

ÖZNR ALTUNTAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS

İSTANBUL-2021



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

(YÜKSEK LİSANS)

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN ERGEN VE
YETİŞKİN HASTALARDA BEYİN YAPISAL
DEĞİŞİMLERİNİN MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE ARAŞTIRILMASI**

ÖZNUR ALTUNTAŞ

**DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ALİ BAYRAM**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI



İTHAF

Adalet'e ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans serüvenimde derslerinden çok şey öğrendiğim ve danışmanlığıyla bana çok şey kazandıran, tez yazma sürecimdeki sabrı ve titizliğiyle minnettar olduğum kıymetli danışmanım, sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali BAYRAM'a,

Bilimsel bilgisi ve uzmanlığıyla ders dönemimde ufkumu açan ve tez dönemimde bana yol gösteren, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim sayın Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'e,

Analiz sürecimde bilgisi ve desteğiyle yanımda olan Ulaş AY ve Gözde KIZILATEŞ EVİN'e,

Lisans döneminde bana laboratuvarının kapısını açan, merakımı canlı tutan ve akademik yola devam etme konusundaki motivasyon kaynağım sevgili hocam Prof. Dr. Sami GÜLGÖZ'e,

Tez sürecimde her türlü desteği sunan ve motivasyon kaynağım haline gelen Dilek ALAN'a

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, kararlarımın arkasında duran ve hayatımı kolaylaştıran sevgili aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET.....	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	3
2.2. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Manyetik Rezonans Görüntülemeye Dayalı Morfometri.....	5
2.2.1. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kortikal Kalınlık	5
2.2.2. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Gri Madde Hacmi.....	6
2.2.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Ak Madde Hacmi	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Katılımcılar.....	10
3.1.1. Ergen Katılımcılar.....	10
3.1.2. Yetişkin Katılımcılar	11
3.2. Veri Toplama.....	12
3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi	12
3.3.1. Ön-İşlem Aşamaları	13
3.3.2. Hacim Ölçümleri.....	14
3.3.3. Voksel Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamaları	14
3.3.4. Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamaları.....	16
3.4. İstatiksel Analiz	17
3.4.1. Hacim Değerlerinin İstatistiksel Analizi	17

3.4.2. Kortikal Kalınlık Değerlerinin İstatistiksel Analizi	17
4. BULGULAR	18
4.1. Hacim Değerlerine Dair Bulgular.....	18
4.1.1. Ak Madde Hacim Değerlerine Dair Bulgular.....	18
4.1.2. Gri Madde Hacim Değerlerine Dair Bulgular	18
4.2. Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular	18
4.2.1. Voxel Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular	19
4.2.2. Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular	20
5. TARTIŞMA	21
5.1. Kortikal Kalınlık Değişimleri.....	21
5.2. Gri Madde	23
5.3. Ak Madde.....	23
5.4. Kısıtlılıklar	23
KAYNAKLAR	25
ETİK KURUL KARARI	33
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	36
ÖZGEÇMİŞ	37

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1 Ergen Katılımcıların Demografik Bilgileri	11
Tablo 3.2 Yetişkin Katılımcıların Demografik Bilgi Tablosu	12
Tablo 4.1 OKB tanısı almış ergen ve sağlıklı kontrol grupları arasında voksel temelli yaklaşım kullanılarak yapılan hesaplamalarda kortikal kalınlık farkı gösteren bölgeler	19
Tablo 4.2 OKB tanısı almış ergen ve sağlıklı kontrol grupları arasında yüzey temelli yaklaşım kullanılarak yapılan hesaplamalarda kortikal kalınlık farkı gösteren bölgeler	20



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 OKB'nin DSM V'teki tanı kriterleri (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013)	4
Şekil 3.1 DKT40 atlasındaki parselasyona göre kortikal alan isimleri (Klein ve Tourville, 2012)	15
Şekil 3.2 Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık (yeşil ok) Hesaplamalarının Pial Yüzey (kırmızı hat) ve Ak Madde Yüzeyi (sarı hat) Baz Alınarak Oluşturulmasına Yönelik Temsil (Freesurfer, 2018).....	16



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CAT12:	A Computational Anatomy for SPM12
FS/FS6:	FreeSurfer
FWHM:	Yarı Yükseklikte Tam Genişlik (Full Width Half Maximum)
GM:	Gri Madde (Grey Matter)
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OBIC:	OKB Beyin Görüntüleme Konsorsiyumu (OCD Brain Imaging Consortium)
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
YBOKÖ:	Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği
YTK:	Yansıtım Temelli Kalınlık
WM:	Ak Madde (White Matter)

ÖZET

Altuntaş, Ö. (2021). Obsesif Kompulsif Bozukluğu Olan Ergen ve Yetişkin Hastalarda Beyin Yapısal Değişimlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) nörobiyolojisinin aydınlatılması için yapılan araştırmalarda beyindeki yapısal değişiklikler incelenmekte, fakat bulgular henüz ortak görüş oluşmasına izin vermemektedir. Çalışmaların bir kısmı OKB'ye çeşitli kortikal alanların kalınlığında azalmanın eşlik ettiğini gösterirken kortikal kalınlıkta bir değişim saptamayan araştırmalar da mevcuttur. Benzer kontrast durumlar, gri madde hacmine ve ak madde hacmine dair çalışmalarda da mevcuttur. Bu çalışmada OKB tanılı ergenler ve yetişkinlerde kortikal kalınlık, gri madde ve ak madde hacmi değişimleri incelenmiştir.

Çalışmada DSM-IV kriterlerine göre OKB tanısı almış 15 ergen ve 25 yetişkin ile yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 15 ergen ve 22 yetişkin sağlıklı kontrole ait yapısal, T1 ağırlıklı kranial MR görüntüleri kullanılmıştır. Gri madde ve ak madde hacim değerleri CAT12 yazılımı ile elde edilmiş, kortikal kalınlık değerleri ise CAT12 ve FreeSurfer (FS) yazılımlarıyla elde edilmiştir. Farklı kortikal alanlar için elde edilen ortalama gri madde hacim, ak madde hacim ve kortikal kalınlık değerleriyle önce OKB'li hasta ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırması ergen ve yetişkin katılımcı verileri birarada değerlendirilerek daha sonra ayrı ayrı değerlendirilerek yapılmıştır.

OKB'li hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla herhangi bir anatomik bölgede gri madde ve ak madde hacmine dair istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Kortikal kalınlığa dair grup karşılaştırmasında ise sol hemisfer frontal kutupta anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Yetişkinlerde frontal alanda OKB'ye eşlik eden incelmeye gözlenirken, ergenlerde frontal ve parietal alanlar ağırlıklı olmak üzere 15 farklı anatomik bölgede OKB'ye eşlik eden kalınlaşma gözlenmiştir. Bulgular genel olarak OKB'nin fronto-striatal modelini desteklerken, ergen ve yetişkin değişimlerinin farklı yönde olması hastalığın nörogelişimsel boyutu adına dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Kortikal Kalınlık, Gri Madde Hacmi, Ak Madde Hacmi

Bu çalışma, BAP (İÜ-BAP Proje No: 1567/42362) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Altuntaş, Ö. (2021). Investigation of Brain Morphological Changes in Adolescents and Adults with Obsessive Compulsive Disorder via Magnetic Resonance Imaging. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master Thesis. İstanbul.

The studies aiming to enlighten the neurobiology of Obsessive Compulsive Disorder (OCD) investigate the structural changes in brain yet there is no consensus. Some studies indicate cortical thinning with OCD while others show no specific change related to OCD. Studies on grey matter (GM) and white matter (WM) volume presents similar contrasting results. In this study, cortical thickness, GM and WM volume changes in adolescent and adult OCD patients were investigated.

Fifteen adolescents and 25 adults diagnosed with OCD and age, sex, education matched 15 healthy adolescents and 22 healthy adults were included. Their T1 weighted structural MR images scanned by 3T MRI system were used. The GM and WM volumes of various cortical regions were obtained by CAT12. The average cortical thickness values were calculated with both CAT12 and FS6. OCD and healthy control group comparison for GM, WM and cortical thickness was conducted. Adolescent and adult subgroup comparison was carried as well.

There was no significant difference on GM and WM volume in any anatomical region between OCD and healthy control groups. However, a cortical thinning in left frontal pole was observed in OCD. When adults and adolescents were considered separately, reduced cortical thickness in frontal areas with OCD was observed in adults; however, in adolescents, cortical thickness increase with OCD was observed in frontal and parietal regions. While the findings overall support the fronto-striatal model of OCD, the direction difference of cortical thickness alteration in adolescents and adults gives an interesting view on neurodevelopmental perspective of OCD.

Key Words: Magnetic Resonance Imaging, Obsessive Compulsive Disorder, Cortical Thickness, Grey Matter, White Matter

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 1567/42362

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), nörobiyolojisinde, net olarak bilinmemekle birlikte, kortiko-striatal devre anormallikleri ve özellikle orbitofronto-striato talamik döngüde dengesizlikleri barındırdığı düşünülen (Saxena ve ark. 1998; Saxena ve ark. 2001) ve semptom olarak tekrar eden istenmeyen düşünceleri (obsesyon) ve/veya yineleyici davranışları (kompulsiyon) içeren psikolojik bir bozukluktur (APA 2013). Hastalık modeli oluşturmak için hastalığın nörobiyolojisi ve nöroanatomiğine hakim olmak gereklidir ve dolayısıyla işlevsel ve yapısal görüntülemeler önem arz etmektedir.

OKB'yi konu edinen işlevsel manyetik rezonans görüntülemeye dayalı çalışmalar, bu bozuklukta orbitofronto-striato talamik döngü haricinde, frontal ve parietal alanların da etkilendiğini göstermiş, (Menzies ve ark. 2008; Göttlich ve ark. 2014) anterior singulat korteks (Harrison ve ark. 2009) dorsolateral prefrontal korteks, ve kaudat nükleus (Van Den Heuvel ve ark. 2005; Nakao ve ark. 2009) gibi alanlarda da aktivasyon değişikliklerine dair bulgular sunmuşlardır.

Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması amacıyla işlevsel görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra yapısal görüntülemeden de faydalanılmaktadır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyindeki yapısal değişikliklere dair detaylı sonuçlar vermektedir. OKB'de yapısal değişiklikler üzerine yapılan T1 ağırlıklı MR görüntülerine dayalı çalışmalarda kullanılan farklı beyin alanları için yapılan ölçüm çeşitlerinden üçü; kortikal kalınlık ölçümü, gri madde hacim ölçümü ve ak madde hacim ölçümüdür. Kortikal kalınlık odaklı çalışmaların bir kısmında süperior ve inferior frontal, presentral, posterior singulat, orta temporal, inferior parietal ve prekuneus alanlarında, kalınlıkta azalma saptanırken (Fouche ve ark. 2017; Kühn ve ark. 2013; Zhou ve ark. 2018); sol inferior frontal, orta frontal, precentral, superior temporal, parahippocampal, orbitofrontal, lingual kortekslerde (Shin ve ark. 2007) ve sol supramarginal girus ve pregenual anterior singulat kortekste (Narayan ve ark. 2008) kalınlıkta artış gözlemleyen çalışmalar da mevcuttur. Gri madde hacmini ölçen çalışmalarda inferior frontal korteks, dorsomedial prefrontal kortekste (De Wit ve ark. 2014) ve sol süperior parietal lobda (Gonçalves ve ark. 2017) gri madde hacminde azalma gözleyen çalışmalar varken, sağ middle frontal girusta (Gonçalves ve ark. 2017) ve serebellar (De Wit ve ark. 2014) gri madde hacminde artış gözleyen çalışmalar da

vardır. Bunun yanında, OKB ve kontrol grupları arasında belirgin bir gri madde hacim farkı saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Park & Jeong, 2015; Riffkin, ve ark. 2005; Brooks, ve ark. 2016; Moreira, ve ark. 2017; Hartmann, ve ark. 2016). Ak madde hacmi ölçen çalışmalara gelecek olursak OKB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla sağ dorsolateral prefrontal korteks, orta frontal girus, prekuneus, sol inferior parietal lobülde hacim artışı gözlenip herhangi bir bölgede belirgin bir hacim kaybı görünmemesiyle birlikte (Park & Jeong, 2015), inferior ve medyal temporal giruslar, tapetumu kuşatan optik radyasyon, parahipokampal ve lingual giruslar, kaudat çekirdeği ve singulatta hacim kaybı raporlayan çalışma da vardır (Riffkin, ve ark. 2005). Ek olarak, pek çok çalışmada da hasta ve kontroller arasında ak madde hacminde belirgin farklılığın olmadığı saptanmıştır (Brooks, ve ark. 2016; Moreira, ve ark. 2017; Hartmann, ve ark. 2016). Sonuç olarak kortikal kalınlıkta, gri madde hacminde, ve ak madde hacminde değişikliklere dair bulgular olmasına karşın bir konsensüs sağlanamamış olup, üzerine daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmada, yapısal görüntüleme yöntemlerinden biri olan manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen T1 ağırlıklı yüksek çözünürlüklü kranial görüntüler analiz edilerek, yetişkin ve ergen OKB tanılı bireylere ait yapısal değişikliklerin araştırılması hedeflenmiştir. Bu bağlamda kortikal kalınlık, gri madde ve ak madde hacim değerleri farklı beyin alanları için hesaplanarak istatistiksel karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, çalışmada kortikal kalınlık hesaplamaları ve karşılaştırmaları için voksel temelli ve yüzey temelli olmak üzere iki ayrı yaklaşım kullanılmış ve bu sayede sonuçların yöntem boyutuyla da kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), semptom olarak tekrar eden istenmeyen düşünceleri (obsesyon) ve/veya yineleyici davranışları (kompulsiyon) içeren psikolojik bir bozukluktur. DSM IV'e göre kaygı bozuklukları sınıfına girerken, DSM V'e göre obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar başlığı altında incelenmektedir. Tanı kriterleri genel hatları ile DSM IV ile aynıdır ve Şekil 2-1'de gösterilmiştir (APA 2013).

OKB'nin işleyişi şu şekilde özetlenebilir; tetikleyici durum veya olay tekrar eden düşünceler olan obsesyonları tetikler, bu düşünceler tekrar ettikçe kaygı veya stres oluşturur ve bu duygu durumu sonradan kompulsiyon haline gelecek davranışları tetikler. Obsesyonlar, her zaman kompulsiyonlarla neticelenmek zorunda değildir. Sadece obsesyonların varlığı da bu bozukluğun var olması için yeterli olabilir.

OKB başlangıç yaşına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Yaş sınırlarına dair net bir konsensüs olmamakla beraber erken başlangıçlı için 10 yaşın, geç başlangıçlı için 17 yaşın kesim noktası olması kabul görmüştür (de Mathis ve ark., 2008). Çocuklukta erkeklerde kadınlara oranda daha fazla görülürken, yetişkinlikte kadınların hastalığı gösterme oranı erkeklere göre daha fazladır (Ruscio ve ark., 2010). Çocuklarda görülen OKB'de kompulsiyonlar ağır basmaktadır (de Mathis ve ark., 2008).

OKB'ye neyin sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir. Nörokimyasal düzeyde serotonin ve glutamat hipotezleri güçlü pozisyonlara sahiptir. OKB tedavisinde serotonin geri alımını engelleyen SSRI (Seçici serotonin geri alım inhibitörü. İng: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) grubu ilaçların kullanılması ve bu ilaçların işe yarar etkisi serotonin hipotezine olan ilgiyi canlı tutarken, hastaların kayda değer bir kısmının da SSRI grubu ilaçlara yanıt vermiyor olması, hastalığın etiyolojisinin daha karmaşık olduğunu göstermektedir (Hollander ve ark. 2000). Glutamat hipotezi glutamaterjik sistemin özellikle talamokortikal striatal devrede işlev bozukluğundan bahsetmektedir. Ayrıca beynin farklı alanlarında glutamat konsantrasyon artışının, OKB semptomlarının artışıyla korale olduğu da yapılan araştırmalarda gözlenmiştir (Rosenberg ve Hanna, 2000; Rosenberg ve ark. 2000).

A.	Takıntılann (obsesyonların), zorlantıların (kompulsiyonların) ya da her ikisinin birlikte varlığı:
	Takıntılar (obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:
	1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide bellirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler. 2. Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırılmamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.
	Zorlantılar (kompulsiyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:
	1. Kişinin takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme). 2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.
	Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını dile getiremeyebilirler.
B.	Takıntılar ya da zorlantılar kişinin zamanını alır (örn. günde bir saatten çok zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
C.	Takıntı-zorlantı belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
D.	Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın kaygı bozukluğunda olduğu gibi aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide [saç yolma bozukluğu] olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluklarında olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığının olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; yeğin depresyon bozukluğunda olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanısal uğraşlar ya da otizm açılımı kapsamında bozuklukta olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).
	Varsa belirtiniz:
	İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığını ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayrımındadır.
	İçgörüsü kötü: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.
	İçgörüsü yok/sanısal inanışlar: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.
	Varsa belirtiniz:
	Tikle ilişkili: Kişinin o sırada ya da geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

Şekil 2.1 OKB'nin DSM V'teki tanı kriterleri (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013)

Hastalığın nörobiyolojisine üzerine yapılmış çalışmalar arasında Saxena ve arkadaşlarının (1998) ileri sürdüğü orbito-fronto-subkortikal devre temelli model yaygın Kabul görmektedir. Davranışın başlaması ve sürekliliğinden sorumlu olan uyarıcı direkt yol orbitofrontal korteksten glutamaterjik sinyalle başlayıp striatuma, striatumdan gaba-erjik sinyalle globus pallidusa, oradan tekrar gaba-erjik sinyalle talamusa ve talamustan glutamaterjik bir sinyalle kortekse geri döner. Direkt yoldaki aktivasyonu regüle eden indirekt yol ise striatumdan globus pallidusa ve oradan da subtalamik çekirdeklere ve nihayetinde thalamus üzerinden kortekse ulaşan yoldan oluşmaktadır. Bu yol, globus pallidus aracılığıyla talamusun kortekse sinyalleri üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. OKB’de, indirect yolun direct yol üzerinde birincil olarak striatal disfonksiyon sonucu yetersiz kalan düzenleme mekanizması nedeniyle normalin üstünde bir uyarıcı seviyesiyle obsesyon ve kompulsiyonlara neden olduğu düşünülmektedir (Graybiel ve Rauch, 2000; Saxena ve ark. 1998). Bu orbito-fronto-subkortikal devre modelinin yanı sıra, özellikle son on yılda OKB nörobiyolojisinde farklı beyin bölgelerinin de rol oynadığına vurgu yapan çalışmalar mevcuttur. Parietal ve temporal beyin bölgelerinin de semptomlarla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin parietal bölgelerin duyuşsal bilginin entegrasyonu ve motor yanıtı dönüştürülmesine dair rolünden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (Figue ve ark., 2013; Andersen ve Buneo, 2002).

2.2. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Manyetik Rezonans Görüntülemeye Dayalı Morfometri

Bu bölümde OKB odaklı manyetik rezonans temelli morfometrik çalışmalardan bahsedilecektir. Bu çalışmaların pek çoğu sınırlı sayıda örneklemden oluştuğu için daha büyük örnekleme sahip mega-analiz çalışmalarından ve sistematik bir değerlendirme olan meta-analiz çalışmalarından ayrıca bahsedilecektir.

2.2.1. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kortikal Kalınlık

Kortikal kalınlık, hem normal hem de patolojik beyin yapılarını çalışırken kullanılan önemli bir ölçüm haline gelmiştir. Normal insan beyinde kortikal kalınlık ortalaması 2,5-3 mm arasındadır. En ince bölge kalkanin kortekste 2 mm olurken presantral girus, süperior temporal ve frontal loblar gibi bölgelerde 4 mm’ye kadar çıkmaktadır (Zilles, 1990). Bu kalınlık farklılaşmasının, hücre tipi veya fonksiyon farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Geyer ve ark., 1999; Brodmann , 1908’den aktaran

Hutton ve ark., 2008). Ayrıca, kortikal kalınlık, bölgesel nöral ağ yoğunluğu, glial hücre sayısı ve kortikal miyelinizasyon derecesine dair de ipucu vermektedir (Parent, 1996). Kortikal kalınlıkta oluşan bölgesel değişimlerin bu bölgelerle ilişkili olduğu düşünülen bilişsel süreçlerin gelişmesi (Jiang ve ark. 2016) veya gerilemesi ile alakalı (Burgaleta ve ark., 2014) olduğu genel bir kanı haline gelmiştir. Bahsi geçen bu özelliklerden ötürü kortikal kalınlık, özellikle nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların mekanizmalarını kavramak ve bu hastalıkların beyinde oluşturduğu değişiklikleri sonucunda ortaya çıktıklarını anlamlandırmak için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hwang ve ark. 2016; Jubault ve ark. 2011; Schultz ve ark., 2010).

OKB nörobiyolojisine dair kortikal kalınlık çalışmaları incelendiğinde, bildirilen bulguların ortak bir kortikal kalınlık farkına işaret etmediği görülmektedir. OKB tanısı almış hasta gruplarında, kontrol grubuna göre kortikal kalınlıkta incelme gözleyen çalışmaların yanında , kortikal kalınlıkta artış saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bir kısım araştırmalarda prekuneus, presantral, inferior ve süperior parietal, posterior singulat ve orta temporal giruslarda kontrollere göre OKB tanılı bireylerde kortikal kalınlık azalması saptanmıştır (Fouche ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2018; Kühn ve ark., 2013). Bunun yanında, presantral, sol inferior frontal, orbitofrontal, süperior temporal, orta frontal giruslar ve parahipokampal alan ile lingual kortekste OKB tanılı yetişkinlerde sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal kalınlık artışı saptayan çalışma da mevcuttur (Shin ve ark., 2007). Ayrıca, bir başka çalışmada sağ inferior frontal korteks ve posterior orta temporal girusta OKB'li bireylerde normallere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kortikal kalınlık değeri saptanmıştır (Narayan ve ark., 2008).

2.2.2. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Gri Madde Hacmi

Beyinde, gri madde (GM) olarak adlandırılan bölgeler, nöron çekirdeklerinin, dendritlerin, sinaps bölgelerinin, glial hücrelerin, miyelinsiz aksonların ve kılcal damarların yoğunlukta olduğu bölgelerdir. T1 ağırlıklı MR görüntülerinde gri madde alanları, ak madde alanlarına ve beyin omurilik sıvısına kıyasla, çekim parametrelerinde yapılan düzenlemeler sayesinde alınan sinyalin şiddetine bağlı olarak, yüksek kontrast yani ayırt edici parlaklık farkı göstermekte ve gri tonlarında görüntülenmektedir. Nöroanatomik çalışmalarda farklı anatomik bölgelerin gri madde hacimlerine dair bilgiler, yapı değişimlerine dair ipuçları verip, aynı zamanda belirli nörolojik veya

psikiyatrik hastalıklarla nöroanatomik bölgelerde oluşan yapısal değişiklikler arasında ilinti kurmaya yardımcı olmaktadır.

OKB’de gri madde hacim değişikliğini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Global gri madde hacminde OKB’li bireylerle kontrol grubu arasında anlamlı bir fark çoğu çalışmada bulunamamıştır (Eng. et al. 2015, De Wit ve ark. 2014, Radua ve Mataix-Cols 2009, Rotge ve ark. 2009). OKB’li bireylerde kontrol grubuna kıyasla sağ insuladan inferior frontal girusa doğru olan gri bölgede hacim azalması ve sol serebellar kulmen’de gri madde hacim artışı gözlemleyen mega-analiz ve meta-analiz çalışmaları mevcuttur (Eng et al. 2015, De Wit ve ark. 2014). Yine bir mega-analizde OKB’li bireylerde kontrol grubuna kıyasla bilateral dorsomedial frontal kortekste ve buradan anterior singulat korteks ve inferior frontal kortekse uzanan bölgelerde gri madde hacminde azalma gözlenmiştir (De Wit ve ark. 2014). Bir başka meta-analizde OKB’li bireylerde kontrol grubuna kıyasla bilateral lentiküler çekirdek ve kaudatta bölgesel gri madde artışı ve bilateral dorsal medial frontal/anterior singulat girusta gri madde azalması bulgulanmıştır (Radua ve Mataix-Cols 2009). Sol anterior singulat kortekste De Wit ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında olduğu gibi kontrole göre GM hacminde azalma bulan, aynı zamanda bilateral orbitofrontal kortekste GM hacminde azalma ve bilateral talamik hacimde artış gözlemleyen bir meta-analiz mevcuttur (Rotge ve ark. 2009). Peng ve arkadaşlarının (2012) meta-analizinde yine anterior singulat korteks, medial frontal girus ve frontal göz alanlarında kontrole göre azalmış GM hacmi gözlenirken, lentiküler çekirdek, kaudat çekirdek ve sağ süperior parietal lobun küçük bir kısmında GM hacim artışı tespit edilmiştir.

Sınırlı sayıda örneklem içeren OKB hacim çalışmalarında OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla serebellum, dorsalateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, hipokampus, kaudat ve inferior temporal girus bölgelerinde GM hacim artışı gözlenmiştir (Park ve ark. 2020). Bununla birlikte sol süperior parietal lobda GM hacminde azalma ve sağ orta frontal girusta GM hacim artışı gözlemlenmiştir (Gonçalves ve ark. 2017). Orbitofrontal korteks bölgesinde kontrol grubuna kıyasla OKB’li bireylerde bilateral olarak GM hacim artışı gözleyen çalışmayla birlikte (Szeszko ve ark., 2008) hacim azalması gözleyen çalışma da mevcuttur (Hoexter ve ark., 2012). Unilateral olarak ise sol orbitofrontal kortekste GM hacim artışı bulan çalışmalar varken (Christian et al., 2008; Kim et al., 2001; Pujol et al., 2004), sağ

orbitofrontal kortekste GM hacminde azalma bulgusuna da literatürde rastlanılmaktadır (Togao et al., 2010).

Belirli bölgelerde anlamlı GM hacim değişiklikleri bulgusu veren çalışmalar bir yana, herhangi bir bölgede anlamlı bir değişiklik saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Park & Jeong, 2015; Riffkin, ve ark. 2005; Brooks, et. al. 2016; Moreira, et. al. 2017; Hartmann, et. al. 2016).

Ergen OKB'sinde yetişkin OKB'sine kıyasla daha az çalışma olmasına paralel bir şekilde gri madde hacmini ölçen çalışmalar da görece az sayıdadır. OKB tanısı almış ergenlerde yapılan bir çalışmada bilateral olarak kaudatta ve sağ putamende GM hacim artışı bulgulanmıştır (Zarei ve ark. 2011). OKB'li bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla GM hacmine dair anlamlı farklar bulunamayan çalışmalar literatürde mevcuttur (Boedhoe ve ark. 2020, Lazaro ve ark. 2011).

2.2.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Ak Madde Hacmi

Ak madde (WM), sinir hücrelerinin aksonlarından oluşur. Aksonları çevreleyen miyelin kılıfı nedeniyle ak görünümünü alır. Gri maddede olduğu gibi ak madde hacmi de psikolojik, psikiyatrik veya nörolojik hastalıkların nöroanatomisini ve/veya nörobiyolojisini aydınlatmaya çalışırken kullanılagelmiştir.

Psikolojik bir bozukluk olan OKB'de gri madde hacim değişikliklerinin yanı sıra ak madde hacim değişimini de bildiren araştırmalar literatürde mevcuttur. Togao ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubuna kıyasla OKB'li bireylerde artan hacim gösteren bölgeler; internal kapsülün sağ anterior kolu, sağ orbitofrontal bölge ve bilateral süperior frontal girus iken azalan hacim gösteren bölgeler sol anterior singulat girus, sol fusiform girus ve kuneus olmuştur (2010). Bir başka çalışmada OKB'li bireylerde kontrollere göre parietal korteksin ufak bir kısmında ak madde hacim azalması bulgulanmıştır (Lazaro ve ark. 2011). Bir başka çalışmada OKB grubunda kontrole kıyasla dorsolateral prefrontal kortekste WM hacminde artış gözlenmiştir (Park ve ark. 2020). Bir başka çalışma da OKB'de frontal ak madde hacminin kontrole göre daha az olduğunu saptamıştır (De Wit ve ark. 2014). Gonçalves ve arkadaşları da OKB'de kontrole göre sağ angular girus ve sağ süperior temporal girusta ak madde hacmini daha az gözlemlerken, sağ palidumda ak madde hacmini daha büyük gözlemlemişlerdir (2017).

Ergenlerde yapılan bir çalışmada da OKB’de bilateral singulat ve oksipital korteks, sağ frontal, sağ parietal, sol temporal alanlar ve korpus kallosumda ak madde hacim azalması gözlenmiştir (Chen ve ark. 2013).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 30'u ergen ve 47'si yetişkin olmak üzere 77 gönüllü dahil edilmiştir. Katılımcıların yaşlarına göre ayrıldıkları ergen ve yetişkin gruplar, OKB hastaları ve kontrol olmak üzere iki alt gruba da sahiptir. Tüm katılımcılar için MR çekimine engel vücut içi cihazlar da dahil tüm faktörler dışlama ölçütü olmuştur.

3.1.1. Ergen Katılımcılar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak OKB tanısı konulan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 15 hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve el tercihi açılarından eşlenen 15 sağlıklı kontrol katılmıştır.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri; katılımcıların 12-18 yaş aralığında olması, DSM-IV ile Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Kaufmann ve ark. 1997; Gökler ve ark. 2004) ile OKB tanısının konulmuş olması, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (YBOKÖ) (Goodman ve ark., 1989) toplam puanının 16 ve üzeri olması ve son 6 haftadır psikotrop ilaç kullanmıyor olmasıdır. Ayrıca genel tıbbi durumu bozacak akut bir fiziksel rahatsızlığın olması, alkol veya madde kullanımı öyküsünün olması, OKB ile nedensel olarak ilintili başka bir rahatsızlığının olması ve OKB, anksiyete bozukluğu ve majör depresyon harici başka bir tanıya sahip olması çalışma deney grubu için dışlama kısıtları olmuştur.

Kontrol grubunu, hasta grubuyla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve el tercihi açılarından eşleşen 15 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır. Psikotrop ilaç kullanıyor olmak, DSM IV'e binaen herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak, genel tıbbi durumu bozacak akut bir fiziksel rahatsızlığın olması ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, nöbet, serebrovasküler hastalık ve hastane yatışı gerektiren kafa travması gibi nörolojik bir rahatsızlığın olması dışlama kısıtları olmuştur.

Tablo 3.1 Ergen Katılımcıların Demografik Bilgileri

	OKB (N=15)		Sağlıklı Kontrol (N=15)	
Yaş	15,27 ± 1,49		15,40 ± 1,35	
Cinsiyet	K/E n = 10/5		K/E n = 10/5	
	Medyan	Ranj	Medyan	Ranj
Eğitim	9	7 - 11	10	8 - 12

3.1.2. Yetişkin Katılımcılar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak OKB tanısı konulan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 25 hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve el tercihi açılarından eşlenen 22 sağlıklı kontrol katılmıştır.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri; 18-50 yaş aralığında olmak, DSM-IV ile Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile OKB tanısının konulmuş olması, (YBOKÖ) (Goodman ve ark., 1989) toplam puanının 16 ve üzeri olması ve son 6 haftadır psikotrop ilaç kullanmıyor olmaktır. Ayrıca, genel tıbbi durumu bozacak akut bir fiziksel rahatsızlığın olması, alkol veya madde kullanımı öyküsünün olması, hamilelik veya emzirme durumunun olması, OKB ile nedensel olarak ilintili başka bir rahatsızlığın olması ve OKB, anksiyete bozukluğu ve majör depresyon harici başka bir tanıya sahip olması çalışma deney grubu için dışlama kriterleri olmuştur.

Kontrol grubunda, hasta grubuyla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve el tercihi açılarından eşleşen 22 sağlıklı gönüllü bulunmaktadır. DSM IV'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmak, birinci dereceden yakın akrabada psikiyatrik tanının olması, psikotrop ilaç kullanıyor olmak, genel tıbbi durumu bozacak akut bir fiziksel rahatsızlığın olması ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, nöbet, serebrovasküler hastalık ve hastane yatışı gerektiren kafa travması gibi nörolojik bir rahatsızlığın olması dışlama kriterleri olmuştur.

Tablo 3.2 Yetişkin Katılımcıların Demografik Bilgi Tablosu

	OKB (N=25)		Sağlıklı Kontrol (N=22)	
Yaş	27,91 ± 1,74		27,05 ± 1,60	
Cinsiyet	K/E n = 16/9		K/E n = 14/8	
	Medyan	Ranj	Medyan	Ranj
Eğitim	14	75- 18	13	5 - 18

3.2. Veri Toplama

Çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun görülen “Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması” başlıklı Bakay’ın (2016) araştırmasında, 47 (25 hasta, 22 kontrol) gönüllüden toplanan ve “Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan Ergen Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması” başlıklı Kınay’ın (2017) çalışmasında 30 (15 hasta, 15 kontrol) gönüllüden toplanan yüksek çözünürlüklü yapısal MR verileri kullanılmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda çeşitli klinik görüşmeler ve testler de yapılmış olup fonksiyonel MR çekimleri de yapılmıştır. Fakat bu veriler, çalışmada kullanılmadığı için detay bilgi verilmeyecektir (Ayrıntılı bilgi için bkz. Kınay, 2017; Bakay, 2016).

MRG verileri İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi’nde bulunan 3 Tesla MRG cihazı (Achieva 3.0T, 32 kanal kafa bobinine sahip MR sistemi, Philips, Hollanda) kullanılarak toplanmıştır. Yapısal görüntüler yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D Turbo Field Echo (TFE) sekansı ile aksiyal düzlemde elde edilmiştir. Kayıt süresi 02:38 dakika, yineleme zamanı(TR):7700 ms; eko zamanı(TE):3800 ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; aksiyal kesit sayısı: 160; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm³; görüş alanı (FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252x209’dur.

3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

Herhangi bir işleme başlamadan önce tüm yapısal MR görüntüleri SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) program paketi kullanılarak

DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) formatından NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalardan alınan, ergen ve yetişkin OKB hasta grubuna ait her bireyin iki farklı zamanda çekilmiş yapısal beyin görüntüsü mevcuttur. Her bir hastaya ait bu iki MR çekiminden, tez kapsamında analiz edilecek yapısal görüntü manuel olarak belirlenmiştir. Seçim sırasında görsel olarak hareket artefaktını temsil eden imajlardaki dalgalanmalar dikkate alınmış ve en az düzeyde hareket artefaktı içeren görüntü çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1. Ön-İşlem Aşamaları

OKB hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun birbirinden farklılaştığını göstermesi muhtemel, manyetik rezonans görüntülerinden elde edilecek olan yapısal beyin özelliklerini istatistiksel analize hazırlamak için belli ön-işlem ve hesaplama aşamaları uygulanmıştır. Bu çalışmada görüntülerin işlenmesi amacıyla iki farklı program, CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) ve FreeSurfer (FS6) (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), sırasıyla vekselleme temelli ve yüzey temelli analizler için ayrı ayrı kullanılmış olup dolayısıyla iki farklı dizi ön-işlem aşamasından bahsedilebilir.

Voksel temelli kortikal kalınlık hesaplamaları ve hacim hesaplamaları için analiz aşamaları SPM12'de çalışan CAT12 paket programı ile yapılmıştır. İlk olarak görüntüdeki alanları gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bölgelerine ayırmak amacıyla bölütleme (İng:segmentation) işlemi yapılmıştır. Bölütleme işlemi için SPM12 programında var olan ve otomatik olarak atanan doku olasılık haritaları (TPM: Tissue Probability Maps) uzamsal konumlandırma için kullanılmıştır. Ardından program yine otomatik olarak, görüntülerden, DARTEL algoritması ile gri madde, ak madde ve BOS alan taslakları oluşturmuş ve böylece görüntü üç temel kısma ayrılmıştır (Ashburner, 2007). Bölütleme aşaması dahilinde, görüntüdeki ayrışıklık ve gürültünün temizlendiği bias ve gürültü düzenlemesi yapılmıştır. Ayrıca, değişen yoğunlukların olduğu homojen olmayan alanlar için yerele uyarlanmış bölütleme (İng: LAS-Local Adaptive Segmentation) yapılmıştır. Bu işlemin sebebi; bazı ak madde alanlarında homojen olmayan görüntüler olabildiği gibi motor korteks, bazal ganglia gibi gri madde alanlarında da voksel parlaklıklarında dalgalanmalar olabilmesi ve bu durumun yüksek parlaklıkta gri madde voksellerinin gözden kaçmasına ve düşük parlaklıkta BOS

voksellerinin de fazladan değerlendirilmesine neden olabilmektedir. Bölütleme işlemi bitmeden kafatası sıyırma işlemi yapılarak, görüntüden kafatası, kafa derisi ve dura mater çıkartılmıştır. Bölütleme işlemi bittikten ve her kısma ait ayrı görüntüler oluşturulduktan sonra, son aşama olarak SPM12’de yumuşatma (İng: smoothing) işlemi yapılmıştır. Yumuşatma, en basit anlamda komşu voksellerin ağırlıklı ortalamasını alma işlemidir ve gürültünün rastgeleliğinden faydalanarak ortalama işlemi yoluyla sinyale etkilerini azaltmaya yarar. Gauss çekirdek (kernel) matrisi kullanılarak yapılır ve yumuşatma derecesini belirlemek için yarı yükseklikte tam genişlik (İng: Full-Width Half Maximum, FWHM) değeri tayin edilir. FWHM, Gauss eğriliğinin yarı yükseklikteki genişliğidir. Bu çalışma için FWHM, üç düzlemde (x,y,z) 8 mm olarak belirlenmiştir.

Yüzey temelli kortikal kalınlık hesabı ve subkortikal yapıların hacim ölçümleri için ön-işlem aşamaları FS kullanılarak yapılmıştır. Ön-işlem basamakları olarak; hareket düzenlemesi, ayrışık yoğunlukların normalizasyonu, kafatası sıyırma, segmentasyon, anatomik bölge isimlendirme, bölütlerin dizilimi (İng:tessellation) ve yumuşatma işlemleri yapılmıştır. Akabinde tüm kortikal yeniden yapılandırma ve subkortikal segmentasyon işlemleri yapılmıştır.

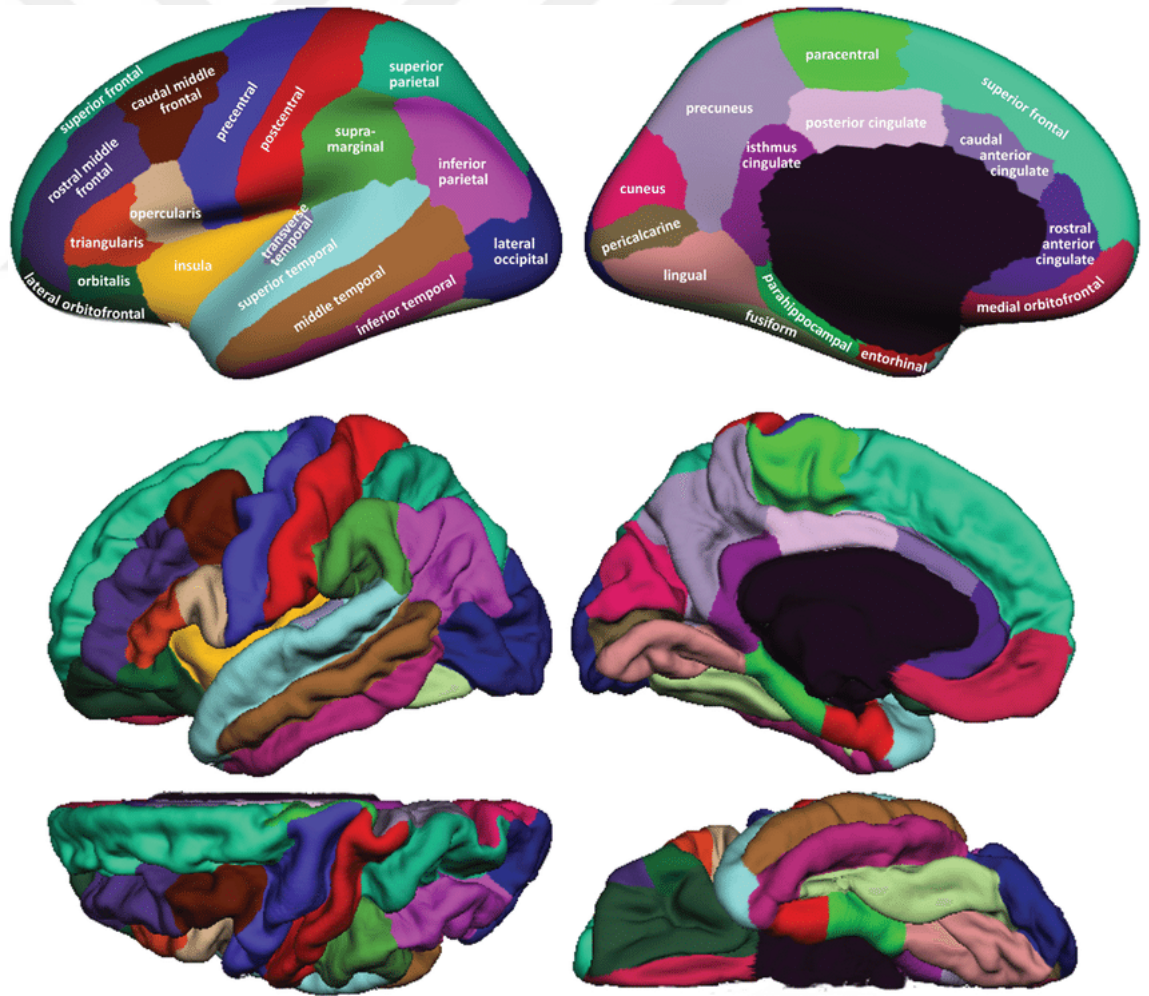
3.3.2. Hacim Ölçümleri

Çalışma dâhilinde ak madde ve gri madde hacim değerleri hesaplanmıştır. CAT12 programında ön-işlem aşamalarından sonra neuromorphometrics atlasına dayalı anatomik parselasyon işlemi yapılarak bu atlasla göre her anatomik bölgeye ait hacim değerleri vokselle temelli morfometri ile elde edilmiştir. Subkortikal yapıların hacim değerleri için ayrıca FS uygulaması kullanılmıştır.

3.3.3. Vokselle Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamaları

Vokselle temelli kortikal kalınlık hesaplamaları CAT12 programı kullanılarak yapılmıştır. DKT40 atlasına göre anatomik parselasyon işlemi gerçekleştirilerek her bir anatomik bölgeye ait kortikal kalınlık değerleri elde edilmiştir. DKT40 atlasına göre yapılan anatomik parselasyon işleminden sonraki anatomik alanlar Şekil 3-2’de verilmiştir. Elde edilen kortikal kalınlık değerlerine dair hesaplamalar CAT12 programında yansıtım temelli kalınlık (YTK, İng: Projection Based Thickness) yaklaşımına göre yapılmaktadır. Kortikal kalınlık, gri madde-BOS sınırı olan dış yüzey ile gri madde-ak madde sınırı olan iç yüzey arası mesafedir. Sulkal bölgelerde kalınlığı

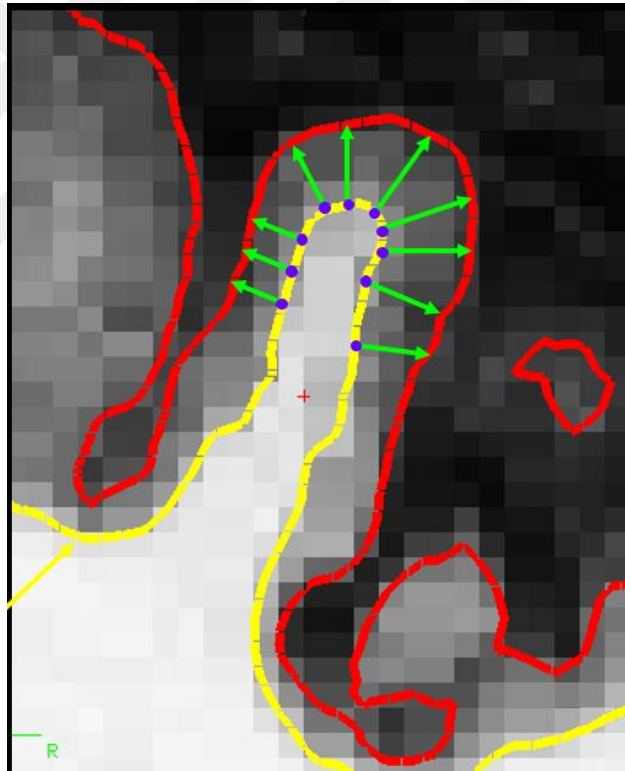
belirlemek, özellikle bu üç kısma (ak madde, gri madde, BOS) ait yoğunluk değerlerine sahip voksellerde ve gürültüden kolayca etkilenen az hacimli BOS olan alanlarda zorlaştığı için YTK'da kalınlık hesabı yaparken iç yüzeye dayalı bir dış yüzey yeniden tanımlanır. YTK'ya dair ayrıntılı bilgi için Dahnke ve ark. (2012) tarafından hazırlanan makaleye bakılabilir. Bununla birlikte özet olarak bulanık sulkus yüzeylerindeki bilgiler kullanılarak bir yansıtma taslağı oluşturulur; doku bölütlemesiyle gri madde voksellerinin akmaddeye ve BOS'a uzaklıkları belirlenir ve bu uzaklık değerleriyle yapılan ortak bir hesaplamayla voksellere ait bir gri madde kalınlık taslağı ortaya çıkarılır. Ardından bu voksellerin komşuluk ilişkisiyle yeniden düzenlenen ak maddeye olan uzaklık değerlerinden, merkezi yüzey olarak isimlendirilen iç yüzey ile dış yüzey arasındaki orta nokta çizgisi hesaplanır. Bu merkezi yüzey bilgisiyle daha sağlıklı kortikal kalınlık hesaplaması yapmak mümkün hale gelir. (Dahnke ve ark. 2012)



Şekil 3.1 DKT40 atlasındaki parselasyona göre kortikal alan isimleri (Klein ve Tourville, 2012)

3.3.4. Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamaları

Yüzey temelli kortikal kalınlık hesaplamaları için FS6 programı kullanılmıştır. FS6, kortikal kalınlığı ölçmek için yüzey bilgisinden yararlanmaktadır. Voksellerden alınan bilgilerle üçgenlerden oluşan ak madde yüzeyi oluşturulur ve pial yüzey (BOS-gri madde arası yüzey), ak madde yüzeyi temel alınarak şekillendirilir. Ak madde yüzeyinin çizgilerinin dışa doğru adım adım ötelenerek, görüntüde iki yüzey arası maksimum kontrastın olduğu nokta, pial yüzeyi belirler ve böylece ak madde yüzeyi ile pial yüzey aynı topolojiye sahip olur (Şekil 3-3). Bu yüzeylerdeki üçgenlerin birleşme noktalarına verteks denir. Kortikal kalınlık, ak madde yüzeyindeki her verteks ile o vertekse en yakın pial yüzey noktası arası mesafe ve pial yüzeydeki her verteks ile o vertekse en yakın ak madde yüzey noktası arası mesafenin ortalaması alınarak hesaplanır.



Şekil 3.2 Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık (yeşil ok) Hesaplamalarının Pial Yüzey (kırmızı hat) ve Ak Madde Yüzeyi (sarı hat) Baz Alınarak Oluşturulmasına Yönelik Temsil (Freesurfer, 2018)

3.4. İstatiksel Analiz

3.4.1. Hacim Değerlerinin İstatistiksel Analizi

OKB tanısı alan hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ak madde ve gri madde hacim değerlerinin karşılaştırması ilk olarak CAT12'nin istatistiksel analiz kısmında, bağımsız gruplar için t-testi uygulanarak yapılmıştır. Subkortikal yapıların hacim değerleri ise FS programından alınıp SPSS (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>) ortamına aktarılmış ve bağımsız gruplar için t-testi yapılmıştır. Ortak değişken olarak toplam kafa iç hacmi (İng: Total Intracranial Volume, TIV) alınmıştır. Ek olarak hacim değerleri CAT12 den alınıp SPSS ortamına aktarılmış ve yeniden bağımsız gruplar için t-testi yapılmıştır. Ayrıca, ak madde, gri madde ve subkortikal yapı hacimleri analizleri için yetişkin ve ergen grupları ayrılarak, her iki grubun kendi içinde hasta kontrol karşılaştırması bağımsız gruplar için t-testi kullanılarak yapılmıştır. Hacim değerlerinin yaşa, cinsiyete ve eğitim yılına bağlı değişip değişmediğini ölçmek amaçlı korelasyon analizi yapılmıştır.

3.4.2. Kortikal Kalınlık Değerlerinin İstatistiksel Analizi

Hasta ve kontrol grubuna dair voksel temelli yaklaşım ile bulunan kortikal kalınlık değerleri, CAT12 ortamından SPSS ortamına aktarılmış ve bağımsız gruplar için t-testi yapılmıştır. Yüzey temelli yaklaşım ile bulunan kortikal kalınlık değerleri ise FS programından alınmıştır. Devamında SPSS ortamına aktarılmış ve bağımsız gruplar için t-testi yapılmıştır. Ortak değişken olarak toplam kafa içi hacim (İng: Total Intracranial Volume, TIV) alınmıştır. Ayrıca, kortikal kalınlık analizleri için yetişkin ve ergen grupları ayrılarak, bağımsız gruplar için t-testi ile her iki grubun kendi içinde hasta kontrol karşılaştırması yapılmıştır. Kortikal kalınlık değerlerinin yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından değişip değişmediğini ölçmek amaçlı korelasyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hacim Değerlerine Dair Bulgular

Bu bölümde ergen ve yetişkin örneklemelerinde OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası ak madde ve gri madde hacim karşılaştırmalarına yer verilmiştir.

4.1.1. Ak Madde Hacim Değerlerine Dair Bulgular

CAT12 programında yapılan istatistiksel analizler sırasında hasta ve kontrol grupları arasında ak madde hacim değişiklikleri araştırılmış ve yapılan karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı istatistiksel karşılaştırma işlemi, SPSS'e aktarılan ak madde hacim verileri üzerinde yeniden yapılmış fakat gruplar arasında anlamlı bir hacim farkı gözlemlenememiştir.

Veriler yetişkin ve ergen olarak gruplara ayrıldıktan sonra değerlendirildiğinde, elde edilen bulgularda hem ergen hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında hem de yetişkin hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ak madde hacim farkı bulunamamıştır.

4.1.2. Gri Madde Hacim Değerlerine Dair Bulgular

CAT12 programında yapılan hasta ve kontrol grup karşılaştırmaları gri madde hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir hacim farkını göstermemektedir. SPSS'e aktarılan verilerle yeniden yapılan bağımsız gruplar için t-test bulguları da paralel bir sonuç üretmiştir.

Veriler yetişkin ve ergen olarak ayrı ayrı değerlendirilip bağımsız gruplar için t-test uygulandığında elde edilen bulgularda hem ergen hasta ve kontrol grupları arasında hem de yetişkin hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

4.2. Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular

Bu bölümde voksel ve yüzey temelli kortikal kalınlık hesaplamalarına göre OKB tanısı almış ergen hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası ve yetişkin hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası kortikal kalınlık karşılaştırmalarına yer verilmiştir.

4.2.1. Voksel Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular

Voksel temelli kortikal kalınlık hesaplamalarıyla elde edilen verilerle, hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası yapılan bağımsız gruplar için t-test sonucunda gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Veriler yetişkin ve ergen olarak ayrıldığında ise yetişkin hasta ve sağlıklı kontrol gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmez iken, ergen hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan 15 kortikal alan tespit edilmiştir. Anlamlı farklılık bulunan bölgeler Tablo 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 OKB tanısı almış ergen ve sağlıklı kontrol grupları arasında voksel temelli yaklaşım kullanılarak yapılan hesaplamalarda kortikal kalınlık farkı gösteren bölgeler

Anatomik Bölge		t	p	Kalınlık mm: ortalama (s.d.)	
				OKB	Kontrol
1.	Sol parasantral girus	3,132	,004	2,8816 (0,1390)	2,7239 (0,1369)
2.	Sağ parasantral girus	2,904	,007	2,8262 (0,1389)	2,6908 (0,1154)
3.	Sol prekuneus	4,025	,000	2,8856 (0,0853)	2,7217 (0,1327)
4.	Sağ prekuneus	3,269	,003	2,9213 (0,1309)	2,7693 (0,1236)
5.	Sol superior parietal girus	3,709	,001	2,6310 (0,1010)	2,4969 (0,0970)
6.	Sağ superior parietal girus	3,117	,004	2,6087 (0,1012)	2,4925 (0,1030)
7.	Sağ presantral girus	3,053	,005	2,8783 (0,1101)	2,7638 (0,0948)
8.	Sağ inferior parietal girus	3,091	,004	2,9148 (0,0966)	2,7897 (0,1233)
9.	Sol pars orbitalis	2,833	,008	3,2846 (0,1791)	3,0918 (0,1934)
10.	Sol postsantral girus	3,020	,005	2,5196 (0,1250)	2,4013 (0,0859)
11.	Sağ postsantral girus	3,413	,002	2,5273 (0,1221)	2,4037 (0,0691)
12.	Sol süperior frontal girus	3,201	,001	3,3439 (0,1066)	3,2055 (0,1292)
13.	Sol kaudal orta frontal girus	3,733	,001	3,1407 (0,0784)	2,9899 (0,1354)
14.	Sol rostral orta frontal girus	3,379	,002	2,9517 (0,1192)	2,8108 (0,1090)
15.	Sol supramarginal girus	3,588	,001	2,9627 (0,1290)	2,8132 (0,0970)

4.2.2. Yüzey Temelli Kortikal Kalınlık Hesaplamalarına Dair Bulgular

Yüzey temelli kortikal kalınlık hesaplamalarıyla elde edilen verilerle, hasta ve kontrol grupları arası yapılan bağımsız gruplar için t-test karşılaştırması sonucunda gruplar arası yalnızca sol hemisfer frontal kutup alanında anlamlı bir fark bulunmuştur, $t = -2.132$, $p < 0.05$.

Veriler yetişkin ve ergen olarak ayrılıp tekrar değerlendirilmiştir. Yetişkin hasta ve kontrol gruplar arası sol hemisfer frontal kutup ($t = -2.862$, $p = .006$), sol hemisfer rostral anterior singulat ($t = -2.095$, $p = .042$), ve sol hemisfer medial orbito frontal ($t = -3.200$, $p = .002$) alanlarında anlamlı farklar bulunmuştur. Ergen hasta ve kontrol gruplar arasında ise anlamlı kortikal kalınlık farkı gösteren 14 kortikal alan bulunmuştur. Anlamlı farklılık bulunan bölgeler Tablo 4-2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 OKB tanısı almış ergen ve sağlıklı kontrol grupları arasında yüzey temelli yaklaşım kullanılarak yapılan hesaplamalarda kortikal kalınlık farkı gösteren bölgeler

	Anatomik Bölge	t	p	Kalınlık mm: ortalama (s.d.)	
				OKB	Kontrol
1.	Sol parasantral girus	2,242	,033	2,6295 (0,2144)	2,4634 (0,1818)
2.	Sol prekuneus	3,042	,005	2,5830 (0,0848)	2,4636 (0,1243)
3.	Sağ prekuneus	2,141	,041	2,5651 (0,1171)	2,4794 (0,0968)
4.	Sağ superior parietal girus	2,251	,033	2,2522 (0,1307)	2,1498 (0,1129)
5.	Sağ presantral girus	3,286	,003	2,6249 (0,1032)	2,4917 (0,1150)
6.	Sol presantral girus	2,424	,022	2,6819 (0,1210)	2,5763 (0,1130)
7.	Sol pars orbitalis	2,473	,020	2,8539 (0,1865)	2,6945 (0,1583)
8.	Sol süperior frontal girus	2,344	,027	2,9223 (0,1147)	2,8091 (0,1447)
9.	Sağ süperior frontal girus	2,128	,043	2,9515 (0,1175)	2,8479 (0,1442)
10.	Sağ rostral anterior singulat	2,842	,008	3,1576 (0,2045)	2,9449 (0,1979)
11.	Sol lateral orbito frontal girus	3,156	,004	2,9309 (0,0869)	2,8164 (0,1080)
12.	Sağ lateral orbito frontal girus	2,531	,018	2,7763 (0,1251)	2,6719 (0,0933)
13.	Sağ medial orbito frontal girus	2,104	,045	2,7917 (0,1945)	2,6473 (0,1735)
14.	Sağ kaudal orta frontal girus	2,543	,017	2,6387 (0,1129)	2,5118 (0,1542)

5. TARTIŞMA

OKB’de morfometrik çalışmalar, hastalığın mekanizmasını çözümlemek için önemlidir. Bu çerçevede kortikal kalınlık, gri madde hacim ve ak madde hacim odaklı pek çok çalışma literatürde yerini almıştır. Fakat birbirinden farklı pek çok bulgunun varlığı nedeniyle belirli bir konsensüs sağlanamamıştır. Bu çalışmada OKB’de kortikal kalınlık, gri madde ve ak madde hacim değişiklikleri araştırılmış, ayrıca kortikal kalınlıkta iki farklı yaklaşımla hesaplanan değerlerin karşılaştırması yapılmıştır. Bu bölümde çalışmaya dair yapılan bu araştırmalar; kortikal kalınlık, gri madde ve ak madde sırasıyla yorumlanacaktır.

5.1. Kortikal Kalınlık Değişimleri

Yetişkin ve ergen katılımcılara dair veriler birlikte değerlendirildiğinde kortikal kalınlıkta sol hemisfer frontal kutupta, OKB’ye eşlik eden bir incelme gözlenmiştir. Yetişkin ve ergen örneklemeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise yetişkinlerde sol hemisferde frontal kutup, rostral anterior singulat ve medial orbito frontal bölgelerde kortikal kalınlıkta OKB’ye eşlik eden incelmeler gözlenmiştir. İncelmenin olduğu üç bölge de frontal lobun sınırları içerisinde. Çalışmanın bu bulgusu, OKB’nin uzun yıllardır kabul gören fronto-striatal modelini doğrular niteliktedir. Bununla birlikte, obsesif kompulsif davranışların frontal lobun kortikal kalınlığındaki incelmeye eşlik ettiğini bulgulayan çalışmalar bu bulguyu destekleyici niteliktedir (Mitchell ve ark. 2019).

Ergen örnekleminde frontal alandan bilateral parasantral, presantral, postsantral, süperior frontal, lateral orbito frontal, kaudal orta frontal giruslarda, sol pars orbitalis, sağ rostral anterior singulat, sağ medial orbito frontal girus, sol süperior frontal giruslarda OKB’ye eşlik eden kortikal kalınlaşma bulgulanmıştır. Parietal alandan ise prekuneus, süperior parietal girus, sol supramarginal girus ve sağ inferior parietal girusta OKB’ye eşlik eden kortikal kalınlaşma bulgulanmıştır. Kalınlık farklarının bulgulandığı alanlara odaklanıldığında frontal alanlardaki değişim, klasik fronto-striatal modeli destekler nitelikteyken parietal alanlardaki değişim de görece yeni parietal alanların OKB semptomlarıyla ilişkili olduğu iddialarını destekler niteliktedir (Kaprivova ve ark. 2009).

Öte yandan, ergen örnekleme OKB'ye eşlik eden kortikal kalınlaşmanın olduğunu gösteren bazı alanlar için literatürde yetişkin çalışmalarında incelenmenin olduğu bulgulanmıştır. Bu çalışmada ergenlerde inferior parietal girusta anlamlı ölçüde kortikal kalınlaşma gözlenmiş ve bu sonuç bir başka çalışmayla da örtüşmüştür (Weeland ve ark. 2020). Bununla birlikte, Fouche ve arkadaşlarının OKB'ye dair en büyük veri havuzlarından biri olan OBIC (OKB Beyin Görüntüleme Konsorsiyumu, İng: OCD Brain Imaging Consortium) verilerini kullanarak yaptıkları yetişkin OKB çalışmasında aynı alanda incelenmenin olduğu bulgulanmıştır (2017). Buna benzer olarak, prekuneus, superior parietal girus ve presantral girusta da bu çalışmada ergen OKB'de kalınlaşmaya rastlanırken, yine Fouche ve arkadaşlarının çalışmasında yetişkinlerde aynı bölgelerde incelmeye gözlenmiştir (2017). Öte yandan, yine OKB'ye dair en büyük veri havuzlarından birini sunan ENIGMA projesinin verileriyle yapılan Boedhoe ve arkadaşlarının çalışmasında, hem ergen örnekleminde hem de yetişkin örnekleminde OKB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arası kortikal kalınlıkta anlamlı bir fark bulunamamıştır (2020).

Ergen OKB ve yetişkin OKB arasında bu tür farklılıkların görülmesi, çocukluk dönemi OKB'nin bu bozukluğun bir alt türü olması gerektiğini ileri süren çalışmaların varlığıyla sürpriz olmamaktadır. Çocukluk dönemi OKB ve yetişkin OKB klinik özellikler açısından ayrılmaktadır ve bu nedenle, çocukluk dönemi OKB'nin hastalığın gelişimsel bir alt tipi olabileceği çokça tekrarlanmaktadır (Geller ve ark, 1998; Geller ve ark, 2021; Jaisoorya, 2003; Leckman, 2009). Ayrıca, pediatrik OKB'de normalden farklı bir beyin gelişimine işaret eden çalışmalar da mevcuttur (Huyser, 2009). Bu çalışmanın sonucu, çocukluk dönemi OKB'nin farklılığını dile getiren çalışmaları destekler nitelikteyken, aynı zamanda daha aydınlatıcı sonuçlar için OKB alanında boylamsal çalışmaların gerekliliğinin altını çizmektedir.

Bu çalışmada kortikal kalınlık hesaplamalarını yaparken, yüzey temelli yaklaşımı kullanan FS uygulaması ile voksel temelli bir yaklaşımı benimseyen CAT12 uygulaması kullanılmıştır. Ergen örnekleme FS'de yapılan kortikal kalınlık hesaplamalarına dayalı analizlerle CAT12'de yapılan kortikal kalınlık hesaplamalarına dayalı analizlerin sonuçlarında, değişikliklerin örtüştüğü anatomik bölgeler olmakla birlikte, örtüşmediği alanlar da mevcuttur. FS ve CAT12 ölçümlerinin farklılaştığına dair bulguların sunulduğu araştırmaların varlığı, bu eşleşmeyen anatomik bölgelere dair bulguların varlığını olağan kılmaktadır (Seiger ve ark. 2018; Ay ve ark. 2020).

5.2. Gri Madde

Literatürde gri madde hacmine dair anlamlı azalma veya artma bulan pek çok çalışmadan bahsedilmiştir. Yapılan bu çalışmada ise ergen ve yetişkin verileri gerek birlikte değerlendirildiğinde gerek ayrı ayrı değerlendirildiğinde OKB grubu ve kontrol grubu arasında hiçbir anatomik bölgede anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

OKB’de anlamlı gri madde hacim değişikliklerinin varlığını gösteren çalışmalarla birlikte, anlamlı derecede bir hacim değişikliğine rastlamayan çalışmalar da mevcuttur (Park & Jeong, 2015; Riffkin, ve ark. 2005; Brooks, et. al. 2016; Moreira, et. al. 2017; Hartmann, et. al. 2016). Bu bağlamda elde edilen sonuç şaşırtıcı olmamıştır. Bununla birlikte gri madde hacminin, OKB’nin belli semptomlarının şiddetiyle pozitif veya negatif korelasyonu olduğunu gösteren çalışmaların mevcudiyeti gri madde hacmine bakan çalışmaların OKB’nin klinik özelliklerinin de analizlere dahil edilmesi gerekliliğini göstermektedir (Alvarenga ve ark. 2012).

5.3. Ak Madde

OKB’de ak madde hacim değişikliğini gösteren herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Literatür bu konuda gri madde hacmine kıyasla daha kısıtlı olmakla birlikte, OKB’de bazı bölgelerde ak madde hacim değişikliğinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak OKB ve sağlıklı kontrol karşılaştırmasında ak madde hacmine dair anlamlı bir fark bulamayan çalışmalar da vardır (Pujol ve ark. 2004).

OKB’de ak madde hacmi değişimine dair literatürde bir uzlaşma mevzubahis değildir. Buna binaen, çalışmada ak madde hacmine dair elde edilen sonuç literatüre katkı sağlamıştır. Ayrıca, gri madde hacminde olduğu gibi, ak madde hacminde de hacmin hastalık semptomlarının şiddetiyle korelasyonda olduğunu gösteren çalışmalar olduğundan klinik özellik ve semptom yoğunluklarının analize dahil edilmesi daha anlamlı yorumlamalar yapılabilmesi adına elzemdir (Van Den Heuvel ve ark. 2009).

5.4. Kısıtlılıklar

OKB gibi beyinde morfolojik değişimlerin bir uzlaşıda olmadığı bir hastalık için bu çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü belirgin bir kısıtlılıktır. Ayrıca OKB, obsesyon ve kompulsiyon çeşitleri zengin bir hastalıktır ve bu çeşitlere göre bireyde oluşturabileceği morfolojik değişimlerin de başkalaşabildiği çalışmalarla

desteklenmiştir. Buna binaen bu çalışmada hastalara dair klinik özellikler ve özellikle semptom detaylarıyla birlikte yapılabilecek istatistiklerin olmaması bir diğer kısıtlılıktır.



KAYNAKLAR

Alvarenga, P. G., do Rosário, M. C., Batistuzzo, M. C., Diniz, J. B., Shavitt, R. G., Duran, F. L., ... & Hoexter, M. Q. (2012). Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *Journal of psychiatric research*, 46(12), 1635-1642.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: Author

Amerikan Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı. *E Köroğlu (Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği*, 158.

Andersen, R.A., Buneo, C.A., 2002. Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience* 25, 189–220.

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113.

Ay, U., Evin, G. K., Kurt, E., Yıldız, Ç. U., Eryürek, K., Bayram, A., ... & Demiralp, T. (2020). Comparison of surface based and voxel based approaches in cortical thickness calculations. *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy*, 14.

Bakay, H. (2016). *Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması*. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Boedhoe, P. S., Van Rooij, D., Hoogman, M., Twisk, J. W., Schmaal, L., Abe, Y., ... & Weiss, E. O. (2020). Subcortical brain volume, regional cortical thickness, and cortical surface area across disorders: Findings from the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD working groups. *American Journal of Psychiatry*, 177(9), 834-843.

Brodmann, K., 1908. Über Rindenmessungen. *Zentralbl. Nervenheilkd. Psychiatr.* 781–798.

Brooks, S. J., Naidoo, V., Roos, A., Foucheá, J. P., Lochner, C., & Stein, D. J. (2016). Early-Life adversity and orbitofrontal and cerebellar volumes in adults with obsessive-Compulsive disorder: Voxel-Based morphometry study. *British Journal of Psychiatry*, 208(1), 34–41. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162610>

Burgaleta, M., Johnson, W., Waber, D. P., Colom, R., & Karama, S. (2014). Cognitive ability changes and dynamics of cortical thickness development in healthy children and adolescents. *Neuroimage*, 84, 810-819.

Chen, J., Silk, T., Seal, M., Dally, K., & Vance, A. (2013). Widespread decreased grey and white matter in paediatric obsessive-compulsive disorder (OCD): a voxel-based morphometric MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(1), 11-17.

Christian, C.J., Lencz, T., Robinson, D.G., et al., 2008. Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder: relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Res.* 164, 123–131

Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*, 65, 336-348.

De Mathis, M. A., do Rosario, M. C., Diniz, J. B., Torres, A. R., Shavitt, R. G., Ferrão, Y. A., ... & Miguel, E. C. (2008). Obsessive-compulsive disorder: influence of age at onset on comorbidity patterns. *European Psychiatry*, 23(3), 187-194.

De Wit, S. J., Alonso, P., Schwenen, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J. M., ... Van Den Heuvel, O. A. (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 340–349. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040574>

Eng, G. K., Sim, K., & Chen, S. H. A. (2015). Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 52, 233-257.

Figeo, M., Wilaard, I., Mazaheri, A., & Denys, D. (2013). Neurosurgical targets for compulsivity: what can we learn from acquired brain lesions?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 328-339.

Fouche, J. P., Du Plessis, S., Hattingh, C., Roos, A., Lochner, C., Soriano-Mas, C., ... & Jung, W. H. (2017). Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *The British Journal of Psychiatry*, 210(1), 67-74.

Freesurfer (2018). *Anatomical Analysis with Freesurfer* [Powerpoint slides]. Harvard University. surfer.nmr.mgh.harvard.edu

Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., & Coffey, B. (1998). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(4), 420-427.

Geller, D. A., Homayoun, S., & Johnson, G. (2021). Developmental Considerations in Obsessive Compulsive Disorder: Comparing Pediatric and Adult-Onset Cases. *Frontiers in Psychiatry*, 12.

Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 10, 63–83

Gonçalves, O. F., Sousa, S., Carvalho, S., Leite, J., Ganho, A., Fernandes-Gonçalves, A., ... Sampaio, A. (2017). Las alteraciones de morfología de la sustancia blanca y gris en el trastorno obsesivo compulsivo. *Psicothema*, 29(1), 35–42. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.86>

Goodman, WK, Price, LH, Rasmussen, SA, Mazure, C., Fleischmann, RL, Hill, CL, ... & Charney, DS (1989). Yale-Brown obsesif kompulsif ölçeği: I. Geliştirme, kullanım ve güvenilirlik. *Genel psikiyatri arşivleri* , 46 (11), 1006-1011.

Gökler, B., Ünal, F., Pehlivan Türk, B., Kültür, E. Ç., Akdemir, D., & Taner, Y. (2004). Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliliği. *Çocuk ve gençlik Ruh sağlığı dergisi*.

Göttlich, M., Krämer, UM, Kordon, A., Hohagen, F., & Zurowski, B. (2014). Obsesif kompulsif bozukluğu olan ilaçsız hastalarda azalan limbik ve artan fronto-parietal bağlantı. *İnsan beyni haritalaması* , 35 (11), 5617-5632.

Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343-347.

Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Deus J, Alonso P, Yücel M, Pantelis C, Menchon JM, Cardoner N. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Nov; 66(11):1189-200.

Hartmann, T., Vandborg, S., Rosenberg, R., Sørensen, L., & Videbech, P. (2016). Increased fractional anisotropy in cerebellum in obsessive-compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(3), 141–148. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.57>

Hoexter, M.Q., de Souza Duran, F.L., D'Alcante, C.C., et al., 2012. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitivebehavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 37, 734–745

Hollander, E., Kaplan, A., Allen, A., & Cartwright, C. (2000). Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 643-656.

Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 40(4), 1701-1710.

Huyser, C., Veltman, D. J., de Haan, E., & Boer, F. (2009). Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder?: evidence from neuroimaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6), 818-830.

Hwang, J., Kim, C. M., Jeon, S., Lee, J. M., Hong, Y. J., Roh, J. H., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2, 58-67.

Jaisoorya, T. S., Reddy, Y. J., & Srinath, S. (2003). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder?. *European child & adolescent psychiatry*, 12(6), 290-297.

Jiang, L., Cao, X., Li, T., Tang, Y., Li, W., Wang, J., ... & Li, C. (2016). Cortical thickness changes correlate with cognition changes after cognitive training: evidence from a chinese community study. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 118.

Jubault, T., Gagnon, J. F., Karama, S., Ptito, A., Lafontaine, A. L., Evans, A. C., & Monchi, O. (2011). Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(2), 462-467.

Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., ... & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.

Kımay, D. (2017) *Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan Ergen Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile*

Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Kim, J.J., Lee, M.C., Kim, J., et al., 2001. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br. J. Psychiatry* 179, 330–334

Klein, A., & Tourville, J. (2012). 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Frontiers in neuroscience*, 6, 171.

Kopřivová, J., Horáček, J., Tintěra, J., Praško, J., Raszka, M., Ibrahim, I., & Höschl, C. (2009). Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience letters*, 464(1), 62-66.

Kühn, S., Kaufmann, C., Simon, D., Endrass, T., Gallinat, J., & Kathmann, N. (2013). Reduced thickness of anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Cortex*, 49(8), 2178-2185.

Lázaro, L., Castro-Fornieles, J., Cullell, C., Andrés, S., Falcón, C., Calvo, R., & Bargalló, N. (2011). A voxel-based morphometric MRI study of stabilized obsessive-compulsive adolescent patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(8), 1863-1869.

Leckman, J. F., Bloch, M. H., & King, R. A. (2009). Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(1), 21.

Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525-549.

Mitchell, E., Tavares, T. P., Palaniyappan, L., & Finger, E. C. (2019). Hoarding and obsessive-compulsive behaviours in frontotemporal dementia: Clinical and neuroanatomic associations. *Cortex*, 121, 443-453.

Moreira, P. S., Marques, P., Soriano-Mas, C., Magalhães, R., Sousa, N., Soares, J. M., & Morgado, P. (2017). The neural correlates of obsessive-compulsive disorder: a multimodal perspective. *Translational Psychiatry*, 7(8), e1224. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.189>

Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Yoshioka K, Kuroki T, Kanba S. Working memory

dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res.* 2009 May;43(8):784-91.

Narayan V.M., Narr K.L, Phillips O.R., Thompson P.M., Toga A.W., Szeszko P.R., Greater regional cortical grey matter thickness in obsessive-compulsive disorder *NeuroReport*, 19 (2008), pp. 1551-1555 Parent A, Carpenter MB. *Carpenter's Human Anatomy*. Williams & Wilkins; Baltimore: 1996.

Park, S. E., & Jeong, G. W. (2015). Cerebral white matter volume changes in patients with obsessive-compulsive disorder: Voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(11), 717–723. <https://doi.org/10.1111/pcn.12317>

Park, S. E., Kim, B. C., Yang, J. C., & Jeong, G. W. (2020). MRI-Based Multimodal Approach to the Assessment of Clinical Symptom Severity of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Investigation*, 17(8), 777.

Parent A, Carpenter MB. *Carpenter's Human Anatomy*. Williams & Wilkins; Baltimore: 1996.

Peng, Z., Lui, S. S., Cheung, E. F., Jin, Z., Miao, G., Jing, J., & Chan, R. C. (2012). Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter. *Asian Journal of Psychiatry*, 5(4), 290-296.

Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., et al., 2004. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 720–730

Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 195(5), 393-402.

Riffkin, J., Yücel, M., Maruff, P., Wood, S. J., Soulsby, B., Olver, J., ... & Pantelis, C. (2005). A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138(2), 99-113.

Rosenberg DR, Hanna GL (2000) Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry* 48:1210-1222.

Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan M ve ark. (2000) Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 39:1096-1103.

Rotge, J. Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., ... & Aouizerate, B. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 65(1), 75-83.

Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2010;15(1):53Y63. doi:10.1038/mp.2008.94.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 173(S35), 26-37.

Saxena, S., Bota R.G., Brody A.L. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 6 (2001), pp. 82-101

Seiger, R., Ganger, S., Kranz, G. S., Hahn, A., & Lanzenberger, R. (2018). Cortical thickness estimations of FreeSurfer and the CAT12 toolbox in patients with Alzheimer's disease and healthy controls. *Journal of Neuroimaging*, 28(5), 515-523.

Schultz, C. C., Koch, K., Wagner, G., Roebel, M., Schachtzabel, C., Gaser, C., ... & Schlösser, R. G. (2010). Reduced cortical thickness in first episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 204-209.

Shin Y.W., Yoo S.Y., Lee J.K., Ha T.H., Lee K.J., Lee J.M., *et al.* Cortical thinning in obsessive compulsive disorder *Human Brain Mapping*, 28 (2007), pp. 1128-1135

Szeszko, P.R., Christian, C., Macmaster, F., et al., 2008. Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am. J. Psychiatry* 165, 1299–1307.

Togao, O., Yoshiura, T., Nakao, T., et al., 2010. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 184, 29–37.

Van Den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., Van Balkom, A. J., Van Hartkamp, J., ... & Van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 301-309.

Van Den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B., ... & Veltman, D. J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132(4), 853-868.

Weeland, C. J., White, T., Vriend, C., Muetzel, R. L., Starreveld, J., Hillegers, M. H., ... & van den Heuvel, O. A. (2021). Brain morphology associated with obsessive-compulsive symptoms in 2,551 children from the general population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 60(4), 470-478.

Zarei, M., Mataix-Cols, D., Heyman, I., Hough, M., Doherty, J., Burge, L., ... & James, A. (2011). Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 70(11), 1083-1090.

Zhou, C., Xu, J., Ping, L., Zhang, F., Chen, W., Shen, Z., ... & Cheng, Y. (2018). Cortical thickness and white matter integrity abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A combined multimodal surface-based morphometry and tract-based spatial statistics study. *Depression and anxiety*, 35(8), 742-751

Zilles, K., 1990. The Human Nervous System. Academic Press, San Diego, CA.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN ERGEN VE YETİŞKİN
HASTALARDA BEYİN YAPISAL DEĞİŞİMLERİNİN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 10	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	bad.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 2
3	turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	% 2
4	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
6	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	academic.oup.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	avesis.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

www.turkpsikiyatri.com