyolitik Etkisi

Tekrarlayıcı türde transkranyal manyetik uyarım (tTMU) ve transkraniyal doğru akım uyarımı (tDAU) gibi invaziv olmayan beyin uyarım teknikleri insan beyninin aktivitesini ve bağlantısallığını modöle etmek dışında (Shafi ve ark. 2012), davranışları seçici olarak iyileştirme veya bozma etkisi yaratmakta kullanılmaktadır (Bikson ve Rahman 2013). Yakın zamanda insan çalışmaları ile ilgili literatürde sıklıkla hedef bölge olarak seçilen dlPFC, duygu durumunda (Davidson ve Irwin 1999), duygusal işlemlerde (Herrington ve ark. 2005) ve duygusal bilgiye ilişkin dikkat süreçlerinde (Jacob ve ark. 2014) önemli rol almaktadır. Ayrıca dlPFC'in farklı hemisferlerde farklı işlevleri olduğuna dair bulgular mevcuttur. Sol hemisferdeki dlPFC aktivasyonu pozitif içerikli bilgilerin işlenmesi ile ilişkilendirilirken, sağ hemisferdeki dlPFC aktivasyonun negatif duygu durumla bağlantılı olduğu düşünölmektedir (Canli ve ark. 1998). Duygu işleme süreçleri ile anksiyete bozukluğu, depresyon, bipolar bozukluk gibi bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bu teori valans hipotezi olarak adlandırılmaktadır (Davidson ve ark. 1999). Hipoteze göre, bahsedilen duygu işleme bozukluklarında görölen geri çekilme davranışları ile ilgili duygular sağ hemisferdeki frontal bölgelerle ilişkilendirilirken, yaklaşma davranışları ile ilişkili duygular sol hemisferdeki frontal bölgelerle ilişkilendirilmektedir (Balconi ve ark. 2009). Valans hipotezini test etmek üzere ilk yapılan çalışmalar sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilmiş ve çalışmaların sonuçlarında hipotezle tutarlı olarak yüksek anksiyeteli kişilerde sağ hemisferde aktivite artışı ve dikkat yanlılığı tespit edilmiştir (Heller ve Nitschke 1998; van Honk ve ark. 1999). Bu ve benzeri bulgular, anksiyete ve depresyon gibi duygu işleme ile ilişkili bozukluklarda TMU'ın tedavi edici bir etkisi olup olmayacağı sorusunu akla getirmiştir. Ardından araştırmacılar yüksek anksiyete seviyesi durumunda artmış aktivasyon gösterdiği tahmin edilen sağ dlPFC bölgesini düşük frekanslı (1 Hz) tekrarlayıcı tipte TMU ile inhibe etmeyi denemişler ve aktif TMU tedavisi plasebo uygulama ile

karşılaştırıldığında katılımcıların öz-değerlendirmelerine göre anksiyete semptomlarında azalma ile elektroensefalogram (EEG) kayıtlarında karşı hemisferde teta aktivitesinde artış gözlenmiştir (Schutter ve ark. 2001). Ayrıca TMU'nın korku ifadeli yüzlere verilen dikkat yapışmasını azalttığı yönünde bulgular mevcuttur (van Honk ve ark. 2002). Bunun dışında, anksiyete bozukluğu olan bireylerle yapılan çalışmaların özetlendiği derlemede, prefrontal kortekslerine TMU tedavisi uygulanan kişilerin anksiyete semptomlarında belirgin azalma gözlenmiştir (Zwanzger ve ark. 2009). Ayrıca, hem hayvanlarla yapılan çalışmalarda (Ben-Shachar ve ark. 1997), hem de insanlarda TMU'nın antidepresan etkisinin gösterildiği bulgular mevcuttur (meta-analizler: Burt ve ark. 2002; Martin ve ark. 2003). Nadiren de olsa literatürde benzer etkiye rastlamayan çalışmalara rastlamak da mümkündür (Herwig ve ark. 2007). TMU'nın yanı sıra, dlPFC'ye uygulanan tDAU'nın da benzer bir etki yarattığı ve yeniden değerlendirme stratejisindeki başarıyı arttırdığı gözlenmiştir (Feaser ve ark. 2014). Az sayıda yapılan fMRG çalışmalarına örnek olarak De Raedt ve ekibinin (2010) sağlıklı bireylerin sağ dlPFC'lerine yüksek frekanslı TMU uyguladığı çalışması verilebilir. Çalışmada tek seans uyarım sonucunda kızgın yüzlerden dikkati ayırma becerisi bozulmuş ve sağ dlPFC ve singulat kortekste azalmış aktivite ile, amigdalada artmış aktivite sonuçlara eşlik etmiştir. Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, sağ dlPFC'in TMU ile baskılanmasının, duyguların düzenlenmesine ve duyguların işlenmesindeki dikkat kontrolünün artmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmaların en önemli ortak kısıtlılığı ise TMU'nın akut etkisinin çoğu çalışmada öz-değerlendirme ölçeklerine, nadiren tepki süresi ve hata puanı gibi davranışsal ölçümlere dayanıyor olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise sınırlı sayıda fonksiyonel nörogörüntüleme çalışması olmasına rağmen, TMU'nın anksiyolitik etkisini geniş ölçekli ağların ve kortiko-limbik döngü içerisindeki bölgelerin bağlantısallığını ne şekilde değiştirerek gerçekleştirdiğine dair yeterli sonuç bulunmamaktadır.

Çalışmanın birincil amacı TMU'nın duygu denetiminden sorumlu nöral ağlar üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bunun için sağlıklı bireylerin sağ dlPFC'lerine uygulanan tek seans TMU'nın ardından, tehdit edici uyaranlara verilen yanıtın nasıl değiştiği dinlenim durumu ve görev temelli fMRG ile araştırılacaktır. Ayrıca çalışma ile TMU'nın geniş ölçekli ağların bağlantısallığı üzerindeki etkisi ortaya konulmaya çalışılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Katılımcılar, yaşları 18 ile 35 arasında değişen, deney yapılan zamana kadar nörolojik, genetik, psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, merkezi sinir sistemini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan ve kendisi ve birinci derece yakınlarında epilepsi hastalığı bulunmayan, baş ve çevresinde metal protez, kalp pili, işitme ile ilgili implant, damar stenti, anevrizma klipi gibi cihazlar taşımayan ve sağ elini kullanan sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir. Çalışmaya 12 kadın ve 12 erkek olacak şekilde 24 kişi alınmıştır. İki kişi çalışmanın ikinci seansına katılmadığı için, üç kişi fMRG verilerindeki hareket artefaktları sebebiyle çalışma dışı bırakılmıştır. Analizler, yaş ortalaması $23,95 \pm 3,55$ (aralık: 20-30 yaş) ve ortalama eğitim süresi $16,05 \pm 2,32$ (aralık: 14-20 yıl) olan 9'u kadın toplam 19 kişi ile gerçekleştirilmiştir.

Katılımcıların bir hafta arayla iki farklı seansa katılmaları sağlanmış, bir seansta aktif TMU, diğer seansta plasebo TMU uygulamasına katılmışlardır. Katılımcıların yarısı ilk önce aktif TMU, bir hafta sonra plasebo TMU; diğer yarısı önce plasebo TMU ardından aktif TMU uygulamasına katılmıştır. Katılımcıların hangi grupta olacakları rastgele sıralama yöntemi ile belirlenmiş ve çalışma boyunca hangi grupta oldukları katılımcılara söylenmemiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda TMU etkisinin kadınların menstürel döngülerinin hangi fazında olduğuna göre değiştiği gösterilmiş olduğundan, deneye katılan tüm kadın katılımcıların her iki seansta da TMU'in inhibe edici etkisinin daha belirgin olduğu luteal fazda (menstürel döngünün 17. ve 27. günleri arası) olmalarına dikkat edilmiştir (Hausmann ve ark. 2006; Smith ve ark. 1999).

3.2. Veri Toplama Araçları

Katılımcıların karakter özellikleri arasındaki farklılıklarının, performanslarına (Bishop 2009; Honk ve ark. 2001) ve uyarımın etkilerine (Balconi ve Ferrari 2012; Wassermann ve ark. 2001) olan etkisini ölçmek ve kontrol etmek amacıyla, durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri, duygu düzenleme becerileri ve yaklaşma-uzaklaşma davranışlarına ilişkin tutumları aşağıdaki ölçek ve envanterler aracılığıyla ölçülmüştür.

3.2.1. Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri

Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilmiş ve çalışmada durumluk ve sürekli kaygı envanterinin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır (LaCompte ve Öner 1975). Envanterde toplam 40 madde bulunmakta, hepsi 4'lü likert tipi olarak puanlanmakta ve durumluk ile sürekli kaygıyı ölçen iki ayrı envanter içermektedir. Her ölçekten elde edilen toplam puan 20 ile 80 arasında değişmektedir. Puanın yüksek olması kaygı düzeyinin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Envanterin test tekrar test korelasyon değeri Sürekli Kaygı Alt Ölçeği için 0,71 ile 0,86, Durumluk Kaygı Alt Ölçeği için 0,26 ile 0,68; iç tutarlılık güvenirlik katsayıları Sürekli Kaygı Alt Ölçeği için 0,83 ile 0,87; Durumluk Kaygı Alt Ölçeği için 0,94 – 0,96 arasındadır.

3.2.2. Duygu Düzenleme Ölçeği

Duygu düzenleme ölçeği Gross ve John tarafından 2003 yılında geliştirilmiş ve çalışmada duygu düzenleme ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır (Eldeleklioglu ve Eroglu 2015). Ölçekte duyguları yeniden değerlendirme ve gizlemeyi ölçen toplam 10 soru bulunmaktadır. Sorular 7'li likert tipi olarak puanlanmakta ve ölçekte ters puanlanan madde bulunmamaktadır. Ölçeğin yeniden değerlendirme ve gizleme alt ölçekleri için iç tutarlılık katsayıları sırasıyla 0,78 ve 0,73, test-tekrar test korelasyon değerleri 0,74 ve 0,72'dir.

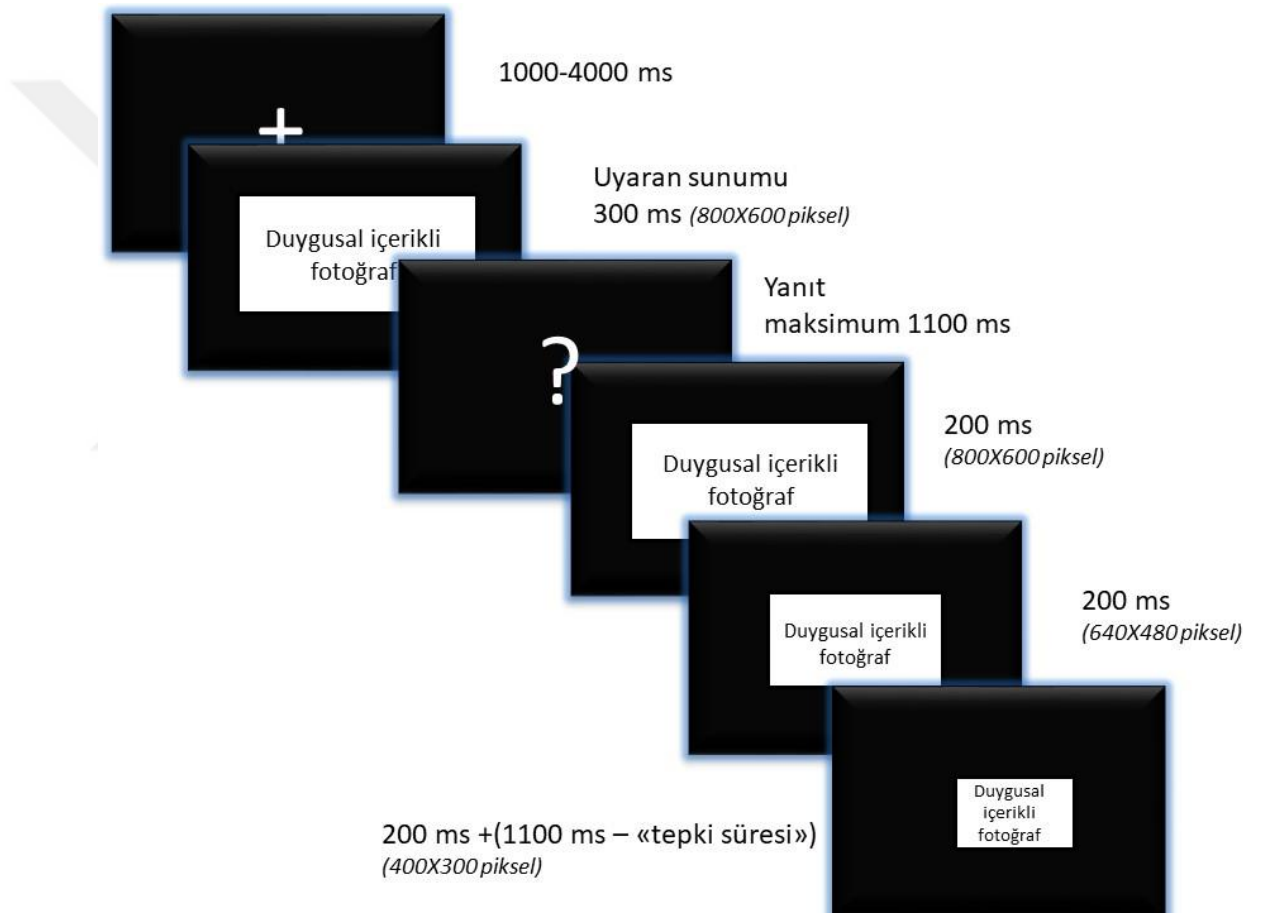
3.2.3. Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği

Çalışmada katılımcıların yaklaşma ve geri çekilme davranışlarını ölçmek için Carver ve White (1994) tarafından geliştirilen Davranışsal İnhibisyon Sistemi (DİS) ve Davranışsal Aktivasyon Sistemi (DAS) ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır (Şişman 2012). Ölçeğin davranışsal inhibisyon ve davranışsal aktivasyon olmak üzere iki alt ölçeği bulunmakta, davranışsal aktivasyon alt ölçeği de 3 alt ölçekten (eğlence arayışı, ödüle duyarlılık ve dürtü) oluşmaktadır. Ölçeğin aslı da, Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu da 4-faktörlü yapıya (davranışsal inhibisyon, eğlence arayışı, ödüle duyarlılık ve dürtü) sahiptir. Ölçekte toplam 24 madde bulunmakta, maddelerin dördü doldurma maddesi olduğundan 20 madde üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Her madde 4'lü Likert tipi ölçek ile puanlandırılmaktadır. DİS/DAS ölçeğinin Türkçe formunun alt ölçekleri için test-tekrar test korelasyon değeri 0,59-0,80 arasında, iç tutarlılık güvenirlik katsayısı 0,57-0,69 arasında değişmektedir.

3.2.4. Yaklaşma-Kaçınma Görevi

Çalışmada yaklaşma-kaçınma görevinin fMRG'ye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır (Wiers ve ark. 2014). Görevde uyaran seti olarak kullanılmak üzere Uluslararası Duygusal Resim Seti'nden (International Affective Picture System - IAPS, Center for the Study of Emotion and Attention; Lang ve ark. 1999) negatif ve pozitif değerliğe sahip 160 (80 negatif, 80 pozitif) fotoğraf seçilmiştir. Seçilen fotoğraflardan birbirine denk değerlik ve uyarılma puanlarına sahip 80 fotoğraftan oluşan iki uyaran seti oluşturulmuş ve iki ayrı uyaran setinden oluşturulan iki farklı görev bir hafta arayla katılımcılara uygulanmıştır. Seçilen fotoğraflar bilgisayar ekranında tek tek katılımcılara sunulmuş ve katılımcılardan deney koşulunun gerektirdiği şekilde (uyumlu/uyumsuz) uyaranın değerliğine (pozitif/negatif değerlik) göre yukarı veya aşağı tuşa basarak tepki vermeleri beklenmiştir. Her katılımcı için denemelerin yarısı uyumlu bloklardan, diğer yarısı uyumsuz bloklardan oluşmaktadır. Uyarıların yeşil tuş ile yaklaştığı ve mavi tuş ile uzaklaştığına dair görsel izlenimi arttırması için her uyaran yaklaşma/uzaklaşma etkisi ile sunulmuştur (Rinck ve Becker 2007). Katılımcıların uyumlu bloklarda negatif değerliğe sahip fotoğrafları yukarı (mavi) tuşa basarak kendilerinden uzaklaştırmaları, pozitif değerliğe sahip fotoğrafları aşağı (yeşil) tuşa basarak kendilerine yakınlaştırmaları gerekmektedir. Uyumsuz bloklarda ise katılımcıların negatif değerliğe sahip fotoğrafları kendilerine yakınlaştırmak, pozitif değerliğe sahip fotoğrafları uzaklaştırmaları beklenmektedir. Katılımcılardan mümkün olduğunca hızlı ve doğru yanıt vermeleri istenmiştir. Her fotoğraf bir kez uyumlu, bir kez uyumsuz blokta yer alacak şekilde iki kere sunulmuş, bir seans için her katılımcının 160 denemeyi tamamlaması beklenmiştir. Katılımcıların yarısı uyumlu bloklarla, diğer yarısı uyumsuz bloklarla deneye başlamıştır. Tüm fotoğraflar ilk önce 800x600 piksel boyutunda siyah bir zemin üzerinde 300 ms sunulmuş, ardından katılımcıların 1100 ms içerisinde yanıt vermesi için siyah bir ekranda soru işareti sunulmuştur (Şekil 3-1). Katılımcıların tepki vermesinden sonra katılımcının verdiği yanıtla göre fotoğraflar büyüyerek veya küçülerek 600 ms içinde ekrandan kaybolmuştur. Katılımcıların tepki süreleri 1100 ms'den çıkartılıp elde edilen süre son fotoğrafın ekranda kalma süresine eklenerek, tüm denemelerin eşit sürede tamamlanması (2000 ms) sağlanmıştır. Yaklaşma/uzaklaşma etkisi katılımcıların verdiği yanıtın doğru veya yanlış olmasından bağımsız olarak katılımcının yanıt verdiği yönde gerçekleşmiştir. Yaklaşma/uzaklaşma etkisi için her fotoğrafın 400x300, 640x480, 800x600, 1024x768, 1280x960 piksel

olmak üzere 5 farklı boyutu oluşturulmuştur. Uyarılar arası süre ve uyarıların sunum sırası, deney tasarımının gücünü arttırmak, gürültüden kaynaklanacak varyansı ve hemodinamik yanıtların üst üste çakışmasını azaltmak için optseq programı kullanılarak sözde rastlantısal (psödorandom) olarak belirlenmiştir (Dale 1999; Greeve 2002). Uyarılar arası süre 1000-4000 ms arasında değişmiş, uyarılar katılımcıların deney uzunluğuna bağlı olarak oluşabilecek yorgunluğunu engellemek üzere her blokta 10 deneme olacak şekilde, 16 blok halinde sunulmuş, her blok 40 saniye, deney yönergeler ile birlikte toplamda 13 dakika sürmüştür.



Şekil 3-1: Deney tasarımının uzaklaşma denemesi için şematik gösterimi

Katılımcıların görevi eksiksiz anlaması için IAPS'tan görevin aslında yer almayan 20 fotoğraf daha seçilmiş ve uyumlu ve uyumsuz bloklar için 20'şer denemeden oluşan pratik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dışında katılımcılara uygulanmıştır. Katılımcıların görevi eksiksiz olarak anladığından emin olunduktan

sonra, katılımcılar MRG içerisine alınmış ve yaklaşma-kaçınma görevini tamamlamaları istenmiştir. Her iki seansın tamamlanmasının ardından katılımcılardan deneyde kullanılan tüm fotoğrafları uyarılma (bu fotoğraf sizi ne kadar etkiledi?) açısından 5’li Likert tipi ölçekle ve değerlik (bu fotoğraf sizin için pozitif mi yoksa negatif mi içeriğe sahiptir?) açısından zorunlu seçmeli olarak değerlendirmeleri istenmiştir. Yaklaşma/kaçınma görevi ile ölçek ve envanterler açık kaynaklı deney tasarımı programı OpenSesame’de tasarlanmış ve uygulanmıştır (Opensesame V3.1.9; Mathôt ve ark. 2012).

3.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmalar sırasında fMRG kaydı Özel NİSTANBUL Nöropsikiyatri Hastanesi’nde kurulu 1,5T MRG cihazı (Philips-Achieva 1,5T 8 kanal MRG sistemi, Philips Medical Systems, Best, Hollanda) ile alınmıştır. fMRG ölçümleri aşağıda detaylı belirtildiği gibi ödev temelli ve dinlenim durumu olarak iki ayrı alanda gerçekleştirilmiştir.

fMRG ölçümleri sekiz kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak kaydedilmiştir. Anatomik imgeler, yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE (turbo field echo) sekansı ile toplanmıştır. Yineleme zamanı (time of repetition, TR): 8,6 ms; eko zamanı (time of echo, TE): 4,0ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; sagittal kesit sayısı: 140; kesit kalınlığı: 1,2 mm (boşluksuz); voksel boyutu: $0,94 \times 0,94 \times 1,2$ mm; görüş alanı (field of view, FOV): 240 mm; veri toplama matrisi: 256x256, kayıt süresi 7 dakika 12 saniyedir.

Dinlenim durumu fMRG kayıtlarında fonksiyonel imgeler T2* ağırlıklı gradyan-eko eko-planar görüntüleme (Gradient-echo Echo-planar Imaging, GE-EPI) sekansla anteriyor komisür-posteriyor komisür (AK-PK) hizalı olarak aksiyel düzlemde kaydedilmiştir. Fonksiyonel görüntülerin mPFC’e hassasiyetini arttırmak üzere kayıt düzlemi, AK-PK hizasından 25 derece saat yönünde çevrilmiştir (Deichmann ve ark. 2003). Kayıt süresi 10 dakika (216 volüm), TR:2,7 s; TE:50 ms; yatırma açısı (flip angle): 77 derece; aksiyal kesit sayısı: 32; kesit kalınlığı: 4 mm (boşluksuz); voksel boyutu: $3,59 \times 3,59 \times 4$ mm³; FOV: 230 mm; veri toplama matrisi: 64x63’tür. Görüntü kaydetmeye başlamadan önce dört sahte çekim yapılmıştır. Dinlenim durumu kayıtlarında katılımcılara herhangi bir görev verilmemiş, katılımcının gözleri kapalı olarak gerçekleştirilmiştir.

Ödev temelli fMRG kayıtları, dinlenim durumu protokolü ile gerçekleştirilmiş, sadece kayıt süresi (14 dakika 305 volüm) değişmiştir. Ortalama kayıt süresi TMU öncesi yaklaşık 20 dakika ve TMU sonrasında 40 dakika sürmüştür.

MRG içerisinde ödevin uygulanması MRG uyumlu 4 tuşlu buton sistemi aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan bu tuşlardan sadece ikisini (mavi ve yeşil) kullanmaları istenmiştir. Görev, uyaran bilgisayarında çalıştırılarak, MRG içindeki ekrana yansıtılmıştır. Katılımcılar, kafa bobini üstüne yerleştirilmiş bir ayna vasıtasıyla bu ekrana bakmışlardır. Ödevle ilgili yönergeler katılımcıların taktıkları kulaklık aracılığıyla sözel olarak ve ekranda yazılı olarak verilmiştir.

3.2.6. Transkranyal Manyetik Uyarım

TMU uygulaması için Özel NİSTANBUL Nöropsikiyatri Hastanesi'nde bulunan Magstim yüksek hızlı manyetik uyarıcı ile birlikte 70 mm çaplı sekiz şekilli bobin kullanılmıştır (Magstim Company Limited, Wales, UK). dIPFC tespiti için katılımcıların kişisel beyin görüntülerine dayalı stereotaksi imkanı sağlayan Neural Navigator (NeNa) sistemi kullanılmıştır (Neggers ve ark. 2004). Bu sistem kişilerin beyin görüntülerinde ilgili korteks alanlarına karşılık gelen pozisyonu kafa derisinde işaretlemeyi sağlar. dIPFC'in tespiti için her katılımcıya ait T1 ağırlıklı MRG görüntüsü TMU cihazının navigasyon sisteminde anatomik referans olmak üzere yüklenmiştir. Sağ dIPFC tespiti için katılımcıların kendi girus morfolojisine göre sağ hemisferlerindeki orta frontal giruslarının orta noktası göz ile belirlenerek işaretlenmiştir (Brodmann 46/9; Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün (Montreal Neurological Institute, MNI) koordinatları: -45, 30, 31; Peleman ve ark. 2010).

Uyarımdan önce her katılımcıya ait uyarım eşiğini belirlemek için, sağ motor kortekse tek atım uyarım yapıldıktan sonra, 10 uyarımın en az 5'inde el kaslarında gözle görülür motor yanıtların elde edildiği en düşük uyarım şiddeti (% maksimal çıkış gücü cinsinden) dinlenim motor eşik olarak belirlenmiştir. Dinlenim motor eşiğin %110'u uyarım şiddeti olarak kullanılmıştır. Uyarım şiddetinin belirlenmesinin ardından sekiz şekilli bobin sağ dIPFC'e yerleştirilmiş ve düşük frekanslı (1 Hz) tTMU 20 dakika (1200 atım) boyunca yapılmıştır. Plasebo uygulaması için, kontrol grubuna da deney grubuna yapılan işlemlerin aynısı aynı sıralama ile yapılmış, fakat uyarım parametresinin belirlenmesinin ardından bobin sağ dIPFC'e 90 derecelik açıyla yerleştirilerek cihazın herhangi bir uyarım yapması engellenmiştir. Katılımcılar bobinin

temasını hissedip, aynı uyarım yapıldığı zamanki gibi ses duydukları için uyarım yapıp yapılmadığını fark etmeleri engellenmiştir. Uygulama TMU cihazlarının bulunduğu sessiz bir odada, katılımcının başını sabit tutmasını sağlayacak bir başlığa sahip sandalyede dik pozisyonda oturur durumdayken işlemler yapılmıştır. tTMU uygulamasında literatürde bulunan çalışmalar tarafından önerilen güvenlik yönergeleri izlenmiştir (Anand ve Hotson 2002; Rossi ve ark. 2009; Wassermann 1998).

3.3. Prosedür

Deney tüm katılımcılar için en az üç hafta arayla iki seans olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. İlk seansta araştırmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılar, gönüllü bilgilendirme ve onay formunu okuyup doldurduktan sonra ölçek ve envanterleri tamamlamaları istenmiştir. Ardından MRG görüntüleme cihazı ile T1 ağırlıklı yapısal görüntü ve dinlenme durumu fonksiyonel görüntü kaydedilmiştir. Buradan elde edilen T1 ağırlıklı yapısal görüntü, TMU cihazının navigasyonu için kullanılmıştır. TMU uygulamasından önce katılımcıların ilk seansta dahil olacakları TMU grubu (aktif/plasebo) rastlantısal olarak belirlenmiştir. Katılımcıların T1 ağırlıklı yapısal görüntüleri navigasyon sistemine yüklenerek önce her katılımcının primer motor korteksi bulunmuş ve aktif motor uyarım eşikleri tespit edilmiştir. Ardından navigasyon sistemi aracılığıyla katılımcıların sağ dIPFC'leri bulunmuş ve 20 dakika boyunca bu bölgeye tTMU uygulanmıştır.

TMU uygulamasından sonra katılımcıların durumluk kaygı envanterini doldurmaları sağlanmıştır. Ardından katılımcılara MRG dışında yaklaşma/kaçınma görevi anlatılmış, MRG dışında pratik yapıp görevi anladıklarından emin olunduktan sonra maksimum yarım saat içerisinde MRG görüntüleme cihazı ile T1 ağırlıklı yapısal görüntü, dinlenme durumu fonksiyonel görüntü ve yaklaşma-kaçınma görevi sırasında fonksiyonel görüntü kaydedilmiştir. Katılımcılara bir sonraki gerçekleştirilecek seans için randevu verilerek birinci seans sonlandırılmıştır. Randevular verilirken her katılımcı için iki seans arasında en az iki hafta en fazla üç hafta olmasına dikkat edilmiş ve katılımcıların 1. seansa katıldığı saate benzer bir saatte (± 1 saat) 2. seans için randevu verilmiştir.

İkinci seansta katılımcıların dahil olduğu gruba göre aktif veya plasebo TMU uygulanmış ve ardından durumluk kaygı envanterini doldurmaları istenmiştir. Maksimum yarım saat içerisinde MRG görüntüleme cihazı ile T1 ağırlıklı yapısal

görüntü, dinlenim durumu fonksiyonel görüntü ve yaklaşma-kaçınma görevi sırasında fonksiyonel görüntü kaydedilmiştir. Her iki seansın tamamlanmasının ardından, katılımcıların deneyde kullanılan tüm fotoğrafları uyarılma ve değerlik açısından puanlamaları ile ikinci seans sonlanmıştır. Deneyin sona ermesinin ardından katılımcılara iki TMU seansı arasında herhangi bir fark hissedip hissetmedikleri sorulmuş ve katılımcıların plasebo TMU uygulamasını anlayıp anlamadıkları sorgulanarak yanıtlar kaydedilmiştir.

3.4. Veri Analizi

3.4.1. Davranışsal Verilerin Analizi

Yaklaşma/kaçınma görevi sırasında her katılımcı, her seans ve her koşul için doğruluk oranı ve doğru denemelerdeki tepki sürelerinin ortanca değerleri orijinal makaleye bağlı kalınarak hesaplanmış (Rinck ve Becker 2007) ve 2x2x2 tekrarlanmış ölçümler ANOVA ile karşılaştırılmıştır. TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) denek içi faktörler olarak tanımlanmıştır. Anlamlı bulunan etkileşimler için post-hoc analizler yapılmış, TMU'nun deney koşulları üzerindeki etkisini ölçmek üzere ikili karşılaştırmalar eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlılıkları değerlendirmek üzere Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ($p = 0,012 [0,05 / 4]$). Davranışsal verilerin değerlendirilmesinde, doğruluk oranı (yüzde) ve doğru denemelerdeki ortanca yanıt sürelerinin dışında, her katılımcının yukarı tuşa basarak verdikleri tepkilerden aşağı tuşa basarak verdikleri tepki süreleri çıkarılarak pozitif ve negatif fotoğrafların olduğu denemeler için yaklaşma/kaçınma puanları hesaplanmıştır (Roelofs ve ark. 2010). Eğer katılımcı bir emosyon tipinde fotoğrafları kendine çekerken hızlı, kendinden uzaklaştırırken yavaş davranıyorsa pozitif bir puan elde eder ve katılımcının bu emosyon tipine yaklaşma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Tam tersi durumda katılımcı fotoğrafları kendinden uzaklaştırırken hızlı ve kendine yaklaştırırken yavaş davranıyorsa negatif puan elde eder ve katılımcının uzaklaşma eğiliminde olduğunu gösterir.

3.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön Analizi

Yapısal ve fonksiyonel verilerin ön analizinden önce veriler “dcm2niix” programı aracılığıyla “DICOM” formatından “NIfTI” formatına dönüştürülmüştür. Verilerinin ön analizleri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında

çalışan CONN (functional connectivity toolbox v18) yazılımı kullanılarak yapılmıştır (<http://www.nitrc.org/projects/conn>; Whitfield-Gabrieli ve Nieto-Castanon 2012).

İlk olarak fonksiyonel görüntülerdeki hareket artefaktlarını düzeltmek amacıyla yeniden hizalama (realignment) aşaması uygulanmıştır. Fonksiyonel görüntülerdeki sonuçları değerlendirebilmek için ardışık görüntülerdeki her bir vokselin aynı beyin bölgesine karşılık geldiğini varsaymamız gerekmektedir. Fakat bu durum hareket artefaktları sebebiyle değişebilmektedir. Bunun için yeniden hizalama aşamasında fMRG çekimi sırasında kaydedilen tüm görüntüler, tek bir görüntü referans alınarak yeniden hizalanmaktadır. Daha önceki çalışmalar yeniden hizalama aşamasının hareketten kaynaklanan artefaktları elimine etmede yeterli olmayacağı ve fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarının kafa hareketlerinden etkilenebileceğini gösterdiği için (Power ve ark. 2012; Van Dijk ve ark. 2012), hareket artefaktlarını tespit etmek ve düzeltmek için Art temelli fonksiyonel aykırı gözlem tespit etme yöntemi (scrubbing) (Mazaika ve ark. 2009) kullanılmıştır. Kötü hacimleri tespit etmek için kesitten kesite değişen global ortalama kan oksijen seviyesi bağımlı (KOSB) yanıtı ve tüm kafa hareketlerinin toplamını yansıtan ve yeniden hizalama parametrelerinden hesaplanan ardışık ölçümler arası hareket (frame-wise displacement) ölçümleri kullanılmıştır. Bu ölçümler için yazılım içerisindeki 95 normdaki yüzdelik eşik değeri seçilmiştir. Buna göre global sinyal değişimi %1,5'i geçen ve hareket artefaktı 0,5 mm/TR'ı geçen hacimler otomatik olarak düzeltilmiştir. Bağdaştırma (coregistration) aşamasında yapısal görüntülerle fonksiyonel görüntüler aynı hizaya getirilerek bağdaştırılmıştır. Böylece düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntüler yüksek çözünürlüklü yapısal görüntülerin düzlemine göre hizalanarak normalizasyon aşamasına hazır hale getirilmiştir. Segmentasyon (segmentation) aşamasında yapısal görüntüler, doku olasılık haritalarının yardımıyla ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı olmak üzere farklı segmentlere ayrıştırılmıştır. Normalizasyon (normalization) aşamasında farklı katılımcılara ait yapısal ve fonksiyonel görüntüleri birbirleriyle karşılaştırılabilir hale getirmek için MNI standart düzlemine göre 2x2x2 mm çözünürlük ile yeniden boyutlandırılarak normalize edilmiştir. Son olarak fonksiyonel verilerin sinyal gürültü oranını arttırmak üzere yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width at Half Maximum, FWHM) 8 mm olan Gaussian filtre çekirdek (kernel) ile yumuşatma (smoothing) işlemi yapılmıştır.

Ön analiz aşamalarından sonra her katılımcının dinlenme durumu ve görev temelli beyin görüntüleri artefaktlar açısından kontrol edilmiştir. Buna göre dinlenme durumu görüntüleri için 216 volümün %20'sinden fazla (44) aykırı gözlemi (outlier) olan katılımcılar ile görev temelli görüntüler için 305 volümün %20'sinden fazla (61) aykırı gözlemi olan katılımcılar araştırma dışı bırakılmıştır. Buna göre üç katılımcının verileri araştırma kapsamına alınmamıştır.

3.4.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizleri

Verilerinin fonksiyonel aktivasyon analizleri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında çalışan SPM12 (Statistical Parametric Mapping, SPM; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; Friston ve ark. 2007) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ön analiz aşamalarının ardından yaklaşma/kaçınma görevi sırasında kaydedilen fonksiyonel görüntüler aktivasyon analizi için iki seviyeli analizden geçirilmiştir. İlk seviyede her katılımcı için görev koşullarının başlangıç ve ekranda kalış süreleri genel doğrusal model (ing: general linear model) içerisinde tasarım matrisi oluşturularak tanımlanmıştır. Görev koşulları pozitif fotoğrafların olduğu uyumlu denemeler, pozitif fotoğrafların olduğu uyumsuz denemeler, negatif fotoğrafların olduğu uyumlu denemeler, negatif fotoğrafların olduğu uyumsuz denemeler, yönerge ekranları ve yanlış denemeler olmak üzere toplam 6 koşul olarak belirlenmiş ve bokskar (boxcar) fonksiyonu olarak modellenmiştir. Tasarım matrisi oluşturulurken her fonksiyonun hem hemodinamik tepki fonksiyonu (Hemodynamic Response Function, HRF) ile hem de zaman ve dağılım türevleri ile konvolüsyonu yapılmıştır. Uyarılar arasındaki fiksasyon süreleri temel düzeyi oluşturması için modele eklenmemiştir. Ön işleme aşamasında hesaplanmış olan aykırı gözlem ve hareket parametreleri çoklu regressör değişkeni olarak modele eklenmiştir. Düşük frekanslardaki gürültüleri önlemek için yüksek geçiren filtre 256 sn olarak seçilmiştir. Her katılımcı için ikinci seviye analizde kullanılmak üzere her iki TMU seansı için görevin dört koşulunu içeren toplamda sekiz t-kontrast değeri hesaplanmıştır.

İkinci seviye analizde grup verileri rastgele etkiler için esnek (flexible) faktöryel ANOVA ile karşılaştırılmıştır. TMU seansı (aktif/plasebo), EMOSYON (pozitif/negatif) ve KOŞUL (uyumlu/uyumsuz) denek içi faktörler olarak tanımlanmıştır. Her denek içi faktörün ana etkisi ile her bir faktörün birbiri ile ikili etkileşimleri için aktivasyonlar hesaplanmıştır. Görevin koşulları ile ilişkili beyin

aktivasyonları analiz edilirken, aktif TMU seansının olası etkisini elimine etmek üzere sadece plasebo seansından sonra kaydedilen fonksiyonel görüntüler kullanılmıştır. Sonuçlar tüm beyin için küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE (family-wise error) düzeltilmiş $p_{FWE} < 0,001$ düzeyinde rapor edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerin anatomik karşılıkları MATLAB ortamında çalışan xjView araç kutusu (<https://www.alivelearn.net/xjview>) ile tespit edilmiş ve sonuçlar görselleştirilmiştir. Tablo ve şekillerde yer alan tüm koordinatlar MNI düzleminde verilmiştir.

3.4.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Psikofizyolojik Etkileşim Analizi

Manyetik uyarımın geniş ölçekli ağlar arası bağlantısalılığı nasıl etkilediğini incelemek üzere, Psikofizyolojik Etkileşim Analizi (psychophysiological interaction analysis, PPI) CONN yazılımı kullanılarak yapılmıştır. PPI ile iki farklı beyin bölgesi arasındaki bağlantısalılığın yaklaşma/kaçınma görevinin farklı koşullarına bağlı olarak nasıl değiştiği incelenmiştir (Friston ve ark. 1997). Deneyde kullanılan görev ikiden fazla koşul içerdiği için analizin genellenmiş PPI (generalized, gPPI) kullanılmıştır (McLaren ve ark. 2012). Buna göre, her bir hedef vokseldeki KOSB zaman serileri için ayrı bir çoklu regresyon modeli oluşturulur. Her model yordayıcı olarak şu faktörleri içerir: a) seçilen görev koşullarının kanonik HRF ile konvolüsyonu (psikolojik faktör), b) seçilen ilgi bölgelerindeki (region of interest, ROI) voksellerin HRF ile konvolüsyonu yapılmamış ortalama KOSB zaman serileri (fizyolojik faktör) ve c) bu iki faktörün çarpılmasıyla elde edilen etkileşim terimi (psikofizyolojik etkileşim faktörü). Analiz sonucunda elde edilen değerler bu modellerde etkileşim terimiyle ilişkilendirilen regresyon katsayılarını ifade etmektedir.

Çalışmanın tekrarlanabilirliğini arttırmak üzere ROI'ler CONN yazılımında tanımlı olan bölgelerden seçilmiştir. Çalışma kapsamında toplam 60 adet ROI kullanılmıştır. Tüm sonuçları birbiriyle karşılaştırabilme imkanı sağlaması açısından psikofizyolojik etkileşim analizinde ve dinlenim durumu analizlerinde aynı ROI'ler kullanılmıştır. Ağlar içerisinden olağan durum ağı (DMN) için medyal prefrontal korteks (mPFC), posteriyor singulat korteks (PCC), sağ ve sol lateral parietal korteks (LP), dikkat çekerlik ağı (SN) için anterior singulat korteks (ACC), sağ ve sol anterior insula, sağ ve sol rostral prefrontal korteks (RPFC), sağ ve sol supra marginal girus (SMG), dorsal dikkat ağı (DAN) için sağ ve sol intraparietal sulkus (IPS) ile sağ

ve sol frontal göz alanı (FEF), frontal pariyetal ağı (FPN) için sağ ve sol lateral prefrontal korteks (LPFC), sağ ve sol posteriyor pariyetal korteks (PPC), görsel ağ (VN) için primer, ventral ve dorsal VN ve duysal-motor ağ (SMN) için superiyor ile lateral sağ ve sol SMN ROI'leri seçilmiştir. Ayrıca duygusal işleme literatüründe sıklıkla kullanılan atlas ROI'leri seçilmiştir. Bunun için sağ ve sol frontal kutup (FP), sağ ve sol insular korteks (IC), sağ ve sol superiyor (SFG) ve medyal frontal girus (MFG), sağ ve sol inferiyor frontal girusun triangular (IFG tri) ve operkular kısımları (IFG oper), sağ ve sol presantral girus (PreCG), sağ ve sol postsantral girus (PostCG), sağ ve sol superiyor pariyetal lobul (SPL), mPFC, sağ ve sol parasingulat girus (PaCiG), singulat girusun ön (ACC) ve arka bileşeni (PCC), prekuneus, sağ ve sol frontal orbital korteks (FOrb), sağ ve sol oksipital kutup (OP), sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol amigdala, sağ ve sol akkumbens çekirdeği ROI'leri çalışma içerisinde alınmıştır.

İlk olarak, verilerdeki gürültüyü gidermek üzere fonksiyonel görüntülerden elde edilen sinyaller 0,008-0,09 Hz aralığında filtrelenmiştir. Ardından ak madde, beyin omurilik sıvısı (BOS), hareket parametreleri ve görev koşullarının, koşulunun kendisinden kaynaklı karıştırıcı faktörlerin etkisi sinyallerden çıkarılmıştır. Birinci seviye analizde her katılımcı için seçilen tüm ROI'lerin tüm beyin vokselleri ile arasındaki regresyon değerleri hesaplanmış ve beta değerine çevrilmiştir. İkinci seviyede grup seviyesindeki karşılaştırmalar için koşullar arasındaki bağlantısallık değişimleri 2x2x2 tekrarlanmış ölçümler ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. TMU'nın aktif olarak yapıp yapılmadığı, uyarıların değerliği (pozitif/negatif) ve deneme koşulunun uyumlu veya uyumsuz olması denek içi faktörler olarak tanımlanmıştır. Tüm sonuçlar için eşik değerleri voksel seviyesinde $p_{UNC} < 0,001$ düzeltilmemiş ve küme seviyesinde $p_{FWE} < 0,05$ FWE düzeltilmiş olarak belirlenmiştir. ROI'lerin kullanıldığı tüm analizlerde çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapmak amacıyla, p_{FWE} değeri kullanılan ROI sayısına bölünerek, Bonferroni-düzeltilmiş (BC) p değerine göre anlamlı bulunan sonuçlar rapor edilmiştir ($p_{FWE-BC} < 0,00083$). Anlamlı çıkan etkileşimlerde, her katılımcının her koşul için ortalama beta değerleri hesaplanmış ve post-hoc analizleri SPSS programı kullanarak yapılmıştır.

3.4.5. Dinlenme Durumu Verilerinde Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

Beynin dinlenme durumu fMRG verileri tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi yöntemiyle, CONN yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

Verilerdeki gürültüyü gidermek üzere fonksiyonel görüntülerden elde edilen sinyallerin filtrelenmesinin ardından ak madde, BOS, hareket parametreleri ve dinlenim koşulunun kendisinden kaynaklı karıştırıcı faktörlerin etkisi sinyallerden çıkarılmıştır. Birinci seviye analizde her katılımcı için seçilen tüm ROI'lerin içerisindeki voksellerin KOSB zaman serileri için ortalaması alınmış ve her bir beyin vokselinden elde edilen KOSB zaman serileri ile arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Elde edilen korelasyon katsayıları Fisher transformasyonu kullanılarak Z değerlerine çevrilmiştir. İkinci seviye analizde, tüm ROI'lerin Z değerleri TMU uygulamasının iki seansı (aktif/plasebo) arasında eşleştirilmiş örneklem t-testi ile karşılaştırılmış ve tüm sonuçlar için eşik değerleri voksel seviyesinde $p_{UNC} < 0,001$ ve küme seviyesinde $p_{FWE} < 0,05$ düzeltilmiş değerler üzerinden çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni-düzeltilmiş p değerine göre anlamlı bulunan sonuçlar bildirilmiştir ($p_{FWE-BC} < 0,00083$).

4. BULGULAR

4.1. Davranışsal Bulgular

Katılımcılara tüm deney prosedürü bittikten sonra, aktif ve plasebo TMU seansına katıldıkları zamanlar açıklanmış ve iki seans arasında herhangi bir farklılık hissedip hissetmedikleri sorulmuştur. Katılımcıların hepsi aktif TMU uygulaması ile plasebo uygulama arasında bir fark hissetmediklerini belirtmişlerdir.

4.1.1. Ölçek ve Envanterlere İlişkin Bulgular

Katılımcıların durumluk kaygı envanterine verdikleri yanıtlar TMU öncesi, aktif TMU sonrası, plasebo TMU sonrası için karşılaştırılmış ve herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır ($t(16) = -0,576$, $p = 0,573$) (ortalama kaygı puanı: plasebo = $31,94 \pm 8,76$; aktif = $33,18 \pm 7,57$). Katılımcıların ölçek ve envanterlere ilişkin puanlarının tanımlayıcı istatistik bilgileri Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Ölçek ve envanterlere ait tanımlayıcı istatistik bilgileri

Ölçek / Envanter	Alt ölçek	Ortalama $\pm$ SS (Aralık)
Sürekli Kaygı Envanteri		$43,79 \pm 9,21$ (28 - 64)
Duygu Düzenleme Ölçeği	Yeniden Değerlendirme	$30,58 \pm 7,57$ (8 - 42)
Duygu Düzenleme Ölçeği	Gizleme	$14,32 \pm 5,45$ (4-23)
DİS / DAS	Davranışsal İnhibisyon	$15,63 \pm 3,43$ (10-21)
DİS / DAS	Ödüle Duyarlılık	$7,74 \pm 3,43$ (5-19)
DİS / DAS	Eğlence Arayışı	$8,05 \pm 2,93$ (4-16)
DİS / DAS	Dürtü	$8,47 \pm 2,43$ (4-14)

SS: standart sapma, DİS / DAS: Davranışsal İnhibisyon Sistemi ve Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği.

4.1.2. Yaklaşma / Kaçınma Görevine İlişkin Bulgular

Yaklaşma / kaçınma görevinin tüm koşullarındaki tepki süreleri ve tepki sürelerinden elde edilen yaklaşma/kaçınma puanları normal dağılım göstermektedir (Shapiro–Wilk testi: tüm $p > 0,13$). Her deney koşulu için doğru yanıtlara verilen

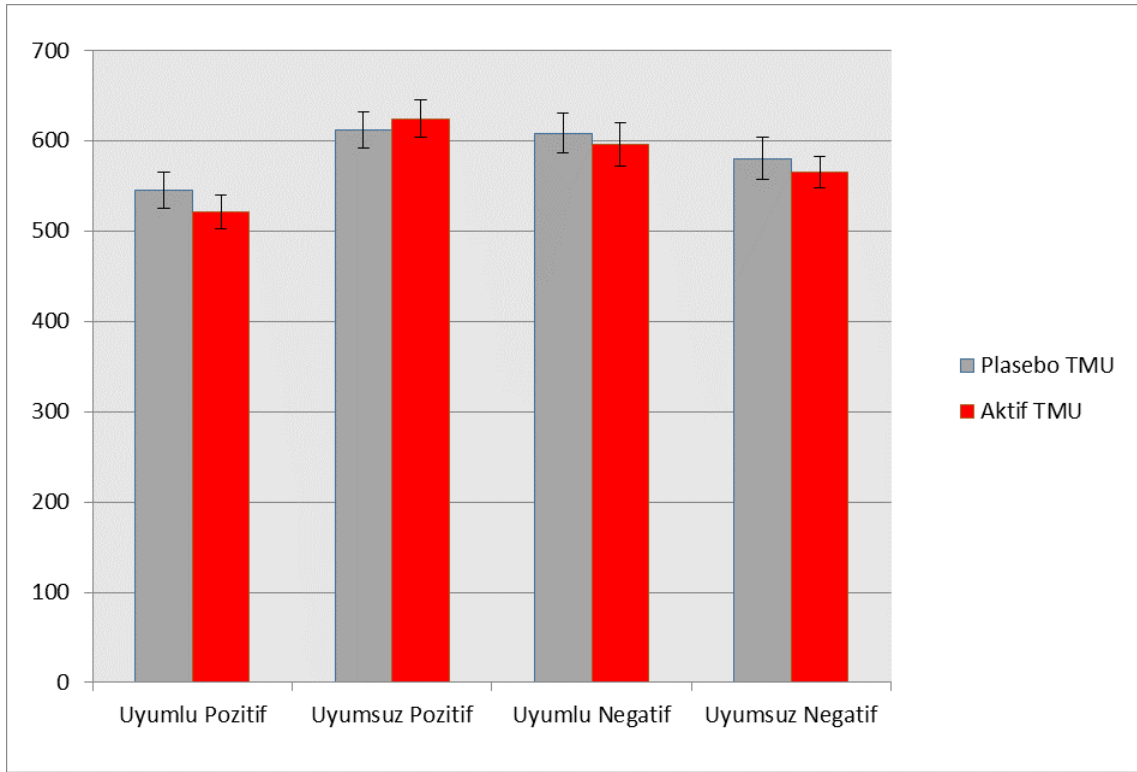
tepkilerin ortalaması ve hatalı (yanlış veya kaçırılan) denemelerin yüzdelerinin ortalamasına ait tanımlayıcı istatistik bilgileri Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Her deney koşuluna ait tanımlayıcı istatistik bilgileri

Deney Koşulu	Uyarım Tipi	Doğru yanıtlara ait tepki süresi			Hatalı yanıt yüzdesi		
		Ortalama	SS	Aralık	Ortalama	SS	Aralık
Uyumlu Pozitif	<i>Plasebo</i>	544,895	85,777	433,50/729,50	8,29	9,862	0/40
	<i>Aktif</i>	521,053	83,246	389,5/674	3,553	2,403	0/7,5
Uyumsuz Pozitif	<i>Plasebo</i>	611,789	89,176	416,50/746	13,684	10,586	0/40
	<i>Aktif</i>	624,421	91,034	475,0/823	15,132	9,628	2,5/42,5
Uyumlu Negatif	<i>Plasebo</i>	608,29	97,799	459/795,5	10,658	9,423	0/40
	<i>Aktif</i>	596,342	104,532	409/784	9,474	7,664	0/30
Uyumsuz Negatif	<i>Plasebo</i>	580,184	100,494	397/788,5	16,842	10,201	0/35
	<i>Aktif</i>	565,29	77,187	397/668	13,29	10,641	0/35

N: 19. SS: standart sapma

Doğru yanıtlara ilişkin tepki sürelerinin analizi sonucu TMU etkisinden bağımsız olarak emasyon faktörünün ana etkisi ($F(1,18) = 4,226$, $p = 0,05$) ile deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olmasının ana etkisi ($F(1,18) = 15,752$, $p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katılımcıların pozitif içerikli fotoğraflara (ortalama tepki süresi: $575,54 \pm 16,83$) negatif içerikli fotoğraflara göre (ort.: $587,53 \pm 19,64$) daha hızlı tepki verdikleri ve uyumlu bloklarda (ort.: $567,64 \pm 18,42$) uyumsuzlara (ort.: $595,42 \pm 18,36$) göre daha hızlı oldukları gözlenmiştir. Ayrıca TMU, emasyon ve koşulun etkileşimi anlamlı bulunmuştur ($F(1,18) = 4,273$, $p = 0,05$). Negatif fotoğraflarda blok koşulunun ne olduğundan bağımsız olarak aktif TMU sonrası tepki süreleri plasebo TMU ile karşılaştırıldığında azalırken, pozitif fotoğraflarda uyumlu bloklarda benzer bir azalmaya rağmen, uyumsuz bloklarda aynı eğilim gözlenmemiştir. Post-hoc analizlere göre TMU seansı sonrası plasebo seansa göre pozitif fotoğrafların olduğu durumda uyumlu bloklarda uyumsuzlara göre katılımcıların daha hızlı tepki verdiği gözlenmiştir ($t(18) = 3,1$, $p < 0,012$). Deney koşullarının ortalama tepki süresine ilişkin değerleri Şekil 4-1’de gösterilmiştir.

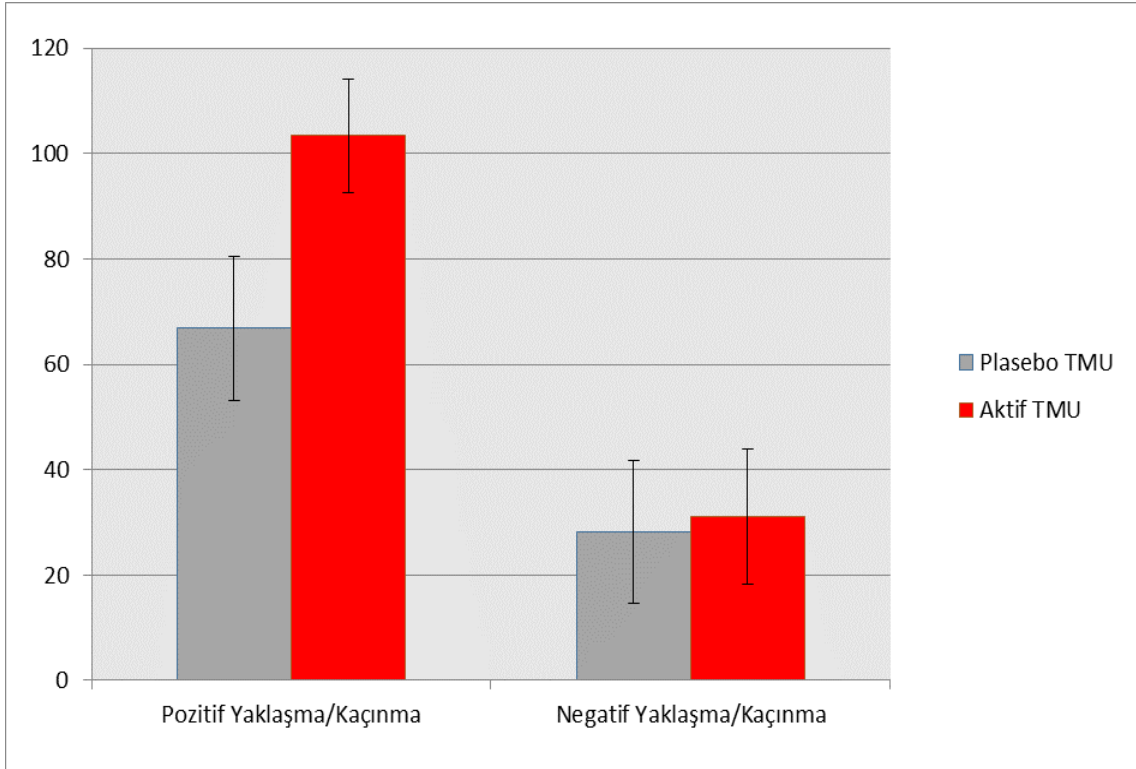


Şekil 4-1: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimini gösteren ortalama tepki süreleri

Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir.

Her katılımcının yukarı tuşa basarak verdikleri doğru yanıtlardan aşağı tuşa basarak verdikleri doğru yanıtlara ilişkin tepki süreleri çıkarılarak hem pozitif ve hem de negatif içerikli fotoğraflar için yaklaşma/kaçınma puanları hesaplanmıştır. Hesaplanan puanın negatif olması kaçınma davranışı ile pozitif olması yaklaşma davranışı ile ilişkilendirilmektedir. Tüm emosyon tipleri için yaklaşma/kaçınma puanlarının pozitif değerler taşıdığı gözlenmiş ve TMU faktörünün ana etkisi ($F(1,18) = 4,273$, $p = 0,05$) ile emosyon faktörünün ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F(1,18) = 15,752$, $p < 0,001$). Buna göre, aktif TMU seansı (ort.: $67,21 \pm 8,07$) plasebo seansı (ort.: $47,5 \pm 10,74$) ile karşılaştırıldığında fotoğrafların içeriğinden bağımsız olarak yaklaşma/kaçınma puanlarının pozitifliği artmıştır. Ayrıca pozitif fotoğraflar (ort.: $85,13 \pm 10,81$) için katılımcıların yaklaşma puanları negatif

fotoğraflara (ort.: $29,58 \pm 10,78$) göre daha fazla artmıştır. Post-hoc analizlere göre TMU seansı sonrası plasebo seansa göre pozitif fotoğrafların olduğu koşulda daha yüksek puanlar olduğu gözlenmiştir ($t(18) = 3,1, p < 0.012$). TMU seansının aktif veya plasebo olmasına göre yaklaşma/kaçınma puanlarının nasıl değiştiğini gösteren grafik Şekil 4-2’de verilmiştir.

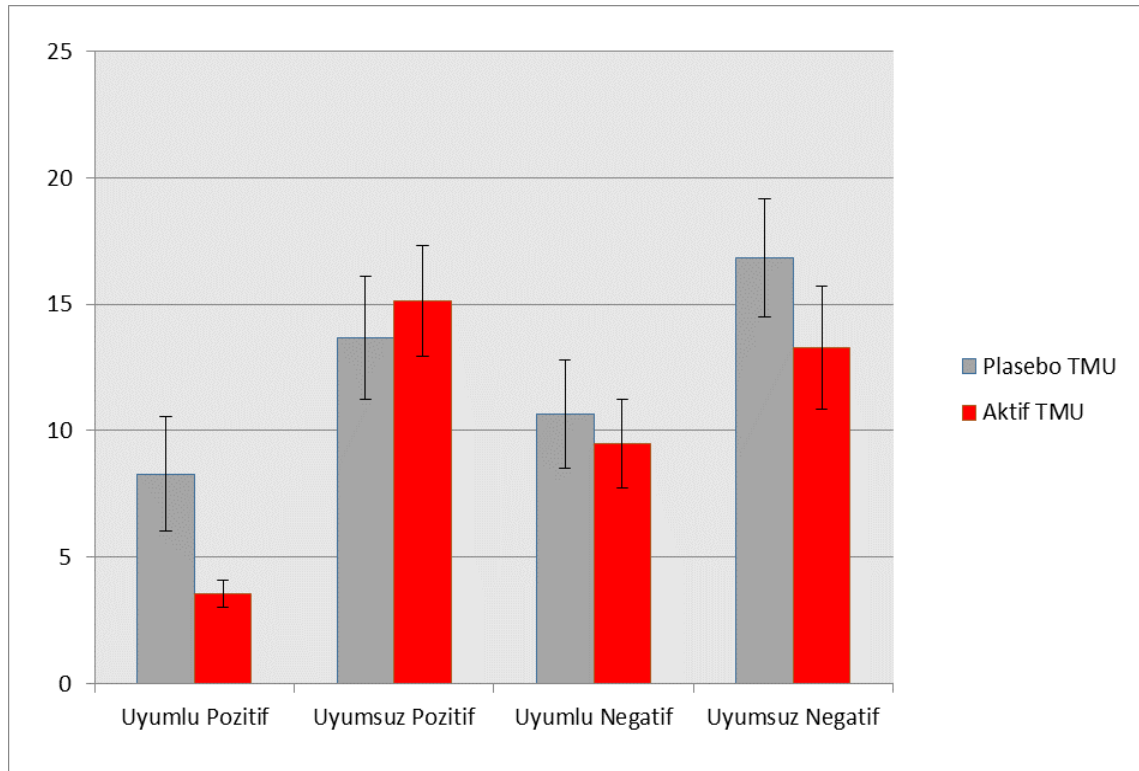


Şekil 4-2: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansının aktif veya plasebo olmasına göre yaklaşma/kaçınma puanlarının değişimi

Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir.

Hatalı denemelerin yüzdelerinin analizi sonucu TMU etkisinden bağımsız olarak emasyon faktörünün ana etkisi ($F(1,18) = 9,039, p = 0,008$) ile deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olmasının ana etkisi ($F(1,18) = 15,131, p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katılımcıların pozitif içerikli fotoğraflar sırasında (ortalama hata oranı: $10,16 \pm 1,43$) negatif içerikli fotoğraflara göre (ort.: $12,57 \pm 1,53$) yaptıkları hata sayısı daha azdır ve uyumlu bloklarda (ort.: $7,99 \pm 1,33$) uyumsuzlara (ort.: $14,74 \pm 1,95$) göre daha doğru tepki verdikleri gözlenmiştir. Ayrıca TMU, emasyon ve koşul faktörlerinin etkileşimi anlamlı bulunmuştur ($F(1,18) = 6,99, p = 0,017$). Negatif

fotoğraflarda blok koşulunun ne olduğundan bağımsız olarak aktif TMU sonrası hata oranları plasebo TMU ile karşılaştırıldığında azalırken, pozitif fotoğraflarda uyumlu bloklarda benzer bir azalmaya rağmen, uyumsuz bloklarda aynı eğilim gözlenmemiştir. Post-hoc analizlerde TMU seansı sonrası plasebo seansa göre deney koşulları arasında hata oranları açısından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ($p > 0.012$). Deney koşullarındaki hata puanlarına ilişkin ortalama hatalı denemelerin yüzdelik değerleri Şekil 4-3'te gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), эмоyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimini gösteren ortalama hatalı denemelerin yüzdesi

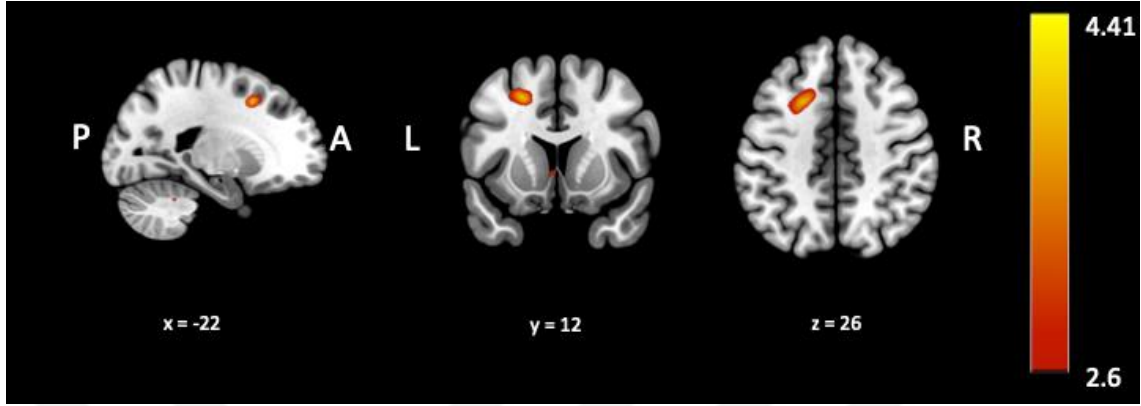
Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir.

4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerine İlişkin Bulgular

4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Fonksiyonel Aktivasyon Analizi Bulguları

Yaklaşma/kaçınma görevi sırasında kaydedilen fMRG görüntülerinde, TMU seansının ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$) farklılık göstermiştir. Buna göre aktif manyetik uyarım plasebo uyarımla karşılaştırıldığında sol medyal (MFG) ve

superior frontal gyrus (SFG) içeren bir kümede aktivasyon artışı gözlenmiştir. Aktivasyon artışı 658 vokselde bulunmuştur ve anlamlı bulunan bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-3 ve Şekil 4-4’te verilmiştir.



Şekil 4-4: Yaklaşma/kaçınma görevinde aktif TMU koşulunda plasebo TMU koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

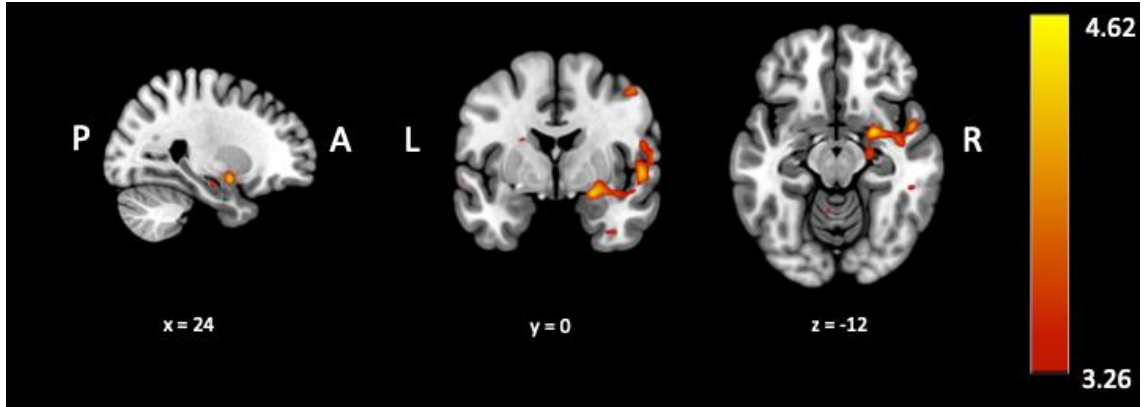
Sol medyal/superior frontal gyrus bölgesi (x/y/z = -22/12/46, k=658), MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal (x), koronal (y) ve aksiyal (z) kesitte gösterilmiştir. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek T değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ.

Tablo 4-3: Yaklaşma/kaçınma görevinde aktif TMU koşulunda plasebo TMU koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar

Anatomik Bölgeler (Küme)	Voksel Sayısı (Küme)	MNI Koordinatları (Tepe Voksel, x y z, mm)	T Değeri (Tepe Voksel)	p-FWE
Medyal/superior frontal gyrus L	658	-22 12 46	4,41	0,01

L: sol, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı. P-FWE: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş sonuçları ifade eder.

Plasebo uyarımdan sonra kaydedilen fMRG görüntülerinde, deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olmasının ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur. Uyumlu blokların olduğu denemeler uyumsuz denemelerin olduğu bloklarla karşılaştırıldığında sağ amigdalayı içeren bir kümede aktivasyon artışı gözlenmiştir. Voksel sayısı 540 olan kümedeki bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-4 ve Şekil 4-5’te gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Yaklaşma/kaçınma görevinde uyumlu bloklarda uyumsuz bloklara göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

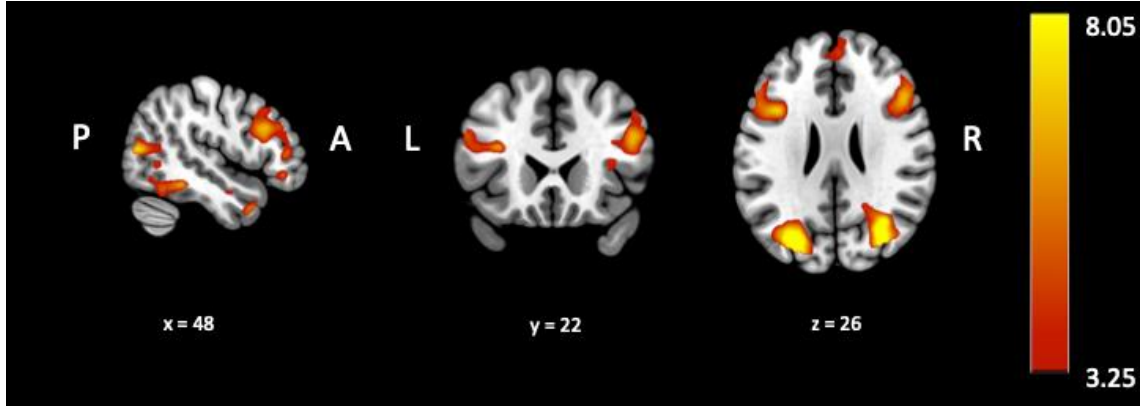
Sağ amigdala bölgesi ($x/y/z = 24/0/-12$, $k=540$), MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal (x), koronal (y) ve aksiyal (z) kesitte gösterilmiştir. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek T değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ.

Tablo 4-4: Yaklaşma/kaçınma görevinde uyumlu bloklarda uyumsuz bloklara göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar

Anatomik Bölgeler (Küme)	Voksel Sayısı (Küme)	MNI Koordinatları (Tepe Voksel, mm)	T Değeri (Tepe Voksel)	p-FWE
Amigdala R	540	24 0 -12	4,62	<0,001

R: sağ, x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı. P-FWE: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş sonuçları ifade eder.

Plasebo uyarımdan sonra kaydedilen fMRG görüntülerinde, emosyonun ana etkisi dört ayrı kümede istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur. Negatif içerikli fotoğrafların olduğu denemeler pozitif içerikli fotoğraflarla karşılaştırıldığında başlıca sağ fusiform girus, sağ superiyor medyal frontal girus, sol ve sağ IFG triangular kısım yapılarını kapsayan geniş kümelerde aktivasyon artışı gözlenmiştir (küme voksel sayıları sırasıyla: 11468, 423, 939 ve 756 voksel). Anlamlı bulunan kümelerdeki bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-5 ve Şekil 4-6’da gösterilmiştir.



Şekil 4-6: Yaklaşma/kaçınma görevinde negatif içerikli fotoğraf koşulunda pozitif içerikli fotoğraf koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren bölgeler

Sağ fusiform gyrus ($x/y/z = 28/-38/-20$, $k=11468$), sağ superiyor medyal frontal gyrus ($x/y/z = 4/50/36$, 423), sol ($x/y/z = -36/12/24$, $k=939$) ve sağ ($x/y/z = 48/22/26$, $k=756$) inferior frontal gyrusun (IFG) triangular kısmı, MNI-152 T1 şablonu üzerinde sagittal (x), koronal (y) ve aksiyal (z) kesitte gösterilmiştir. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek T değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ.

Tablo 4-5: Yaklaşma/kaçınma görevinde negatif içerikli fotoğraf koşulunda pozitif içerikli fotoğraflara koşuluna göre anlamlı aktivasyon artışı gösteren kümelerle ilişkin sonuçlar

Anatomik Bölgeler (Küme)	Voksel Sayısı (Küme)	MNI Koordinatları (Tepe Voksel, x y z, mm)	T Değeri (Tepe Voksel)	P-FWE
Fusiform gyrus R	11468	28 -38 -20	8,05	<0,001
Superiyor medyal frontal R	423	4 50 36	6,06	<0,001
Inferiyor frontal gyrus triangular kısım L	939	-36 12 24	5,48	<0,001
Inferiyor frontal gyrus triangular kısım R	756	48 22 26	5,19	<0,001

L: sol, R: sağ. x: sagittal, y: koronal, z: aksiyal kesit koordinatı. P-FWE: Küme seviyesinde FWE düzeltilmiş sonuçları ifade eder.

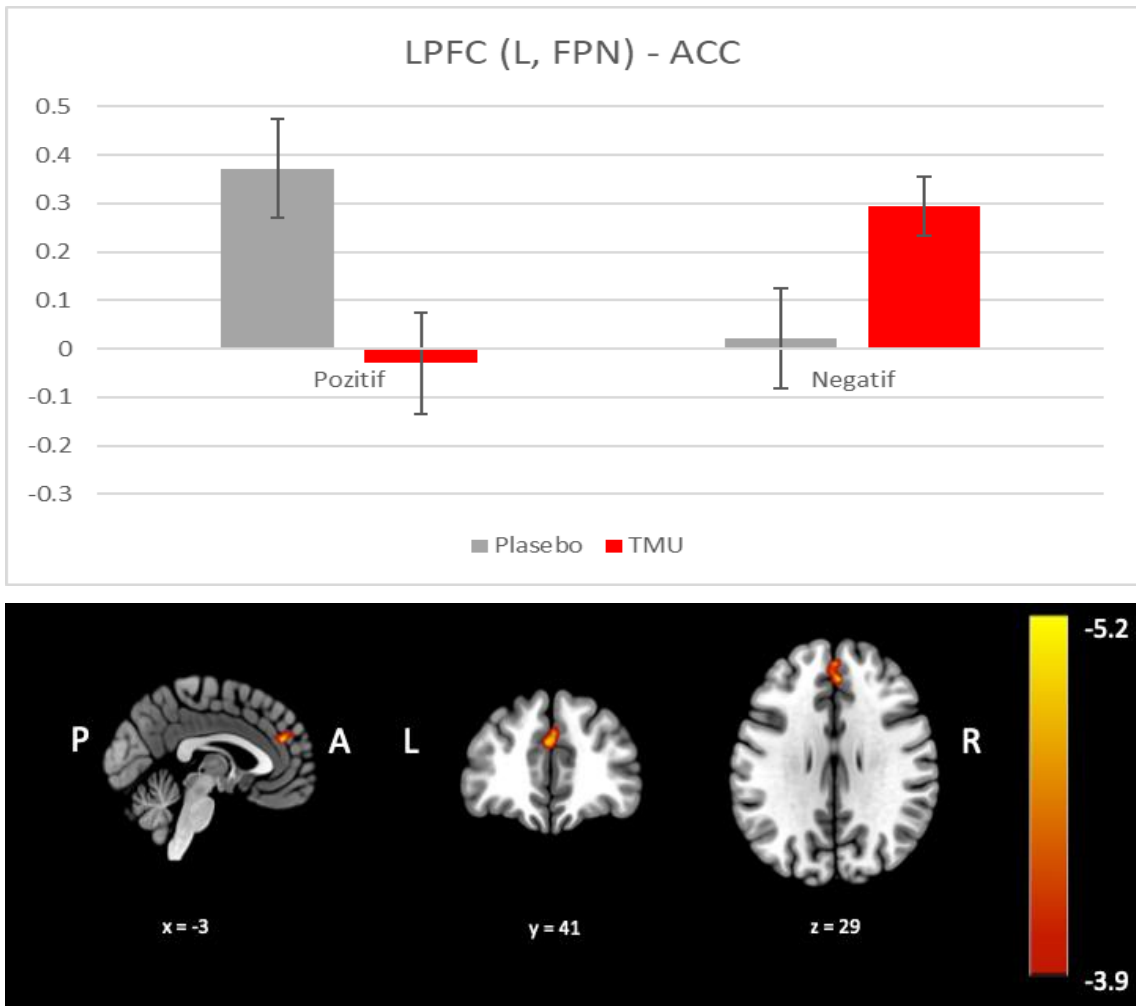
Deney faktörlerin ana etkileri dışında her bir faktörün birbiri ile ikili etkileşimlerine bakılmış, fakat herhangi bir anlamlı etkileşim gözlenmemiştir.

4.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Psikofizyolojik Etkileşim Analizi Bulguları

gPPI analizinden elde edilen beta değerleriyle yapılan tekrarlanmış ölçümler ANOVA analizi sonucunda, TMU seansının aktif veya plasebo olması ile fotoğrafların

pozitif veya negatif olması koşullarının etkileşiminde aşağıdaki ROI'lerde anlamlı bağlantısallık değişimleri bulunmuştur:

Fronto-pariyetal ağın (FPN) sol hemisferdeki lateral prefrontal korteks bileşeni (LPFC) ile dorsal ACC'yi içeren 305 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,00017$). Şekil 4-7'de aktif TMU seansı plasebo seansla karşılaştırıldığında, aktif TMU seansında pozitif içerikli fotoğraflarda bağlantısallıkta anlamlı azalma gözlenirken (ortalama beta plasebo = 0,37; aktif = -0,03; $p < 0.025$), negatif içerikli fotoğraflarda anlamlı artış gözlenmektedir (ortalama beta plasebo = 0,02; aktif = 0,3; $p < 0.025$).

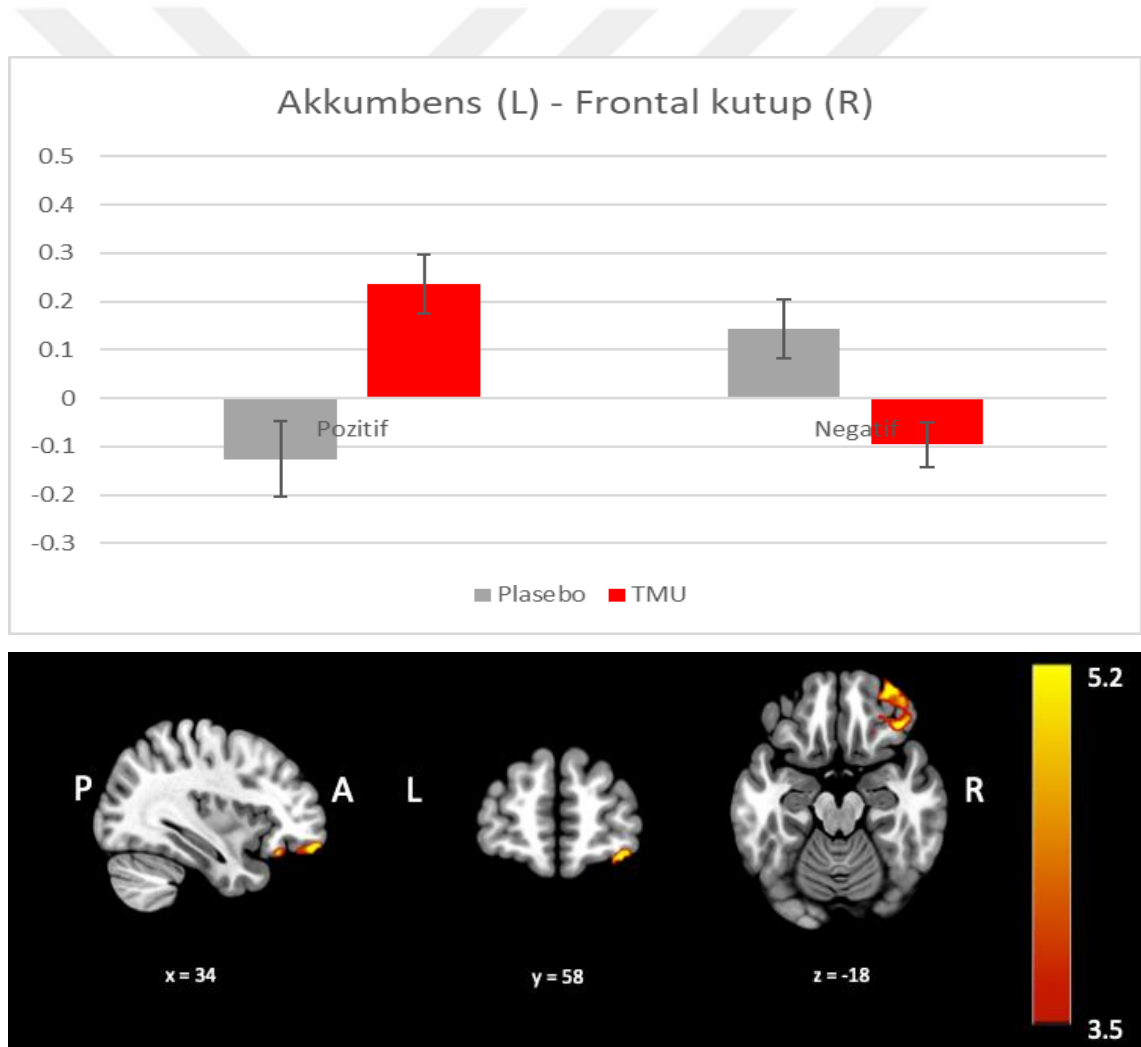


Şekil 4-7: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile emosyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte fronto-pariyetal ağın (FPN) bileşeni olan sol lateral prefrontal korteks (LPFC) ilgi alanı (ROI) ile dorsal anterior singulat korteks (dACC) vokselleri arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık

değişimi gösteren dACC bölgesinin (x/y/z = 0/32/18, k=305) vokselleri yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyandırma.

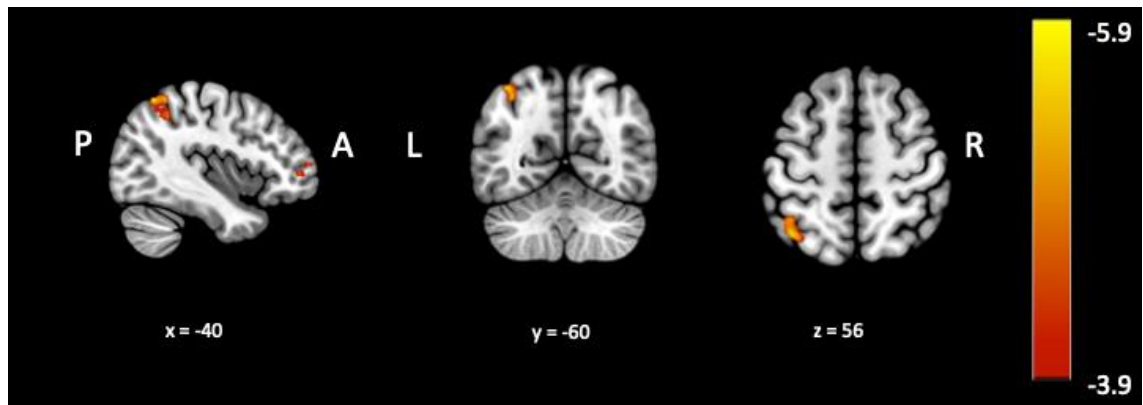
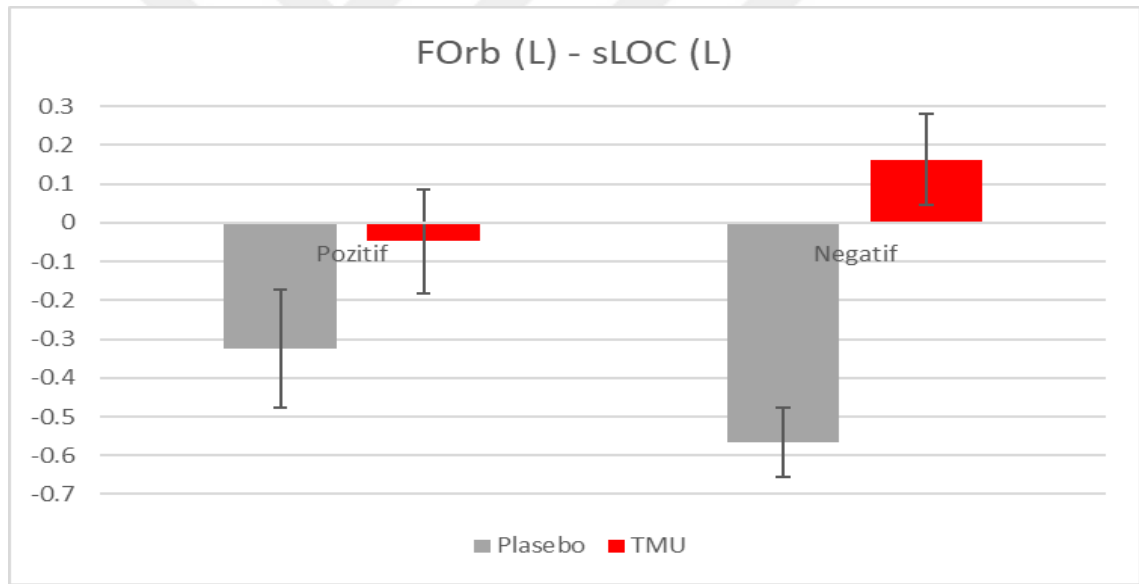
Sol akkumbens çekirdeği ile sağ hemisferdeki FP ve FOrb korteksi içeren 301 voksellik bir kümenin bağlantısalılığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,00016$). Şekil 4-8’de aktif TMU seansında plasebo seansa göre, pozitif fotoğraflar için var olan negatif bağlantısalılığın anlamlı olarak pozitif olduğu (ortalama beta plasebo = -0,13; aktif = 0,24; $p < 0.025$) ve negatif fotoğraflar için olan pozitif bağlantısalılığın negatif yönde anlamlı olarak değiştiği bulunmuştur (ortalama beta plasebo = 0,14; aktif = -0,1; $p < 0.025$).



Şekil 4-8: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile emosyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte sol akkumbens ilgi alanı (ROI) ile sağ frontal kutup (FP) / frontal orbital korteks (FOrb) vokselleri arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sağ FP / FOrb korteks vokselleri ($x/y/z = 34/58/-18$, $k=301$) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

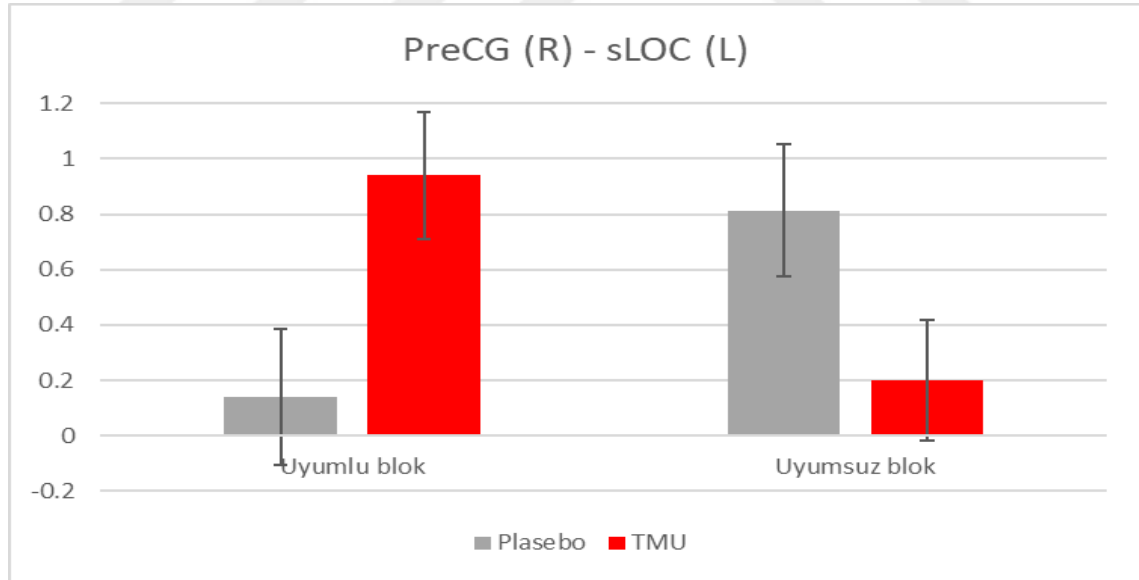
Sol hemisferdeki FOrb korteks ile sol lateral oksipital korteksin superiyor kısmını (sLOC) içeren 363 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,00002$). Şekil 4-9'da aktif TMU seansında plasebo seansa göre, pozitif fotoğraflar için var olan negatif bağlantısallığın azaldığı, fakat bu değişimin anlamlı olmadığı (ortalama beta plasebo = $-0,32$; aktif = $-0,05$; $p > 0.025$) ve negatif fotoğraflar için olan negatif bağlantısallığın pozitif yönde anlamlı olarak değiştiği gözlenmiştir (ortalama beta plasebo = $-0,57$; aktif = $0,16$; $p < 0.025$).

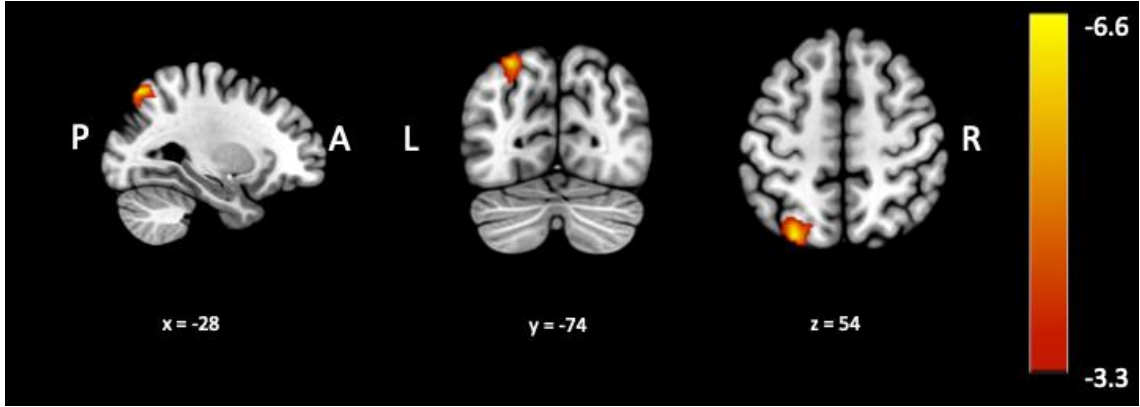


Şekil 4-9: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile эмоasyon (pozitif/negatif) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte sol frontal orbital korteks (FOrb) ilgi alanı (ROI) ile sol lateral oksipital korteksin superiyor kısmındaki (sLOC) vokseller arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sol sLOC vokselleri ($x/y/z = -40/-60/56$, $k=363$) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

TMU seansının aktif veya plasebo olması ile deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olması koşullarının etkileşiminde sağ presantral girus ile sol hemisferdeki lateral oksipital korteksin superiyor kısmını (sLOC) içeren 254 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,00054$). Şekil 4-10'da aktif TMU seansı plasebo seansla karşılaştırıldığında, aktif TMU seansında uyumlu bloklarda bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken (ortalama beta plasebo = 0,14; aktif = 0,94; $p < 0.025$), uyumsuz bloklarda anlamlı azalma gözlenmektedir (ortalama beta plasebo = 0,81; aktif = 0,2; $p < 0.025$).



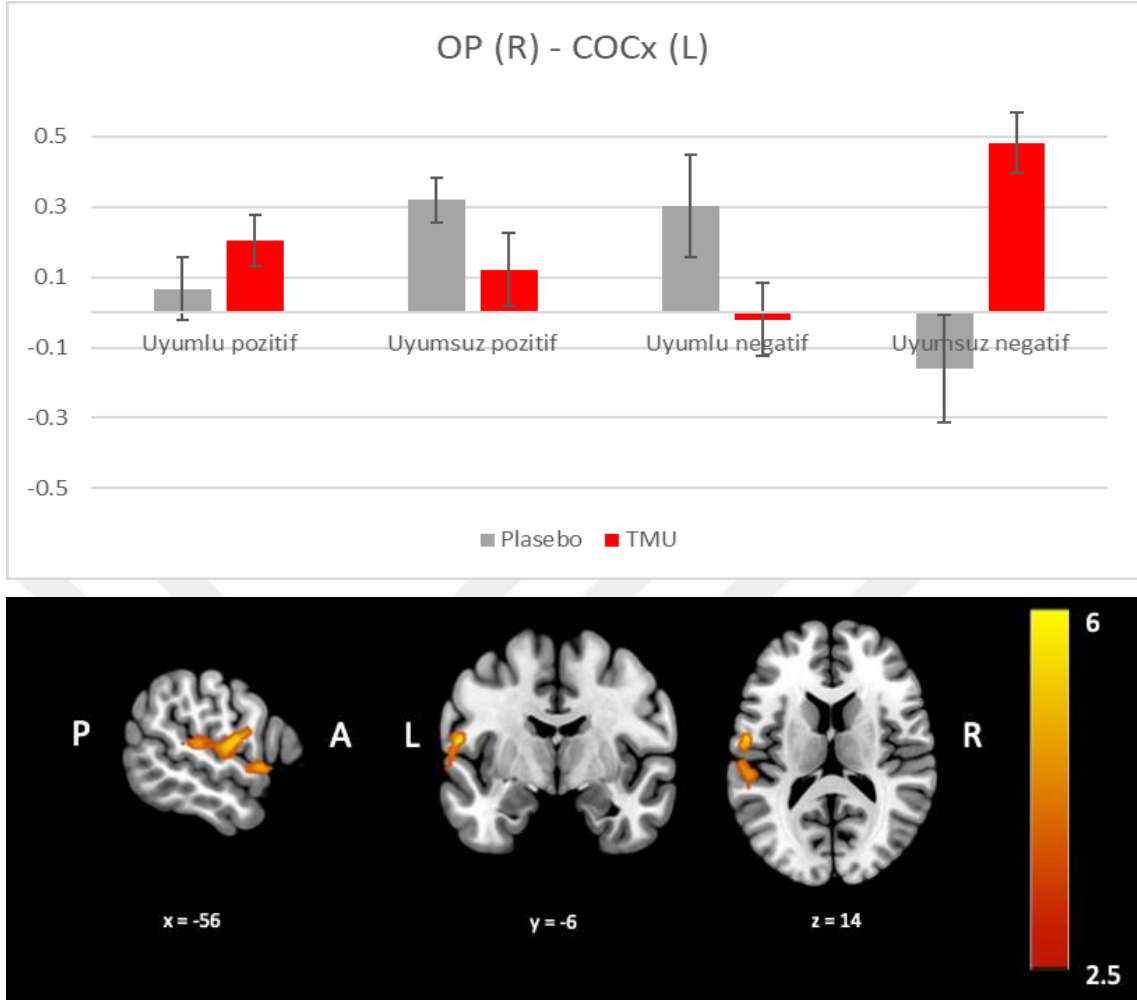


Şekil 4-10: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo) ile deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olması koşullarının etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte sağ presantral girus (PreCG) ilgi alanı (ROI) ile sol lateral oksipital korteksin superiyor kısmındaki (sLOC) vokseller arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sol sLOC vokselleri (x/y/z = -28/-74/54, k=254) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

Tüm faktörlerinin etkileşiminde (TMU x эмоция x koşul) aşağıdaki ROI'lerde anlamlı bağlantısallık değişimleri bulunmuştur:

Sağ oksipital kutup ile sol santral operkular korteks (COCx) ve planum temporal'i içeren 425 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,000008$). Şekil 4-11'de aktif TMU seansı plasebo seansla karşılaştırıldığında, aktif TMU seansında uyumlu bloktaki pozitif içerikli fotoğraflar ile (ortalama beta plasebo = 0,06; aktif = 0,2) uyumsuz bloktaki negatif içerikli fotoğraflarda (ortalama beta plasebo = -0,16; aktif = 0,48) bağlantısallıkta artış gözlenirken, diğer iki koşulda bağlantısallıkta azalma gözlenmektedir (uyumsuz-pozitif ortalama beta: plasebo = 0,32; aktif = 0,12; uyumlu-negatif: plasebo = 0,3; aktif = -0,02). Post-hoc analizlere göre sadece uyumsuz bloktaki negatif içerikli fotoğraflarda gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.012$).

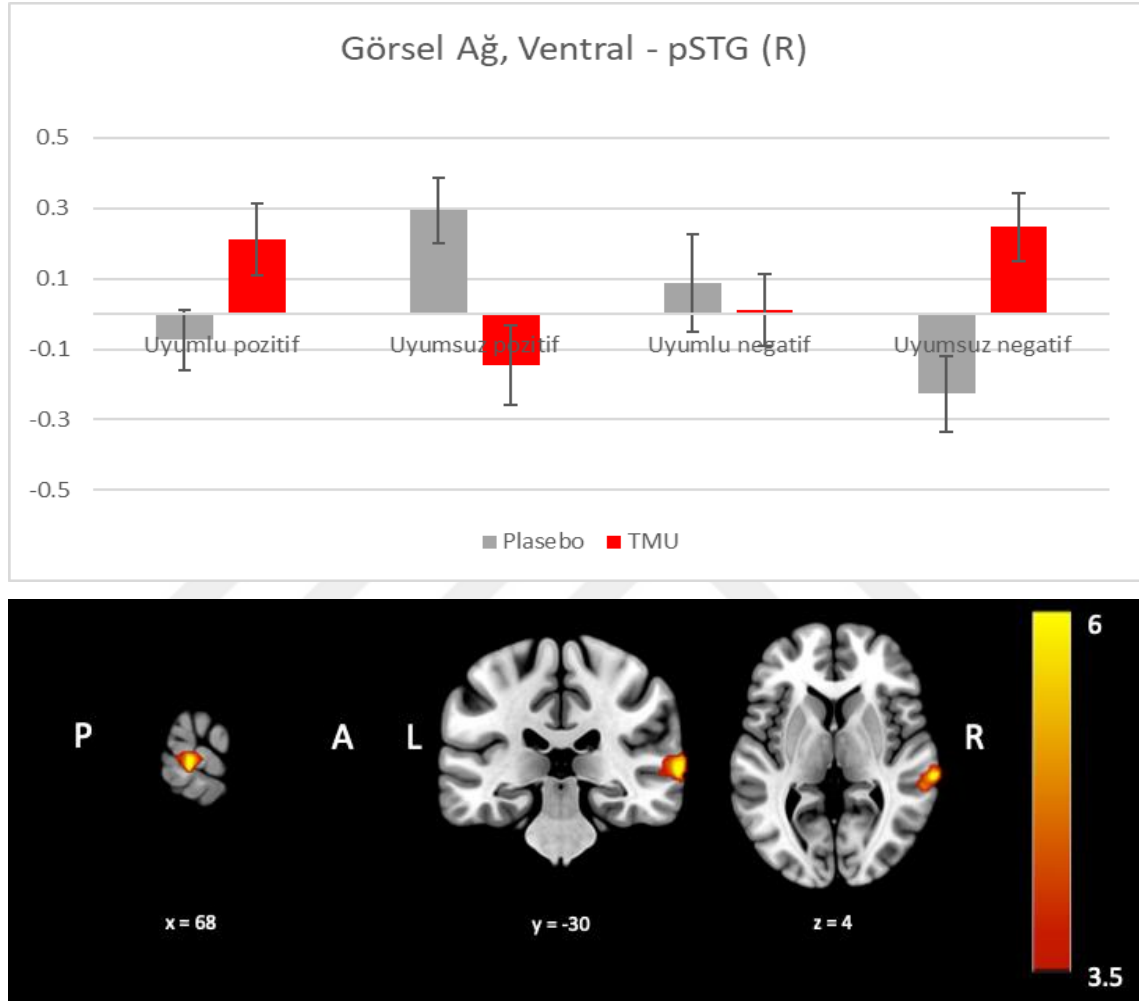


Şekil 4-11: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), эмоyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte sağ oksipital kutup (OP) ilgi alanı (ROI) ile sol santral operkular korteks (COCx) vokselleri arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sol COCx vokselleri (x/y/z = -56/-06/14, k=425) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarmı.

Görsel ağın (VN) ventral bileşeni ile sağ hemisferde posteriyör superiyör temporal girusu (pSTG) içeren 261 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,0005$). Şekil 4-12’de plasebo seansla karşılaştırıldığında, aktif TMU seansında uyumlu bloktaki pozitif içerikli fotoğraflar ile (ortalama beta plasebo = -0,07; aktif = 0,21) uyumsuz bloktaki negatif içerikli fotoğraflarda (ortalama beta plasebo = -0,23; aktif = 0,25) bağlantısallığın arttığı gözlenirken, diğer koşullarda

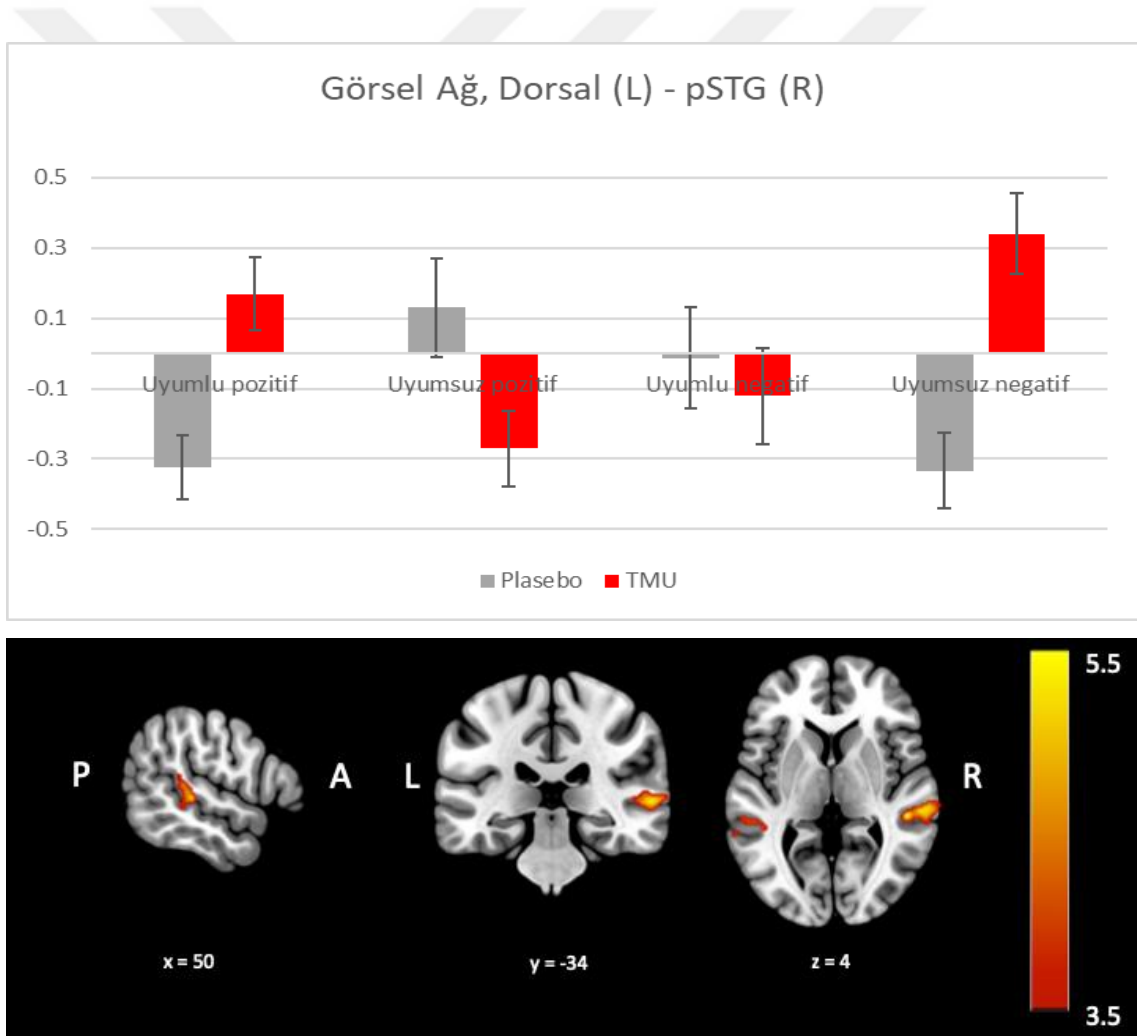
bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur (uyumsuz-pozitif ortalama beta: plasebo = 0,29; aktif = -0,15; uyumlu-negatif: plasebo = 0,09; aktif = 0,01). Uyumlu bloktaki negatif fotoğraflar sırasında gözlenen bağlantısallık değişimleri dışındaki tüm koşullardaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.012$).



Şekil 4-12: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), emosyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte görsel ağın ventral bileşeni ilgi alanı (ROI) ile sağ posteriyor superiyor temporal girus (pSTG) vokselleri arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sağ pSTG vokselleri (x/y/z = 68/-30/4, k=261) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyurum.

Görsel ağın (VN) sol hemisferdeki dorsal bileşeni ile sağ hemisferde posteriyör superiyör temporal girusu içeren 270 voksellik bir kümenin bağlantısallığı değişmiştir ($T(18) = 3,61$, $p_{FWE-BC} = 0,00046$). Şekil 4-13'te plasebo seansla karşılaştırıldığında, aktif TMU seansında uyumlu bloktaki pozitif içerikli fotoğraflar ile (ortalama beta plasebo = $-0,32$; aktif = $0,17$; $p < 0,012$) uyumsuz bloktaki negatif içerikli fotoğraflarda (ortalama beta plasebo = $-0,33$; aktif = $0,34$; $p < 0,012$) negatif bağlantısallığın istatistiksel açıdan anlamlı olarak pozitif olduğu bulunurken, diğer koşullarda bağlantısallığın negatife doğru değiştiği, fakat bu değişimin anlamlı olmadığı gözlenmiştir (uyumsuz-pozitif ortalama beta: plasebo = $0,13$; aktif = $-0,27$; uyumlu-negatif: plasebo = $-0,01$; aktif = $-0,12$; $p > 0,012$).

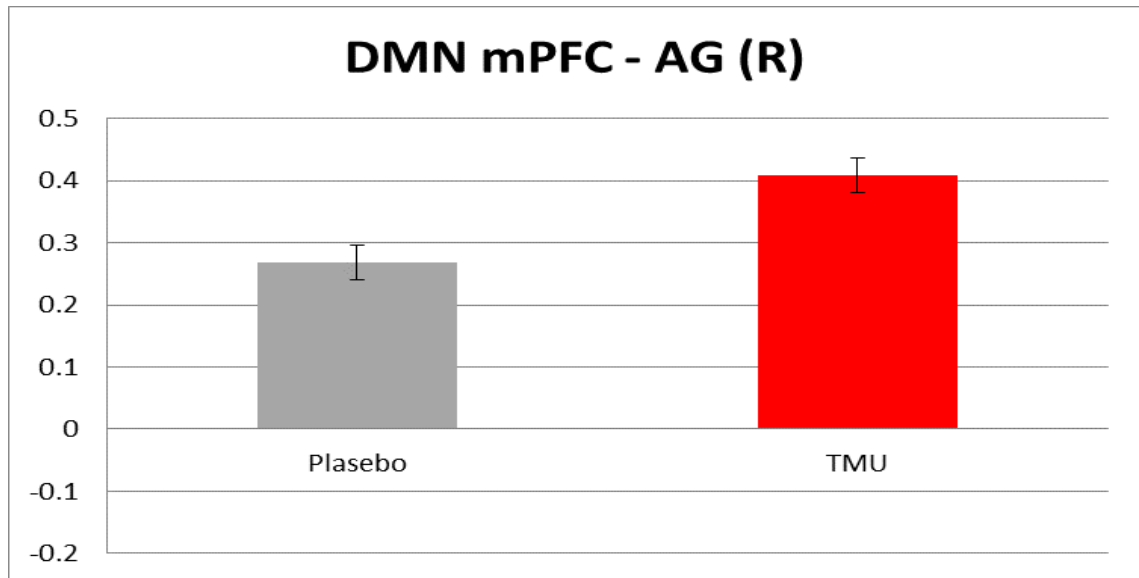


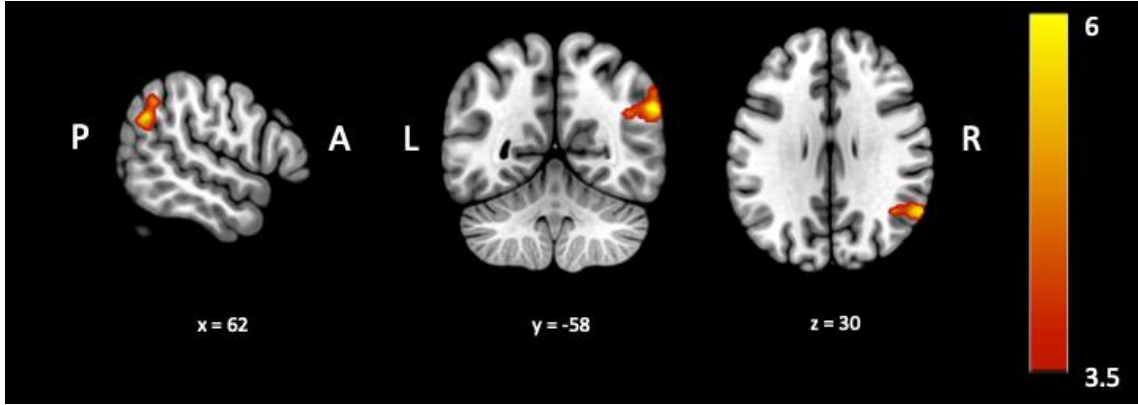
Şekil 4-13: Yaklaşma/kaçınma görevinde TMU seansı (aktif/plasebo), эмоyon (pozitif/negatif) ve koşul (uyumlu/uyumsuz) faktörlerinin etkileşimine ilişkin ortalama beta değerleri

Üst taraftaki grafikte görsel ağın sol dorsal bileşeni ilgi alanı (ROI) ile sağ posteriyör superiyör temporal girus (pSTG) vokselleri arasındaki ortalama regresyon değerleri gösterilmiştir. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt taraftaki grafikte fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sağ pSTG vokselleri ($x/y/z = 50/-34/4$, $k=270$) yer almaktadır. Şeklin sağ tarafındaki renk sütununda kırmızı renk en düşük, sarı renk en yüksek F değerini göstermektedir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

4.2.3. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinde Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri Bulguları

Dinlenim durumu fMRG verilerinin analizi tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemiyle, toplam 60 adet ROI kullanılarak gerçekleştirilmiştir. TMU uygulamasının iki seansı (aktif/plasebo) sonrasında kaydedilen dinlenim durumu fMRG verilerinin eşleştirilmiş örneklem t-test ile karşılaştırılması sonucunda, olağan durum ağın (DMN) mPFC bileşeni ile sağ hemisferdeki angular girusu (AG) içeren 300 voksellik bir kümenin bağlantısallığında aktif TMU seansı sonrasında plasebo seansa göre anlamlı bir artış gözlenmiştir ($T(18) = 3,61$, $p = 0,0008$). Şekil 4-14'te plasebo TMU seansı sonrası ve aktif TMU seansı sonrası DMN - mPFC ile AG arasındaki korelasyona ait ortalama Z değerleri ve anlamlı bağlantısallık değişimi gösteren vokseller görülmektedir.

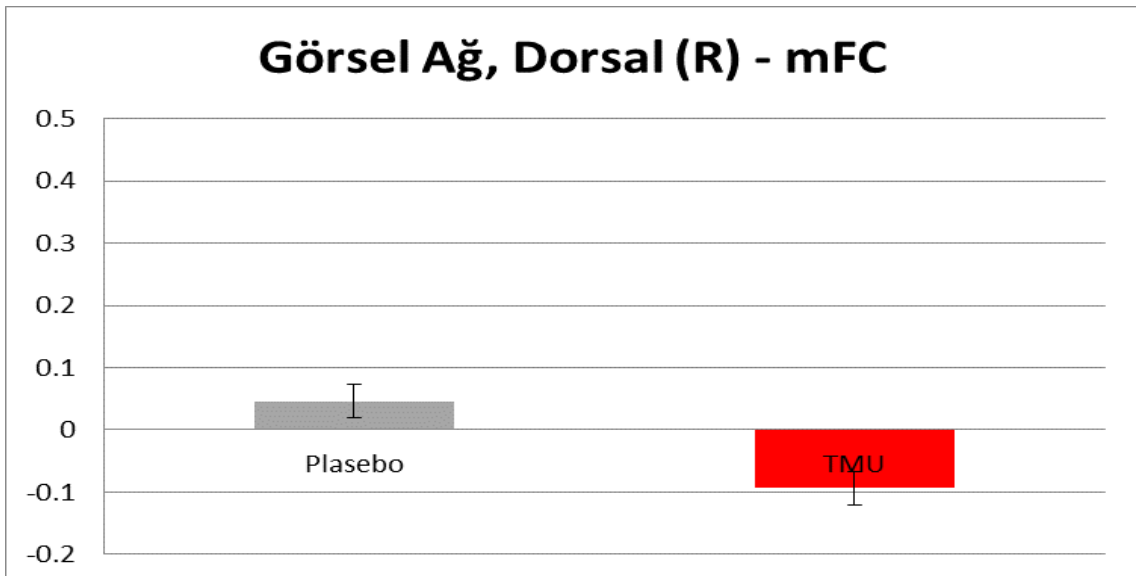


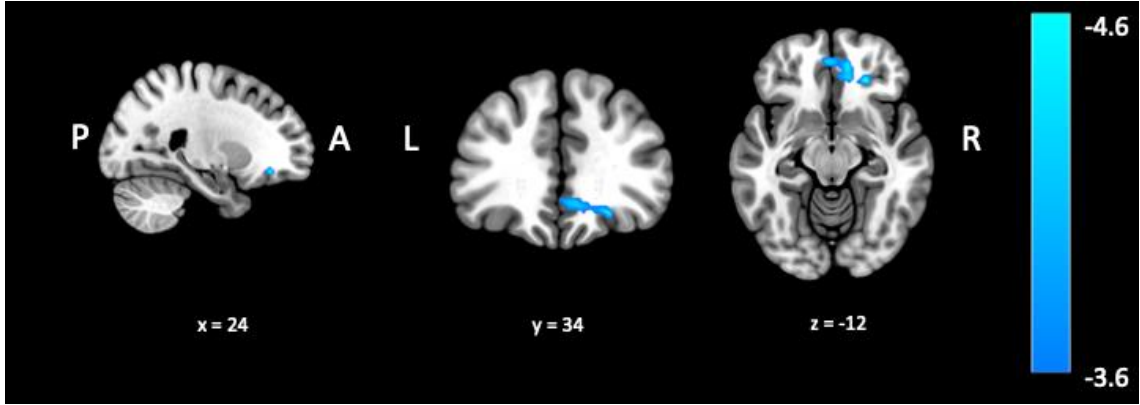


Şekil 4-14: Aktif ve plasebo TMU uyarımı sonrası dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık açısından anlamlı fark gösteren kümeler

Üst kısımdaki grafikte olağan durum ağı (DMN) medyal prefrontal korteks bileşeni (mPFC) ilgi alanı (ROI) ile sağ angular girus (AG) arasındaki ortalama korelasyona ait Z değerleri yer almaktadır. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren sağ AG vokselleri ($x/y/z = 62/-58/30$, $k=300$) MNI152 T1 şablonu üzerinde gösterilmiştir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

Görsel ağın (VN) sağ hemisferdeki dorsal bileşeni ile frontal medyal korteksi içeren 344 voksellik bir kümede aktif TMU seansı sonrasında plasebo seansla karşılaştırıldığında negatif bağlantısallıkta artış gözlenmiştir ($T(18) = 3,61$, $p = 0,0005$). Şekil 4-15'te plasebo TMU seansı sonrası ve aktif TMU seansı sonrası VN ile frontal medyal korteks arasındaki korelasyona ait değerler ve anlamlı bağlantısallık değişimi gösteren vokseller görülmektedir.





Şekil 4-15: Aktif ve plasebo TMU uyarımı sonrası dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık açısından anlamlı fark gösteren kümeler

Üst kısımdaki grafikte görsel ağın sağ dorsal bileşeni ilgi alanı (ROI) ile medyal frontal korteks (mFC) arasındaki ortalama korelasyona ait Z değerleri yer almaktadır. Hata çubukları ortalamanın bir standart hata üstü ve altını göstermektedir. Alt kısımda fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren mFC vokselleri ($x/y/z = 24/34/-12$, $k=344$) MNI152 T1 şablonu üzerinde gösterilmiştir. A: ön; P: arka; L: sol, R: sağ, TMU: transkranyal manyetik uyarım.

5. TARTIŞMA

Tekrarlayıcı tipte TMU'nın dlPFC üzerindeki antidepresan etkileri üzerine geniş bir literatür olmasına rağmen (Burt ve ark. 2002; Couturier 2005; Gross ve ark. 2007; Slotema ve ark. 2010), anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili bir yöntem olmasını sağlayacak varsayılan anksiyolitik etkileri hakkında yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır (Zwanzger ve ark. 2009). Psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda sıklıkla etkilenen ve yüksek bilişsel işlevler ve duygu denetimi için önem taşıyan sağ dlPFC'in, TMU ile uyarımı sonrası geniş ölçekli ağların bağlantısallığını nasıl değiştirdiğinin anlaşılması klinik örneklemelere yapılan uygulamaların daha etkili olmasında önemli rol oynayacaktır.

Bu çalışmada inhibe edici tipte tekrarlayıcı TMU'nın sağ dlPFC'e uygulanmasının duygu düzenlenme becerilerinin nasıl değiştirdiği davranışsal olarak, fMRG'deki KOSB yanıtları, göreve bağlı ve dinlenim durumunda bağlantısallık açısından incelenmiştir. Çalışma sonuçlarında hem dinlenim durumunda, hem de yaklaşma/kaçınma görevi sırasında aktif TMU uygulamasının plasebo uygulamaya göre çok sayıda geniş ölçekli ağ arasında değişmiş bağlantısallıklar olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tespit edilen nöral farklılıklar yaklaşma / kaçınma görevi sırasında kaydedilen davranışsal sonuçlarla desteklenmektedir. Aşağıda çalışma kapsamında elde edilen tüm sonuçlar mevcut duygu düzenleme modelleri ile karşılaştırılmış ve bulguların literatür açısından önemi ayrı ayrı tartışılmıştır.

5.1. Yaklaşma / Kaçınma Görevi Sırasında TMU'a Bağlı Davranışsal Değişimler ve Fonksiyonel Aktivasyon Değişimleri

Yaklaşma / kaçınma görevinin uyumsuz bloklarında, katılımcıların kural doğrultusunda uyarının emosyonel içeriğine ters olan yanıtı hızlıca seçmeleri ve uygulamaları gerekmektedir. Davranışsal sonuçlar katılımcıların uyumlu bloklarda, uyumsuzlara göre daha hızlı ve daha doğru yanıtlar verdiğini göstermektedir. Uyumsuz blokların bireylerin doğal davranışına ters bir kural çerçevesinde yanıt vermeyi gerektirmesi daha fazla bilişsel çabaya neden olacağından, tepki sürelerinin uzaması ve hataların artması literatür ile uyumludur (Chen ve Bargh 1999). Aynı zamanda uyumlu bloklarda uyumsuz bloklara kıyasla sağ hemisferdeki amigdala KOSB sinyal artışı tespit edilmiştir. Uyumsuz bloklarda uyarıların özelliklerini seçici olarak

değerlendirmek gerektiğinden, uyumlu bloklarda emosyonel yanıtlarla ilişkili olduğu düşünülen sağ amigdala bölgesinde artmış aktivasyon beklentilerimize uygunluk göstermektedir.

Görev içerisinde kullanılan pozitif ve negatif içerikli fotoğraflara verilen davranışsal yanıtlar karşılaştırıldığında, pozitif içerikli fotoğraflarda negatif içeriklilere göre daha hızlı ve daha doğru tepkiler verildiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra fonksiyonel aktivasyon değişimlerinde ise, negatif içerikli fotoğraflar sırasında pozitiflere kıyasla ağırlıklı olarak sağ hemisferde yer alan dört ayrı bölgede KOSB sinyal artışı gözlenmiştir: fusiform girus, superiyor medyal frontal girus ile sol ve sağ inferiyor frontal girus. Negatif uyaranların pozitiflere göre daha fazla dikkat çektiği (Baumeister ve ark. 2001) ve amigdala, insula ve medyal frontal girusta daha fazla aktivasyona neden olduğu bilinmektedir (Lindquist ve ark. 2016). Sonuçlar aynı zamanda hemisferik lateralizasyon açısından değerlendirilebilir. Valans hipotezi olarak da adlandırılan hipoteze göre, anksiyete, depresyon gibi geri çekilme ile ilişkili duyguların ağırlıklı olarak sağ hemisferde işlendiğini ve sol hemisferin daha çok yaklaşma ile ilgili duygularla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Davidson ve Irwin 1999). Bu hipotez doğrultusunda geri çekilme ile ilişkili duyguların işlenmesinde sağ hemisfer aktivitesinin arttığına dair bulgular vardır (Heller ve ark. 1997). Çalışma kapsamında bulunan negatif içerikli fotoğrafların varlığında sağ hemisfer ağırlıklı aktivitenin gözlenmesi literatür ile tutarlılık göstermektedir. Davranışsal ve fonksiyonel değişimler birarada ele alındığında, negatif fotoğraflar sırasında pozitiflere göre daha fazla aktivasyon gözlenmesi ile tepki sürelerinin ve hata oranlarının artması, negatif uyaranlar için daha fazla bilişsel çabaya ve sinirsel etkinliğe ihtiyaç duyulduğunun yansıması olabilir. Negatif fotoğrafların işlenmesi sırasında gözlenen sağ hemisfer lateralizasyonu ile pozitif fotoğraflara göre daha fazla aktivasyon gözlenmesi, aynı zamanda bu çalışma kapsamında TMU için sağ hemisferin inhibe edilecek hedef bölge olarak seçilmesini de tekrar doğrulamaktadır.

Yaklaşma / kaçınma görevi sırasında kaydedilen fMRG görüntülerinde, aktif manyetik uyarmı sonrası kaydedilen görüntüler plasebo uyarımla karşılaştırıldığında, görevin koşullarından bağımsız olarak sol superiyor/medyal frontal girusta KOSB sinyalinde artış gözlenmiştir. Duyguları düzenleme sırasında gözlenen frontal bölge aktivasyonu genellikle duyguların yukarıdan aşağıya kontrolü ile ilişkilendirilmektedir

(Metcalf ve Mischel 1999). Lazarus'a (1991) göre ise, prefrontal korteks aktivasyonu uyarının emosyonel değerinden bağımsız olarak, duyguları yeniden değerlendirme sürecine kognitif işlevler karışması ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra, yaklaşma / kaçınma görevine benzer olan seçici dikkat görevleri ile duyguların örtük olarak düzenlendiği çalışmalarda, kuralları akılda tutma ve yanıtın seçilmesi ve baskılanması sırasında lateral PFC bölgeleri (dlPFC ve vlPFC) ile performansı takip etme ve değerlendirme sırasında mPFC ve dACC bölgelerinde aktivasyon artışı gözlenmektedir (Miller ve Cohen 2001; Ochsner ve Gross 2005). Buna ek olarak, duygu düzenleme literatüründe sıklıkla çalışılmış olan bilişsel yeniden değerlendirme stratejisi doğrudan amigdala aktivasyonundaki azalmadan ziyade, yapısal ve fonksiyonel olarak amigdala ile bağlantılı olduğu düşünülen (Pezawas ve ark. 2005; Ghashghaei ve ark. 2007) ve ventral emosyonel işleme sisteminin parçası olan rACC aktivasyonunda azalma (Phillips ve ark. 2003) ve dmPFC aktivasyonunda artışla ilişkilendirilmektedir. Örneğin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastaları ile sağlıklı bireylerin duygu düzenleme becerilerinin ölçüldüğü bir çalışmada, duyguları yeniden değerlendirme koşulunda her iki grupta benzer olarak dmPFC aktivasyonu artışı gözlenmiştir (Kalisch 2009). OKB hastalarında azalmış olarak gözlenen dmPFC-amigdala bağlantısallığı, hastaların günlük yaşamdaki patolojik kaygıyı kontrol etme yeteneklerinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (de Wit ve ark. 2015). Buna paralel olarak duygu düzenleme görevleriyle ilişkili bulunan dlPFC aktivitesi ile hastalarda sağlıklı bireylere göre azalmış olarak gözlenen dmPFC-amigdala bağlantısallığı anksiyete ve depresyon hastalarıyla yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir (Goldin ve ark. 2009; New ve ark. 2009) ve amigdalanın aşağı doğru kontrol edilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Erk ve ark. 2010). Tüm çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda bu tez kapsamında elde edilmiş olan, TMU uyarımı sonrası plasebo uyarıma göre artmış olarak gözlenen mPFC aktivasyonun, duygu düzenleme becerilerindeki iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmanın davranışsal sonuçlarına göre, aktif TMU sonrası plasebo TMU ile karşılaştırıldığında negatif fotoğraflarda blokların uyumlu veya uyumsuz olma koşulundan bağımsız olarak tepki süreleri ve hata oranları azalırken, pozitif fotoğraflarda sadece uyumlu bloklarda benzer bir azalma gözlenmiştir. Tepki sürelerinden elde edilen yaklaşma / kaçınma puanlarının her iki emosyon için de aktif TMU sonrası arttığı, fakat pozitif fotoğraflar için artışın daha fazla olduğu gözlenmiştir. Geçmiş literatür bilgileri ve bu çalışmadan elde edilen veriler göz önünde

bulundurulduğunda, aktif TMU uyarımı sonrası plasebo uyarıma göre sağlıklı bireylerin duygularını daha iyi düzenleyebildiği ve pozitif uyaranlara yaklaşma davranışının arttığı öne sürülebilir. Bu sonuç daha sonra tartışılacak bağlantısallık sonuçları ile birlikte ele alındığında, gözlenen iyileşmenin sadece davranışsal değişimler ve mPFC aktivasyonunda artışla ilişkili olmaktan ziyade, geniş ölçekli ağları da etkilediğini göstermektedir.

5.2. Yaklaşma / Kaçınma Görevi Sırasında TMU’ya Bağlı Psikofizyolojik Etkileşim Değişimleri

Yaklaşma / kaçınma görevi sırasında aktif TMU seansında plasebo seansa kıyasla pozitif içerikli fotoğrafların varlığında FPN ağı LPFC bölgesi ile dACC’ın bağlantısallığında azalma gözlenirken, akkumbens ile frontal kutbun bağlantısallığının arttığı ve FORb ile LOC’in negatif bağlantısallığının azaldığı bulunmuştur. Negatif içerikli fotoğraflarda tam tersi bir durum söz konusudur. Bu durum beynin TMU sonrası negatif ve pozitif içerikli fotoğraflarda farklı tepkiler verdiğini göstermektedir.

ACC’in dorsal, ventral gibi çeşitli alt bölgelerinin duyguların yorumlanmasında ve birleştirilmesinde olduğu kadar, duyguların düzenlenmesinde de rolü vardır (Stevens ve ark. 2011). ACC’in ventral bileşeni daha çok duygusal anıların geri çağırılması gibi doğrudan duygusal işlemeyle ilişkilendirilirken (Bush ve ark. 2000), dorsal ACC duyguların bilişsel kontrolü, hata yönetimi gibi daha bilişsel faaliyet gerektiren işlevlerle ilişkili bulunmuştur (Perlman ve Pelphrey, 2010). Örneğin bireylerin bir tehdidin üstesinden gelmesi gerektiğinde ventral ACC-vmPFC aktivasyonu artarken (Etkin ve ark. 2011), duyguların bilişsel kontrolü sırasında dACC aktivasyonunun arttığı tespit edilmiştir (Perlman ve Pelphrey, 2010). dACC aynı zamanda dikkat çekerlik ağının (SN) bileşenlerinden biridir ve yanıt seçimi ve kontrolü ile ilişkilendirilmektedir (Botvinick ve ark. 2004). LPFC ise, FPN geniş ölçekli ağının önemli bileşenlerinden biridir ve kuralları akılda tutma ile uygun yanıtın seçilmesiyle baskılanmasından sorumludur ve performansı takip etme ve değerlendirmeden sorumlu mPFC ve dACC bölgeleri ile birlikte duyguların örtük olarak düzenlenmesi ile ilişkilendirilmektedir (Miller ve Cohen 2001; Ochsner ve Gross 2005; Stevens ve ark. 2011). Bu çalışma kapsamında TMU öncesi pozitif fotoğraflar sırasında FPN-LPFC ile dACC arasında gözlenen pozitif bağlantısallığın TMU sonrası kaybolması ve negatif fotoğraflar sırasında artması çalışmanın davranışsal sonuçları ile paralellik

göstermektedir. Sağ dLPFC uygulanan TMU etkisiyle hemisferler arası rekabet çerçevesinde sağ hemisferin sol dLPFC üzerindeki baskılayıcı etkisinin kalkması ile negatif fotoğraflar sırasında sol LPFC'nin dACC ile olan bağlantısalılığının artması duygu düzenleme becerilerinin ve yanıt baskılanmasının etkin kullanımı ile ilişkili olabilir.

Akkumbens çekirdeği ödül sisteminin bir parçasıdır ve motivasyon, ödül ve pekiştirme ile ilgili uyaranların işlenmesinde rol alır (Olsen 2011). Akkumbens çekirdeğine prefrontal bölgelerden gelen girdilerin, iştah açıcı (appetitive) veya ödülle ilişkili davranışsal yanıtların düzenlenmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Whittaker ve ark. 2018). fMRG çalışmalarında parasal bir ödülün varlığında hem PFC bölgelerinin hem de akkumbens çekirdeğinin birlikte aktivasyon gösterdiği gözlenmiştir (Elliott ve ark. 2000; Knutson ve ark. 2003). Bunun yanı sıra, mPFC ve akkumbens çekirdeğinin birlikte aktivasyonunun pozitif fotoğraflar sırasında, negatif ve nötr fotoğraflara göre daha fazla olduğu bilinmektedir (Sabatinelli ve ark. 2007). Yapılan meta-analiz çalışmaları akkumbens çekirdeğindeki aktiviteyi pozitif deneyimle ilişkili bulurken, amigdaladaki aktiviteyi negatif deneyimle ilişkilendirmektedir (Etkin ve Wager 2007). Ayrıca dinlenim durumu bağlantısallık çalışmalarına göre sağ akkumbens çekirdeği insula, parahippokampal girus gibi yapılarla ilişkili bulunurken, sol akkumbens çekirdeği PFC, temporal korteks gibi kortikal yapılarla fonksiyonel bağlantısallık göstermektedir (Cauda ve ark. 2011). Bunun yanı sıra prefrontal bölgelerin akkumbens çekirdeği ile olan bağlantısallığı, yeniden değerlendirme stratejisinin başarılı kullanımı ile de ilişkilendirilmektedir (Wager ve ark. 2008). Ayrıca frontal bölgeye uygulanan akut TMU'nın akkumbens ve striatal bölgelerdeki dopaminerjik nörotransmitter salınımı üzerinde düzenleyici etkisi olabileceğine dair hayvan çalışmaları mevcuttur (Keck ve ark. 2002). Literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmanın sonuçlarında gözlenen TMU ile sağ dLPFC'in baskılanması sonucu sağ orbitofrontal korteks ve frontal kutbun sol akkumbens ile bağlantısallığını arttırması, pozitif fotoğraflar sırasında ödüle olan hassasiyetin artması ile ilişkili olabilir. Nitekim davranışsal bulgularda TMU sonrası pozitif fotoğraflara yaklaşma eğiliminin artması bağlantısallık sonucunu desteklemektedir.

Çalışma kapsamında sol frontal orbital korteks ile sol lateral oksipital korteks arasında hem pozitif hem de negatif fotoğrafların varlığında negatif bağlantısallık

olduğu, TMU ile her iki uyaran türü için negatif bağlantısallıkların azaldığı, fakat negatif fotoğraflar sırasında bu değişimin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. PFC bölgeleri ile oksipital korteksi yapısal olarak birbirine bağlayan geniş ak madde yolağı inferiyor fronto-okspital fasikulusun görsel işlemlenin yukarıdan aşağıya kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Forkel ve ark. 2014). TMU ile sağ hemisferin baskılanması sonucu karşı hemisferde negatif fotoğraflar sırasındaki negatif bağlantısallığın azalması, negatif uyaranlara ilişkin yanlılığın/duyarlılığın azalması ile negatif uyaranların işlenmesi için yukarıdan aşağıya kontrol ihtiyacının azalması ile ilişkili olabilir.

Deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olması ile TMU etkisinin etkileşime bakıldığında, uyumlu bloklarda sağ presantral girus ile sol lateral oksipital korteksin bağlantısallığını artırırken, uyumsuz bloklarda bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. LOC kontrast, hareket, doku gibi nesne özelliklerinden bağımsız olarak nesne tanıma sırasında aktive olan bir bölgedir (Grill-Spector ve ark. 2001). Daha önceki çalışmalar görsel bölgeler ile presantral girustaki aktivite değişimlerini görsel uyaranlarla tetiklenen motor hareketlerle ilişkilendirmiştir (Evarts 1974). Katılımcıların deney sırasında sağ ellerini kullandıkları düşünüldüğünde, motor tepki verdikleri sırada sol presantral giruslarının aktive olması beklenmektedir. Bu durum uyumlu bloklar için geçerli olmasına rağmen, uyumsuz bloklarda otomatik, içten gelen tepkinin tersine istemli kontrolün devrede olduğu daha kompleks bir tepki vermek gerektiği için sağ hemisferin katılımı da olasıdır (Kuhtz-Buschbeck ve ark. 2003). TMU etkisiyle sağ hemisferin baskılanması sonucu, sağ primer motor korteks ve nesne tanıma alanları arasındaki bağlantısallığın uyumsuz bloklar için azalmasına ve görsel uyaranlarla motor hareketin daha az tetiklenmesine neden olmuş olabilir. Normalde motor hareketler sırasında sağ hemisfer katılımına ihtiyaç duyulmayan uyumlu bloklarda ise bağlantısallığın artmasına ve görsel uyaranlarla motor hareketlerin daha kolay tetiklenmesine neden olmuş olabilir. Elde edilen bağlantısallık bulgusu, uyumlu bloklarda TMU sonrası tepki sürelerinin uyumsuz bloklara göre daha fazla kısalması ile davranışsal bulgularla paralellik göstermektedir.

Deney bloklarının uyumlu veya uyumsuz olması, fotoğrafın emosyonel valansı ve TMU etkisinin etkileşimine bakıldığında, oksipital kutup ile sol santral operkular korteks bağlantısallığının, VN ventral ve dorsal bileşeni ile sağ STG bağlantısallığının

değiştii gözlenmiştir. Operkular korteks ve yakınında yer alan insular kortekste yüksek bilişsel işlevler sırasında genelde aktivasyon gözlenmesine rağmen, her iki bölgenin de yüksek bilişsel işlevlerle ilişkisi gözardı edilmiştir. Örneğin dikkatle ilişkili görevler sırasında kaydedilen olaya ilişkin fMRG görüntülerinde dACC, medyal superiyor frontal korteksin yanı sıra sol operkular korteksi içeren bölgelerde aktivasyona rastlanmıştır (Dosenbach ve ark. 2006; Fan ve ark. 2005). Diğer bir çalışmada, Buchel ve arkadaşları (1998) negatif emosyonel geribildirimler sırasında fMRG dACC, medyal superiyor frontal korteksin yanı sıra anterior insula ve frontal operkulum bölgelerinde de aktivasyon tespit etmişlerdir. Aynı zamanda insulanın ACC, peririnal, entorinal ve amigdala ile bağlantıları göz önünde bulundurulduğunda operkular korteks ve insulanın emosyonel işleme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Mesulam ve Mufson 1982). Bunun yanı sıra, operkular ve insular korteks birlikte singulo-operkular ağın bileşenlerinden biridir ve bu ağın aktivitesi tonik uyanıklılığı sağlamak için mevcut bilişsel faaliyetleri sürdürme çabası ile ilişkilendirilmektedir (Dosenbach ve ark 2006). Buna ek olarak, singulo-operkular ağ içerisinde yer alan insula / frontoparyetal operkulum ile yapılan meta-analiz çalışmaları, bu bölgenin frontal kısımlarını dikkat gibi bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirirken, daha arkaya ve merkeze doğru olan kısımlarının emosyonel uyarılar ile tehdit edici uyarıların işlenmesiyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (Kober ve ark. 2008; Layden ve ark. 2017). Bu çalışma kapsamında TMU sonrası oksipital kutup ile sol santral operkular korteks arasındaki bağlantısallığın en belirgin olarak katılımcıların negatif uyarıları kendilerine çekmelerinin gerektiği koşulda yani tehdit edici uyarıların varlığında örtük kontrol mekanizmasının devreye girmesi gereken koşulda artması, TMU etkisiyle görsel alanlar ile singulo-operkular ağ arasındaki bağlantısallığın arttığı ve böylece tehdit edici uyarılar sırasında tonik uyanıklılığın ve dikkatin daha etkin olarak kontrol edildiğini düşündürmektedir.

Çalışma kapsamında görsel ağın ventral ve dorsal bileşenleriyle gözlenen tüm bağlantısallık değişimlerinde ortak bir patern göze çarpmaktadır: aktif TMU seansında plasebo seansa kıyasla, uyumlu bloktaki pozitif içerikli fotoğraflar ile uyumsuz bloktaki negatif fotoğrafların varlığında bağlantısallıkların arttığı, diğer koşullarda azaldığı gözlenmiştir. Bağlantısallıkların arttığı iki koşulun ortak özelliği fotoğrafların katılımcılara yaklaşarak büyümesidir. Sağ hemisferde yer alan STG'un dikkatin mekana ve görsel alana yönlendirilmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ellison ve ark.

2004; Gharabaghi ve ark. 2006). TMU'nin etkisiyle görsel ağ ile sağ STG arası bağlantısallığın artması, fotoğrafların yaklaştığı denemelerde görsel uyaranlara ilişkin hassasiyetin artması ve dikkatin görsel alanlara daha etkin olarak yönlendirilmesiyle alakalı olabilir.

5.3. TMU'a Bağlı Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri

Dinlenme durumu ağlarının fonksiyonel bağlantısallığı incelendiğinde aktif TMU seansı sonrası plasebo seansa kıyasla DMN'nin mPFC bölgesi ile sağ angular girusun bağlantısallığında artış gözlenmiştir. Gross'un (1998) kognitif duygusal düzenleme modelini temel alarak yapılan nörogörüntüleme çalışmaları sonucu duygusal düzenleme için üç aşamalı bir model önerilmektedir (Ellsworth ve Scherer 2003). Buna göre emosyonel uyarımı takiben ilk olarak amigdalanın projeksiyon yaptığı vIPFC, insula, suplemer motor alan, angular ve superiyor temporal giruslarda aktivasyon gözlenir. Ardından vIPFC tarafından dIPFC'e gönderilen sinyaller ile duygular yeniden değerlendirilir ve son aşamada dIPFC'nin angular girus, suplemer motor alan, superiyor temporal girus ve amigdala aktivitesi modüle ederek düzenlenmiş duygusal bir durum oluşturulur ve ifade edilir. Bu açıdan bakıldığında çalışma sonucunda gözlenmiş TMU sonrası mPFC ile AG bağlantısallığındaki artış duyguların etkin bir şekilde düzenlenmesi ile ilişkili olabilir. Benzer olarak van der Werf ve ark. (2010), sol hemisfere düşük frekanslı TMU sonrası dinlenme durumu ağlarının değişimini inceledikleri çalışmada, 41 ağ içerisinde en fazla değişim gösteren ağın DMN olduğunu bulmuşlardır. Nitekim gözlenen değişimin DMN'nin kendi içerisindeki bağlantısallığının azalması olduğu akılda tutulmalıdır. Aynı uyarım parametrelerini kullanan başka bir çalışmada, sol dIPFC'in DMN bölgeleriyle ve DMN bölgelerinin intrinsek bağlantısallığında artış bulgularımız ile uyumludur (Gratton ve ark. 2013). Fair ve ark. (2007), sağlıklı bireylerin çocukluktan yetişkinliğe gelişimi sırasında DMN'nin intrinsek işlevsel bağlantısallığının arttığını ileri sürmektedir. Bu nedenle, TMU etkisiyle DMN'nin intrinsek bağlantısallığını arttırması, DMN'nin fonksiyonel açıdan daha olgun bir ağ haline gelmesi olarak yorumlanabilir.

Ayrıca aktif TMU seansı sonrasında sağ dorsal VN'nin DMN ile bağlantısallığında ise negatif yönde bir artış tespit edilmiştir. DMN'in dinlenme durumunda bağlantısallığını arttırırken, bilişsel bir görev varlığında aktivitesini azalttığı ve bilişsel görevler sırasında aktivitesini arttıran VN, DAN, FPN gibi diğer ağlarla

negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (Seeley ve ark. 2007). Dinlenim durumunda katılımcıların gözlerinin kapalı olduğu ve herhangi bir görsel uyarana maruz kalmadığı düşünüldüğünde DMN ve VN'nin zıt yönlü bağlantısallığını arttırması beklentilerle uyumludur. DMN'in dinlenim durumundayken intrensek bağlantısallığını arttırması görev pozitif ağlardan biri olan VN üzerindeki baskısını arttırmasına sebep olmuş olabilir. Dinlenim durumunda elde edilen bulgular bir arada değerlendirildiğinde, DMN bileşenlerinin TMU uyarımı sonrası intrensek bağlantısallığını arttırıp, görsel ağ bileşenleri ile ters yönlü bağlantısallığını arttırması, DMN'in dinlenim durumunda işlevselliğini arttırması ile ilişkili olabilir.

5.4. Çıkarımlar, Gelecek Hedefleri ve Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma kapsamında kullanılan yaklaşma / kaçınma görevi duyguların istemli kontrol edilmesinden ziyade örtük olarak kontrol edilmesini gerektirmektedir. Dolayısı ile çalışmanın sonuçları duygu düzenleme becerileri ile ilgili literatürde sıkça rastlanan duyguların istemli kontrolü ile ilgili sonuçlardan farklı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürde sıklıkla bahsedilen frontal bölgelere uygulanan tTMU'nun lokal bölgelerden ziyade geniş ölçekli ağları etkilemesi bu çalışmanın sonuçlarında da gözlenmiştir (van der Werf ve ark. 2010; Reithler ve ark. 2011; Volman ve ark. 2011; van den Heuvel ve Pol 2010). Bunun dışında bu çalışmanın sonuçları inhibe edici tipte tTMU'nun duygusal düzenleme becerinde yukarıdan aşağıya kontrolden ziyade otomatik örtük süreçleri etkilediğini göstermektedir. Bu da tTMU'nun duygu düzenleme güçlüğü çeken bireylerde örtük düzenleme gereken durumlarda daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın bir diğer güçlü yanı, davranışsal sonuçlar, fonksiyonel aktivasyon analizleri ile gPPI yöntemini bir arada kullanarak sonuçlarını karşılaştırmasıdır. PPI yöntemi görev koşulları sırasında değişen bağlantısallığı kapsamlı bir şekilde ölçmek için değerli ve görece yeni bir yöntem olarak düşünülmektedir (Friston ve ark. 1997; McLaren ve ark. 2012). Buna ek olarak, tTMU öncesinde nöronavigasyon yardımı ile kişiye özgü dIPFC hedef seçilerek, TMU'nun modüle edici etkilerini optimize etmek amaçlanmıştır (Sack ve ark. 2009).

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri katılımcı sayısının 19 ile sınırlı oluşudur. Bunun için, katılımcıların kendileriyle karşılaştırıldığı denek içi deney deseni seçilerek istatistiksel güvenirliği arttırmak hedeflenmiştir. Ayrıca, sonuçlar değerlendirilirken

kuvvetli istatistiksel düzeltmeler yapılarak bu kısıtlılığın önüne kısmen geçilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışma kapsamında tek seanslık tTMU'nun geniş ölçekli ağlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Gelecek çalışmalarda uzun süreli tTMU'nun geniş ölçekli ağları nasıl etkilediği ve TMU'nun etkisinin ne kadar süre kalıcı olduğu daha geniş örneklem gruplarıyla ve duygu düzenleme güclüğü çeken hasta gruplarıyla araştırılabilir.



KAYNAKLAR

- Anand, S., & Hotson, J. (2002). Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain and Cognition*, **50**(3), 366-386.
- Baumeister, R. F., Bratslavsky, E., Finkenauer, C., & Vohs, K. D. (2001). Bad is stronger than good. *Review of general psychology*, **5**(4), 323-370.
- Balconi, M., Brambilla, E., & Falbo, L. (2009). BIS/BAS, cortical oscillations and coherence in response to emotional cues. *Brain research bulletin*, **80**(3), 151-157.
- Balconi, M., & Ferrari, C. (2012). rTMS stimulation on left DLPFC affects emotional cue retrieval as a function of anxiety level and gender. *Depression and anxiety*, **29**(11), 976-982.
- Beer, J. S., Heerey, E. A., Keltner, D., Scabini, D., & Knight, R. T. (2003). The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *Journal of personality and social psychology*, **85**(4), 594.
- Ben-Shachar, D., Belmaker, R. H., Grisaru, N., & Klein, E. (1997). Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *Journal of Neural Transmission*, **104**(2-3), 191-197.
- Berking, M., & Wupperman, P. (2012). Emotion regulation and mental health: recent findings, current challenges, and future directions. *Current opinion in psychiatry*, **25**(2), 128-134.
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2010). Approaching the bad and avoiding the good: Lateral prefrontal cortical asymmetry distinguishes between action and valence. *Journal of cognitive neuroscience*, **22**(9), 1970-1979.
- Bikson, M., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in human neuroscience*, **7**, 688.
- Bishop, S. J. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature neuroscience*, **12**(1), 92-98.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature neuroscience*, **7**(2), 184-188.
- Braunstein, L. M., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2017). Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework. *Social cognitive and affective neuroscience*,

12(10), 1545-1557.

- Boshuisen, M. L., Ter Horst, G. J., Paans, A. M., Reinders, A. S., & den Boer, J. A. (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological psychiatry*, 52(2), 126-135.
- Botvinick, M.M., Cohen, J.D., Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends. Cogn. Sci.*, 8, 539–546.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., ... & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral cortex*, 24(11), 2981-2990.
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 73-103.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 215-222.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20(5), 947-957.
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Glover, G., & Gabrieli, J. D. (1998). Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. *Neuroreport*, 9(14), 3233-3239.
- Carter, C. S., & Van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 367-379.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.
- Cauda, F., Cavanna, A. E., D'agata, F., Sacco, K., Duca, S., & Geminiani, G. C. (2011). Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: a combined functional connectivity and structure-based meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(10), 2864-2877.
- Chen, M., & Bargh, J. A. (1999). Consequences of automatic evaluation: Immediate behavioral predispositions to approach or avoid the stimulus. *Personality and social psychology bulletin*, 25(2), 215-224.
- Cohen, J. R., & Lieberman, M. D. (2010). The common neural basis of exerting self-

- control in multiple domains. *Self control in society, mind, and brain*, **9**, 141-162.
- Couturier, J. L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **30**(2), 83.
- Dale, A. M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Human brain mapping*, **8**(2-3), 109-114.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current opinion in neurobiology*, **9**(2), 228-234.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in cognitive sciences*, **3**(1), 11-21.
- Delgado, M. R. (2007). Reward-related responses in the human striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1104**(1), 70-88.
- Delgado, M. R., Schotter, A., Ozbay, E. Y., & Phelps, E. A. (2008). Understanding overbidding: using the neural circuitry of reward to design economic auctions. *Science*, **321**(5897), 1849-1852.
- De Raedt, R., Leyman, L., Baeken, C., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., Vanderhasselt, M. A., & Dannlowski, U. (2010). Neurocognitive effects of HF-rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in healthy women: an event-related fMRI study. *Biological psychology*, **85**(3), 487-495.
- De Wit, S. J., Van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., Van Oppen, P., Veltman, D. J., & Van Den Heuvel, O. A. (2015). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*, **45**(14), 3059-3073.
- Deichmann, R., Gottfried, J. A., Hutton, C., & Turner, R. (2003). Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *Neuroimage*, **19**(2), 430-441.
- Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2013). Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **212**(2), 99-107.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., ... & Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, **50**(5), 799-812.

- Elliott, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal of neuroscience*, **20**(16), 6159-6165.
- Ellison, A., Schindler, I., Pattison, L. L., & Milner, A. D. (2004). An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS. *Brain*, **127**(10), 2307-2315.
- Ellsworth, P. C., & Scherer, K. R. (2003). Appraisal processes in emotion. *Handbook of affective sciences*, **572**, V595.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., Weber, B., & Walter, H. (2010). Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *Journal of Neuroscience*, **30**(47), 15726-15734.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature reviews neuroscience*, **16**(11), 693-700.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, **15**(2), 85-93.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, **51**(6), 871-882.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, **167**(5), 545-554.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, **164**(10), 1476-1488.
- Evarts, E. V. (1974). Precentral and postcentral cortical activity in association with visually triggered movement. *Journal of Neurophysiology*, **37**(2), 373-381.
- Fair, D. A., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Cohen, A. L., Brahmbhatt, S., Miezin, F. M., ... & Schlaggar, B. L. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**(33), 13507-13512.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, **26**(2), 471-479.
- Feaser, M., Prehn, K., Kazzer, P., Mungee, A., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial

- direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain stimulation*, **7**(1), 105-112.
- Forkel, S. J., de Schotten, M. T., Kawadler, J. M., Dell'Acqua, F., Danek, A., & Catani, M. (2014). The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex*, **56**, 73-84.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, **6**(3), 218-229.
- Gharabaghi, A., Berger, M. F., Tatagiba, M., & Karnath, H. O. (2006). The role of the right superior temporal gyrus in visual search—insights from intraoperative electrical stimulation. *Neuropsychologia*, **44**(12), 2578-2581.
- Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C., & Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage*, **34**(3), 905-923.
- Goldin, P. R., Manber, T., Hakimi, S., Canli, T., & Gross, J. J. (2009). Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Archives of general psychiatry*, **66**(2), 170-180.
- Gratton, C., Lee, T. G., Nomura, E. M., & D'Esposito, M. (2013). The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, **7**, 124.
- Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depression and anxiety*, **30**(3), 242-250.
- Grefkes, C., Nowak, D. A., Wang, L. E., Dafotakis, M., Eickhoff, S. B., & Fink, G. R. (2010). Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*, **50**(1), 233-242.
- Greve D.N., (2002). *Optseq Home Page*. Erişim: Şubat, 2018. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq>
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision research*, **41**(10-11), 1409-1422.
- Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general psychology*, **2**(3), 271-299.
- Gross, J. J. (Ed.). (2014). *Handbook of emotion regulation (2nd ed.)*. New York, NY:

Guilford Press.

- Gross, J. J. (2015). Emotion regulation: Current status and future prospects. *Psychological Inquiry*, **26**(1), 1-26.
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of personality and social psychology*, **85**(2), 348.
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **116**(3), 165-173.
- Gyurak, A., Gross, J. J., & Etkin, A. (2011). Explicit and implicit emotion regulation: a dual-process framework. *Cognition and emotion*, **25**(3), 400-412.
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological psychology*, **84**(3), 451-462.
- Hausmann, M., Tegenthoff, M., Sanger, J., Janssen, F., Gunturkun, O., & Schwenkreis, P. (2006). Transcallosal inhibition across the menstrual cycle: a TMS study. *Clinical Neurophysiology*, **117**(1), 26-32.
- Heberlein, A. S., Padon, A. A., Gillihan, S. J., Farah, M. J., & Fellows, L. K. (2008). Ventromedial frontal lobe plays a critical role in facial emotion recognition. *Journal of cognitive neuroscience*, **20**(4), 721-733.
- Heller, W., & Nitschke, J. B. (1997). Regional brain activity in emotion: A framework for understanding cognition in depression. *Cognition & Emotion*, **11**(5-6), 637-661.
- Heller, W., Nitschke, J. B., & Miller, G. A. (1998). Lateralization in emotion and emotional disorders. *Current Directions in Psychological Science*, **7**(1), 26-32.
- Herrington, J. D., Mohanty, A., Koven, N. S., Fisher, J. E., Stewart, J. L., Banich, M. T., ... & Heller, W. (2005). Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex. *Emotion*, **5**(2), 200.
- Herwig, U., Fallgatter, A. J., Hoppner, J., Eschweiler, G. W., Kron, M., Hajak, G., ... & Grossheinrich, N. (2007). Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *The British Journal of Psychiatry*, **191**(5), 441-448.
- Honk, J. V., Tuiten, A., de Haan, E., van de Hout, M., & Stam, H. (2001). Attentional

- biases for angry faces: Relationships to trait anger and anxiety. *Cognition & Emotion*, **15**(3), 279-297.
- Jacob, H., Brück, C., Domin, M., Lotze, M., & Wildgruber, D. (2014). I can't keep your face and voice out of my head: neural correlates of an attentional bias toward nonverbal emotional cues. *Cerebral Cortex*, **24**(6), 1460-1473.
- Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience*, **27**(33), 8877-8884.
- Kalisch, R. (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: time matters. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **33**(8), 1215-1226.
- Kanske, P., Heissler, J., Schönfelder, S., Bongers, A., & Wessa, M. (2011). How to regulate emotion? Neural networks for reappraisal and distraction. *Cerebral Cortex*, **21**(6), 1379-1388.
- Keck, M. E., Welt, T., Müller, M. B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., ... & Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, **43**(1), 101-109.
- Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M., & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, **18**(2), 263-272.
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, **42**(2), 998-1031.
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., & Ochsner, K. N. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(33), 14811-14816.
- Koenigsberg, H. W., Fan, J., Ochsner, K. N., Liu, X., Guise, K. G., Pizzarello, S., ... & New, A. (2009). Neural correlates of the use of psychological distancing to regulate responses to negative social cues: a study of patients with borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, **66**(9), 854-863.
- Kohn, N., Eickhoff, S. B., & Scheller, M. Laird, a. R., Fox, PT, Habel, U.(2014). Neural network of cognitive emotion regulation-an ALE meta-analysis and MACM

- analysis. *Neuroimage*, **87**, 345-55.
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., Mahnkopf, C., Holzknecht, C., Siebner, H., Ulmer, S., & Jansen, O. (2003). Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *European Journal of Neuroscience*, **18**(12), 3375-3387.
- LaCompte, W. A., & Öner, N. (1975). Durumluk Kaygı-Sürekli Kaygı Envanterinin Türkçe'ye adaptasyonu ve standardizasyonu ile ilgili çalışma {A study of the state-trait anxiety inventory: Adaptation to Turkish}. XI. In *The annual meeting of the Nerve-psychiatry Congress*.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1999). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. Gainesville, FL: *The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida*, 2.
- Layden, E. A., Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Cappa, S. F., Dodich, A., Falini, A., & Canessa, N. (2017). Perceived social isolation is associated with altered functional connectivity in neural networks associated with tonic alertness and executive control. *Neuroimage*, **145**, 58-73.
- Lazarus, R. S. (1991). Cognition and motivation in emotion. *American psychologist*, **46**(4), 352.
- LeDoux, J. E. (2015). *Anxious: Using the brain to understand and treat fear and anxiety*. Penguin.
- Lee, H., Heller, A. S., Van Reekum, C. M., Nelson, B., & Davidson, R. J. (2012). Amygdala–prefrontal coupling underlies individual differences in emotion regulation. *Neuroimage*, **62**(3), 1575-1581.
- Lieberman, M. D., Eisenberger, N. I., Crockett, M. J., Tom, S. M., Pfeifer, J. H., & Way, B. M. (2007). Putting feelings into words. *Psychological science*, **18**(5), 421-428.
- Lindquist, K. A., Satpute, A. B., Wager, T. D., Weber, J., & Barrett, L. F. (2016). The brain basis of positive and negative affect: evidence from a meta-analysis of the human neuroimaging literature. *Cerebral Cortex*, **26**(5), 1910-1922.
- Lupien, S. J., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose–response study in humans. *Behavioral neuroscience*, **113**(3), 420.
- Martin, J. L. R., Barbanoj, M. J., Schlaepfer, T. E., Thompson, E., Pérez, V., &

- Kulisevsky, J. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, **182**(6), 480-491.
- Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior research methods*, **44**(2), 314-324.
- Mauss, I. B., Cook, C. L., & Gross, J. J. (2007). Automatic emotion regulation during anger provocation. *Journal of Experimental Social Psychology*, **43**(5), 698-711.
- Mauss, I. B., Levenson, R. W., McCarter, L., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2005). The tie that binds? Coherence among emotion experience, behavior, and physiology. *Emotion*, **5**(2), 175.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage*, **61**(4), 1277-1286.
- McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The neural bases of distraction and reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, **22**(2), 248-262.
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *Journal of Comparative Neurology*, **212**(1), 38-52.
- Metcalf, J., & Mischel, W. (1999). A hot/cool-system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower. *Psychological review*, **106**(1), 3.
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., ... & Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, **66**(12), 1075-1082.
- Milad, M. R., Quinn, B. T., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**(30), 10706-10711.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, **24**(1), 167-202.
- Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Wolf, R. C., Baskaya, M. K., & Koenigs, M. (2015). Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biological psychiatry*, **77**(3), 276-284.

- Murray, E. A., O'Doherty, J. P., & Schoenbaum, G. (2007). What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *Journal of Neuroscience*, **27**(31), 8166-8169.
- Neggers, S. F. W., Langerak, T. R., Schutter, D. J. L. G., Mandl, R. C. W., Ramsey, N. F., Lemmens, P. J. J., & Postma, A. (2004). A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. *Neuroimage*, **21**(4), 1805-1817.
- New, A. S., Fan, J., Murrough, J. W., Liu, X., Liebman, R. E., Guise, K. G., ... & Charney, D. S. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, **66**(7), 656-664.
- Nitschke, J. B., Heller, W. (1998). The puzzle of regional brain activity in and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity. *Cognition & Emotion*, **12**(3), 421-447.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, **14**(8), 1215-1229.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in cognitive sciences*, **9**(5), 242-249.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2014). The neural bases of emotion and emotion regulation: A valuation perspective. İçinde J. J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation*. Guilford Press; 23–42.
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1251**, E1.
- Olsen, C. M. (2011). Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions. *Neuropharmacology*, **61**(7), 1109-1122.
- Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex*, **10**(3), 206-219.
- Peleman, K., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., Stadnik, T., De Raedt, R., De Mey, J., ... & Baeken, C. (2010). Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS research. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **11**(2-2), 425-430.

- Perlman, S. B., & Pelphrey, K. A. (2010). Regulatory brain development: balancing emotion and cognition. *Social Neuroscience*, *5*(5-6), 533-542.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ... & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience*, *8*(6), 828-834.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol.*, *57*, 27-53.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, *54*(5), 504-514.
- Qin, S., Hermans, E. J., van Marle, H. J., Luo, J., & Fernández, G. (2009). Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biological psychiatry*, *66*(1), 25-32.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 56-72.
- Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature reviews neuroscience*, *5*(3), 184-194.
- Reithler, J., Peters, J. C., & Sack, A. T. (2011). Multimodal transcranial magnetic stimulation: using concurrent neuroimaging to reveal the neural network dynamics of noninvasive brain stimulation. *Progress in neurobiology*, *94*(2), 149-165.
- Rinck, M., & Becker, E. S. (2007). Approach and avoidance in fear of spiders. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *38*(2), 105-120.
- Roelofs, K., Putman, P., Schouten, S., Lange, W. G., Volman, I., & Rinck, M. (2010). Gaze direction differentially affects avoidance tendencies to happy and angry faces in socially anxious individuals. *Behaviour research and therapy*, *48*(4), 290-294.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*, *120*(12), 2008-2039.
- Roy, M., Shohamy, D., & Wager, T. D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in cognitive sciences*, *16*(3), 147-156.

- Rudebeck, P. H., Saunders, R. C., Prescott, A. T., Chau, L. S., & Murray, E. A. (2013). Prefrontal mechanisms of behavioral flexibility, emotion regulation and value updating. *Nature neuroscience*, **16**(8), 1140.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Lang, P. J., Costa, V. D., & Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, **98**(3), 1374-1379.
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., ... & Jeffries, J. (2011). Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, **54**(3), 2524-2533.
- Sack, A. T., Cohen Kadosh, R., Schuhmann, T., Moerel, M., Walsh, V., & Goebel, R. (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *Journal of cognitive neuroscience*, **21**(2), 207-221.
- Salas, C. E., Gross, J. J., Rafal, R. D., Viñas-Guasch, N., & Turnbull, O. H. (2013). Concrete behaviour and reappraisal deficits after a left frontal stroke: a case study. *Neuropsychological rehabilitation*, **23**(4), 467-500.
- Salas Riquelme, C. E., Turnbull, O. H., & Gross, J. J. (2014). Reappraisal generation after acquired brain damage: The role of laterality and cognitive control. *Frontiers in Psychology*, **5**, 242.
- Schmeichel, B. J., Volokhov, R. N., & Demaree, H. A. (2008). Working memory capacity and the self-regulation of emotional expression and experience. *Journal of personality and social psychology*, **95**(6), 1526.
- Schoofs, D., Wolf, O. T., & Smeets, T. (2009). Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men. *Behavioral neuroscience*, **123**(5), 1066.
- Schutter, D. J., van Honk, J., d'Alfonso, A. A., Postma, A., & de Haan, E. H. (2001). Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport*, **12**(3), 445-447.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, **27**(9), 2349-2356.
- Shafi, M. M., Westover, M. B., Fox, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, **35**(6), 805-

825.

- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological psychiatry*, **61**(2), 198-209.
- Silvers, J. A., McRae, K., Gabrieli, J. D., Gross, J. J., Remy, K. A., & Ochsner, K. N. (2012). Age-related differences in emotional reactivity, regulation, and rejection sensitivity in adolescence. *Emotion*, **12**(6), 1235.
- Slotema, C. W., Dirk Blom, J., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **71**(7), 873.
- Smith, M. J., Keel, J. C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. A., & Wassermann, E. M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, **53**(9), 2069-2069.
- Smoski, M. J., Keng, S. L., Schiller, C. E., Minkel, J., & Dichter, G. S. (2013). Neural mechanisms of cognitive reappraisal in remitted major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, **151**(1), 171-177.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *State-trait anxiety inventory*. Palo Alto.
- Stevens, F. L., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2011). Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, **23**(2), 121-125.
- Strens, L. H., Oliviero, A., Bloem, B. R., Gerschlagel, W., Rothwell, J. C., & Brown, P. (2002). The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clinical Neurophysiology*, **113**(8), 1279-1285.
- Şişman, S. (2012). Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Psikoloji Çalışmaları/Studies in Psychology*, **32**(2), 1-22.
- Tabibnia, G., Monterosso, J. R., Baicy, K., Aron, A. R., Poldrack, R. A., Chakrapani, S., ... & London, E. D. (2011). Different forms of self-control share a neurocognitive substrate. *Journal of Neuroscience*, **31**(13), 4805-4810.
- van der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Menning, S., & van den Heuvel, O. A. (2010).

- Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC neuroscience*, **11**(1), 145.
- van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology*, **20**(8), 519-534.
- Van Dillen, L. F., Heslenfeld, D. J., & Koole, S. L. (2009). Tuning down the emotional brain: an fMRI study of the effects of cognitive load on the processing of affective images. *Neuroimage*, **45**(4), 1212-1219.
- van Honk, J., Schutter, D. J., d'Alfonso, A. A., Kessels, R. P., & de Haan, E. H. (2002). 1 hz rTMS over the right prefrontal cortex reduces vigilant attention to unmasked but not to masked fearful faces. *Biological psychiatry*, **52**(4), 312-317.
- van Honk, J., Tuiten, A., Verbaten, R., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., & de Haan, E. (1999). Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. *Hormones and Behavior*, **36**(1), 17-24.
- Vercammen, A., Knegtering, H., Liemburg, E. J., den Boer, J. A., & Aleman, A. (2010). Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. *Journal of psychiatric research*, **44**(11), 725-731.
- Volman, I., Toni, I., Verhagen, L., & Roelofs, K. (2011). Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cerebral Cortex*, **21**(10), 2282-2290.
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**(7), 403-418.
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *New England Journal of Medicine*, **368**(15), 1388-1397.
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, **59**(6), 1037-1050.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*,

108(1), 1-16.

- Wassermann, E. M., Greenberg, B. D., Nguyen, M. B., & Murphy, D. L. (2001). Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biological psychiatry*, **50**(5), 377-382.
- Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Ohminami, S., Tsutsumi, R., Terao, Y., ... & Kunimatsu, A. (2014). Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Human brain mapping*, **35**(5), 1896-1905.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*, **2**(3), 125-141.
- Wiers, C. E., Stelzel, C., Park, S. Q., Gawron, C. K., Ludwig, V. U., Gutwinski, S., ... & Bermpohl, F. (2014). Neural correlates of alcohol-approach bias in alcohol addiction: the spirit is willing but the flesh is weak for spirits. *Neuropsychopharmacology*, **39**(3), 688.
- Williams, L. E., Bargh, J. A., Nocera, C. C., & Gray, J. R. (2009). The unconscious regulation of emotion: nonconscious reappraisal goals modulate emotional reactivity. *Emotion*, **9**(6), 847.
- Winecoff, A., LaBar, K. S., Madden, D. J., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2011). Cognitive and neural contributors to emotion regulation in aging. *Social cognitive and affective neuroscience*, **6**(2), 165-176.
- Whittaker, J. R., Foley, S. F., Ackling, E., Murphy, K., & Caseras, X. (2018). The Functional Connectivity Between the Nucleus Accumbens and the Ventromedial Prefrontal Cortex as an Endophenotype for Bipolar Disorder. *Biological psychiatry*, **84**(11), 803-809.
- Woo, C. W., Roy, M., Buhle, J. T., & Wager, T. D. (2015). Distinct brain systems mediate the effects of nociceptive input and self-regulation on pain. *PLoS biology*, **13**(1).
- Zaki, J., Davis, J. I., & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *Neuroimage*, **62**(1), 493-499.
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews*, **41**(1), 88-123.
- Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy

and disinhibition in frontotemporal dementia: insights into their neural correlates. *Neurology*, **71**(10), 736-742.

Zwanzger, P., Fallgatter, A. J., Zavorotnyy, M., & Padberg, F. (2009). Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—an alternative treatment option in anxiety disorders?. *Journal of neural transmission*, **116**(6), 767-775.



Durumluk Kaygı Ölçeği Formu

STAI FORM TX – I

İsim:.....

Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:.....

Tarih:...../...../.....

YÖNERGE:Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		HİÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMIYLA
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Şu anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Sürekli Kaygı Ölçeği Formu

STAI FORM TX – 2

İsim:.....

Cinsiyet:.....

Yaş:.....

Meslek:.....

Tarih:...../...../.....

YÖNERGE:Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen hiç bir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Onemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüznü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği Formu

1- Bir insanın ailesi, hayatındaki en önemli şeydir.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

2- Başıma kötü bir şey gelmek üzere olsa bile, nadiren korkarım veya sinirlenirim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

3- İstediğim şeyleri elde etmek için, her yolu denerim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

4- Bir şeyi yapmakta iyiysen, onu devam ettirmeyi severim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

5- Eğlenceli olacağını düşündüğüm yeni şeyleri denemeye her zaman istek duyarım.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

6- Nasıl giyindiğim benim için önemlidir.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

7- İstediğim şeyi elde ettiğimde, heyecanlı ve enerji dolu olurum.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

8- Eleştirilme veya azarlanma beni oldukça incitir.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

9- Bir şeyi istediğimde, genellikle onu elde etmek için elimden ne geliyorsa yaparım.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

10- Çoğu zaman bir şeyleri başka bir sebep olmaksızın, sırf eğlenceli olabilecek diye yapmak isterim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

11- Saç kestirmek gibi şeylere zaman bulmak benim için zordur.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

12- İstediğim şeyi elde etmek için bir ihtimal görürsem, hemen harekete geçerim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

13- Birisinin bana kızgın olduğunu bildiğimde veya düşündüğümde, oldukça endişelenirim veya üzülürüm.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

14- İstediğim bir şey için bir fırsat yakaladığımda hemen heyecanlanırım.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

15- Çoğu zaman düşünmeden o an aklıma eseni yaparım.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

16- Eğer hoş olmayan bir şeyin olacağını düşünürsem, genellikle oldukça “gerilirim”.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

17- Çoğu zaman insanların neden öyle davrandıklarını merak ederim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

18- Başıma iyi şeylerin gelmesi, beni çok olumlu etkiler.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

19- Önemli bir şeyi kötü yaptığımı düşündüğümde endişelenirim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

20- Heyecan ve yeni duygular yaşamayı çok isterim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

21- Bir şeyi elde etmeye çalıştığım zaman “kural tanımam”.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

22- Arkadaşlarıma kıyasla çok az korkum vardır.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

23- Bir yarışmayı kazanmak beni heyecanlandırırdı.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

24- Hata yapmaktan endişelenirim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

1. Faktör / Davranışsal İnhibisyon= 2, 8, 13, 16, 19, 22, 24

2. Faktör / Ödüle Duyarlılık= 4, 7, 14, 18, 23

3. Faktör / Eğlence Arayışı= 5, 10, 15, 20

4. Faktör / Dürtü= 3, 9, 12, 21

Doldurma maddeleri= 1, 6, 11, 17

* 2. ve 22. maddeler dışındaki tüm maddeler ters çevrilerek hesaplanır.



ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 282

Konu: Prof. Dr. Tamer DEMİRALP hk.

Tarih : 13.03.2017

Sayın Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgi: DETAE Sinirbilim Anabilim Dalının 23/02/2017 gün ve 75294 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Psk Bernis Sütçübaşı KAYA' nın yürüteceği 2017/273 dosya numaralı "Duygu denetiminde etkili nöral ağların Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/03/2017 gün ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız 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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Duygu denetiminde etkili nöral ağların Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile araştırılması"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23/02/2017		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	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
	KARAR BELGELERİ	Karar No:05	Tarih: 10/03/2017	
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'in sorumluluğunda ve Uzm. Psk Bernis Sütçübaşı KAYA'nın 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 toplantıya 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	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	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.

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	"Duygu denetiminde etkili nöral ağların Transkranyal Manyetik Uyarım (TMU) ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile araştırılması"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tamer DEMİRALP			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji 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 ■	ULUSLARARASI □

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DUYGU DENETİMİNDE ETKİLİ NÖRAL AĞLARIN TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM (TMU) VE FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (FMRG) İLE ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 4	% 2	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	kutuphane.ghu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	OĞUZHANOĞLU KALKAN, Nalan, VARMA SÖZERİ, Gülfizar, KARADAĞ, Filiz, TÜMKAYA,	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bernis	Soyadı	Sütçübaşı
Doğ.Yeri	İzmir	Doğ.Tar.	24.08.1986
Email	bernis.sutcubasi@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	2014
Lisans	Ege Üniversitesi	2009
Lise	Bornova Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ar-Ge uzmanı	Üsküdar Üniversitesi	2015-...
2.	Uzman Psikolog	Erken Destek Eğitim Merkezi	2012-2015
3.	Proje Koordinatörü	Assess İnsan Kaynakları ve Danışmanlık	2011-2012

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	70	
Almanca	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	83.3		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	İyi
Brain Vision Analyzer	İyi
FSL	Orta
Matlab	Orta
OpenSesame	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınlar:

Sutcubasi, B., Metin, S.Z., Kurban, K., Metin, Z.E., Beser, B., & Sonuga-Barke, E. (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10.1080/15622975.2020.1775889.

Turan, F., **Sutcubasi, B.**, Taş, C. (2020). The development, validity, and reliability of facial expression identification test in turkish population. *JNBS* 7(1), p:1-7. DOI : 10.5455/JNBS.1564127380

Sutcubasi, B., Metin, S.Z., Erguzel, T.T. et al. (2019). Anatomical connectivity changes in bipolar disorder and schizophrenia investigated using whole-brain tract-based spatial statistics and machine learning approaches. *Neural Computing and Applications* (1-10). <https://doi.org/10.1007/s00521-018-03992-y>

Sutcubasi, B., Metin, B., Tas, C., Krzan, F. K., Sari, B. A., Ozcimen, B. & Tarhan, N. (2018). The relationship between responsiveness to social and monetary rewards and ADHD symptoms. *Cogn Affect Behav Neurosci* (1-11). <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0609-1>

Metin, Baris & Goktepe, Ayse & **Kaya, Bernis** & Serin, Emin & Tas, Cumhuri & Dolu, Fatrmanur & Tarhan, Nevzat. (2017). EEG findings during flow state. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*. 1. 10.5455/JNBS.1496152464.

Kaya, B. S., Metin, B., Tas, Z. C., Buyukaslan, A., Soysal, A., Hatiloglu, D., & Tarhan, N. (2016). Gray Matter Increase in Motor Cortex in Pediatric ADHD A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of Attention Disorders*, 1087054716659139.

Isiten, H. N., Cebi, M., **Sutcubasi Kaya, B.**, Metin, B., & Tarhan, N. (2017). Medication Effects on EEG Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical EEG and neuroscience*, 48(4), 246-250.

Kitap Bölümleri:

Erguzel, T.T., Uyulan, Ç., **Sutcubasi, B.**, Hizli Sayar, G., Metin, B., Tarhan, N., Moore, N. (2019). A Preliminary Study of Region of Interest Based Functional Connectivity Based Analysis for Classification of MDD and Healthy Subjects Using Graph Metrics. *Optimization and Robotic Applications*

Esen-Danacı, A., Boke, Ö., Saka, M. C., Erol, A., Kaymak, S. U. (Editors), 2018. Şizofreni ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. Chapter 34- **Sutcubasi-Kaya, B.**, Kocarslan, B., Tas C. Şizofrenide Bilişsel Onarım Terapisi. Ankara, Turkey: Çalışma Birimleri Dizisi (22) / Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Kongreler bildirileri, seminer ve çalıştaylar

Sutcubasi, B. Kucuk, Z., Tarman, Z., Metin, B., & Sari, B. (2019). Influence of tDCS on event related oscillations during emotion and attention processing. *International Brain Research Organization / Poster and lab observing as an awardee*

Sutcubasi, B. Emotions and Emotion Regulation Strategies. Contemporary Approaches in Neuropsychology, Gediz University, 2019 / Invited presentation and workshop

Sutcubasi, B. Kucuk, Z., Tarman, Z., Metin, B., Metin, E., & Sari, B. (2019). Influence of tDCS on emotional and attentional information processing. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 12(2), 499.

Sutcubasi, B. EEG applications in laboratory. TPÖÇG, Istanbul, Turkey, 2019 /Invited workshop

Sutcubasi, B. Virtual reality in treatment of neuropsychiatric disorders. 15. *Annual World Congress for Brain Mapping and Therapeutics*, Los Angeles, CA, 2018 / Invited presentation

Sutcubasi, B. Mapping of cognitive functions using transcranial magnetic stimulation. 15. *Annual World Congress for Brain Mapping and Therapeutics*, Los Angeles, CA, 2018 / Invited presentation

Kaya, B. S., Metin, B., Krzan, F. Z., Tarhan, N., & Tas, C. (2017). The relationship between responsiveness to social and monetary rewards and ADHD symptoms. *European Psychiatry*, 41, S635.

Kaya, B. S., Metin, S. Z., Metin, B. (2016). Bipolar Bozukluk ve Şizofreni’de Anatomik Bağlantısallık Farklılıklarının Tüm Beyin Difüzyon Tensör Görüntüleme ile İncelenmesi. *Ulusal Sinirbilim Kongresi*, Istanbul, Turkey / Poster

Kaya, B. S., Metin, B., Tas, Z. C., Buyukaslan, A., Soysal, A., Hatiloglu, D., & Tarhan, N. (2016). Gray Matter Increase in Motor Cortex in Pediatric ADHD A Voxel-Based Morphometry Study. *Ulusal Sinirbilim Kongresi*, Istanbul, Turkey / Poster

Sütçübaşı-Kaya, B., Cebeci, B., Yıldız, S. & Demiralp, T. (2014) Pre-Stimulus EEG Patterns Associated with the Attention, Memory and Decision Making Performance. *Organization for Human Brain Mapping*, Hamburg, Germany / Poster

Sütçübaşı-Kaya, B. & Demiralp, T. (2014) Süregiden Elektroensefalografik Salınımların, Dikkat, Bellek ve Karar Verme Performansının Öngörülmesinde Kullanımı. *Ulusal Sinirbilim Kongresi*, Istanbul, Turkey / Poster

Teközel, M. & **Sütçübaşı, B.** (2009) The importance of social comparison orientation on mate guarding. *The South-East European Regional Conference of Psychology*, Sofia, Bulgaria / Poster

Teközel, M. & **Sütçübaşı, B.** (2010) The importance of social comparison orientation on mate guarding. *Bulgarian Journal of Psychology*. 1-4. Disorders, 1087054716659139.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Motosiklet, kamp, gitar