

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**YÜZ LEZYONUNA SAHİP HASTALARDA BEYİN PLASTİSİTESİNİN FMRG  
TABANLI BAĞLANTI ANALİZİ**

**Sevda ALTAN**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HAZİRAN 2021**

**ANTALYA**

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**YÜZ LEZYONUNA SAHİP HASTALARDA BEYİN PLASTİSİTESİNİN FMRG  
TABANLI BAĞLANTI ANALİZİ**

**Sevda ALTAN**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HAZİRAN 2021**

**ANTALYA**

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜZ LEZYONUNA SAHİP HASTALARDA BEYİN PLASTİSİTESİNİN FMRG  
TABANLI BAĞLANTI ANALİZİ**

**Sevda ALTAN  
ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bu tez TÜBİTAK 1001 programı tarafından 117E818 nolu proje ile  
desteklenmiştir.**

**HAZİRAN 2021**

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜZ LEZYONUNA SAHİP HASTALARDA BEYİN PLASTİSİTESİNİN FMRG  
TABANLI BAĞLANTI ANALİZİ**

**Sevda ALTAN**  
**ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ**  
**ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Bu tez 25/06/2021 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer Halil ÇOLAK (Danışman)

Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ

Prof. Dr. Hamza Feza CARLAK

## ÖZET

### YÜZ LEZYONUNA SAHİP HASTALARDA BEYİN PLASTİSİTESİNİN fMRG TABANLI BAĞLANTI ANALİZİ

Sevda ALTAN

Yüksek Lisans Tezi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ömer Halil ÇOLAK

Haziran 2021; 138 sayfa

Bu çalışmanın amacı el ve yüz bölgelerine uygulanan duysal uyarıların beyinde oluşturduğu bağlantı haritalarını çıkarmak ve potansiyel nakil adayı olarak kabul edilen yüz lezyon hastalarında oluşan kortikal plastisiteyi incelemektir. Çalışmaya yüz lezyonu olan 5 hasta ve 10 sağlıklı birey katılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kayıtları el bölgesi ve yüz bölgesi uyarılarla oluşturulan blok tasarıma göre alınmıştır. Bağlantı modellerinin tespit edilmesi amacıyla kullanılan tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm yöntemleri araştırılmak istenen konuya doğrudan yanıt vermesi ile tercih edilmiş tohum bazlı yöntemlerdendir. Sadece sağlıklı bireylerden alınan kayıtlar kullanılarak yapılan ikinci seviye analiz sonucunda genel yargılar elde edebilmek amacıyla sağ el, sol el, sağ yüz, sol yüz uyarılarına ait bağlantı haritaları oluşturulmuştur. Oluşturulan bağlantı haritaları, hasta grubu ile karşılaştırma yapmak ve bu alanda yapılan diğer çalışmalar için referans niteliği taşımaktadır. Bağlantı ölçümleri aynı koşullarda hasta grubu olarak seçilen yüz lezyon hastaları için tekrarlanmıştır. Bağlantı ölçümlerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması sonucunda yüz lezyon grubu için değişen durumlar kortikal plastisite kavramı altında incelenmiştir.

Potansiyel yüz nakil adayı olan yüz lezyon hastalarının bağlantı analiz sonuçlarında önemli farklılıklar bulunmuştur. Lezyon grubunda tohumdan voksele bağlantı ölçümlerinde ilişki kurulan voksel sayısı kontrol grubu ölçümlerine göre oldukça azalmıştır. Özellikle vücut temsili içeren duysal uyarı merkezi olan PostCG alanı kontrol grubunda yüksek voksel sayısı ile bağlantı gösterirken lezyon grubunda bu sayı çok fazla azalmıştır. Bazı bağlantıların oluşmadığı, değiştiği ya da yoğunluk ve gücünün azaldığı tespit edilmiştir. Tespit edilen farklılıklar yaralanmadan itibaren oluşan kortikal plastisite için önemli bulgular oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçların incelenerek nakil sürecine, nakil öncesi rehabilitasyon sürecine destek olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada alınan sonuçlar ile nakil sonrası yapılan bağlantı analizi karşılaştırıldığında duysal uyarılara bağlı beyinde oluşan kortikal plastisitesi anlamlandırılabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Bağlantı analizi, Beyin plastisitesi, fMRG, Tohum bazlı bağlantı analizi, Yüz lezyon

**JÜRİ:** Prof. Dr. Ömer Halil ÇOLAK

Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ

Prof. Dr. Hamza Feza CARLAK

## **ABSTRACT**

### **FMRI BASED CONNECTIVITY ANALYSIS OF BRAIN PLASTICITY IN FACIAL LESION PATIENTS**

**Sevda ALTAN**

**MSc Thesis in Electrical Electronic Engineering**

**Supervisor: Prof. Dr. Ömer Halil ÇOLAK**

**June 2021; 138 pages**

This study aims to map the connections created by the sensory stimuli applied to the hand and face regions in the brain and examine the cortical plasticity in facial lesion patients accepted as potential transplant candidates. Five patients with facial lesions and ten healthy individuals participated in the study. Functional magnetic resonance imaging recordings were taken according to the block design created by stimulating the hand and face regions. Connection maps of the right hand, left hand, right face, and left face stimuli were created to obtain general judgments resulting from the second-level analysis using only the records taken from healthy individuals. The connection maps created serve as a reference for comparison with the patient group and other studies in this field. Connectivity measurements were repeated for the facial lesion patients selected as the patient group under the same conditions. As a result of comparing the connectivity measurements with healthy individuals, the changing conditions for the facial lesion group were examined under the concept of cortical plasticity.

Significant differences were found in the connectivity analysis results of facial lesion patients who were potential face transplant candidates. The number of associated voxels in the seed-to-voxel connection measurements in the lesion group was considerably reduced compared to the control group measurements. In particular, the PostCG area, which is the sensory stimulus center containing the body representation, showed a correlation with the high voxel count in the control group, while this number decreased a lot in the lesion group. It has been found that some connections do not form, change, or decrease in density and strength. The detected differences constitute essential findings for the cortical plasticity that occurs after the injury. It is thought that the results obtained will support the transplantation process and the rehabilitation process before transplantation. When the results obtained in this study are compared with the post-transplant connection analysis, the cortical plasticity in the brain due to sensory stimuli can be interpreted.

**KEYWORDS:** Brain plasticity, Connectivity analysis, Facial lesion, fMRI, Seed-based connectivity analysis

**COMMITTEE:** Prof. Dr. Ömer Halil ÇOLAK

Prof. Dr. Selçuk ÇÖMLEKÇİ

Prof. Dr. Hamza Feza CARLAK

## ÖNSÖZ

Tez çalışmama bilgi ve tecrübesi ile yön veren danışman hocam Prof. Dr. Ömer Halil Çolak'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışma sürecindeki yönlendirmeleri için Arş. Gör. Ayhan Şavklıyıldız'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, yanımda olan, yol gösteren sevgili anneme, babama ve kardeşime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu süreçte karşılaştığım tüm problemlere karşı bir çözümü olduğunu bildiğim Mehmet Yavuz Yağcı'ya desteği için teşekkür ederim.

Çalışmamın bu konuda yapılacak gelecek araştırmalara ışık tutmasını, faydalı olmasını dilerim.



## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| ÖZET.....                                                   | i    |
| ABSTRACT.....                                               | ii   |
| ÖNSÖZ .....                                                 | iii  |
| AKADEMİK BEYAN .....                                        | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                        | xi   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                     | xiii |
| 1. GİRİŞ .....                                              | 1    |
| 2. KAYNAK TARAMASI .....                                    | 4    |
| 2.1. Beyin .....                                            | 4    |
| 2.2. Amputasyon, Doku Kaybı ve Nakiller .....               | 8    |
| 2.3. Beyin Plastisitesi .....                               | 11   |
| 2.4. fMRG ve Bağlantı Analizi .....                         | 19   |
| 3. MATERYAL VE METOT .....                                  | 26   |
| 3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....              | 26   |
| 3.1.1. Cihaz donanımı .....                                 | 26   |
| 3.1.2. Sinyal ve Görüntü Oluşumu .....                      | 28   |
| 3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ..... | 31   |
| 3.2.1. Görüntü oluşumu .....                                | 32   |
| 3.2.2. BOLD sinyali ve hermodinamik yanıt fonksiyonu.....   | 32   |
| 3.2.3. Deney tasarımları ve zaman serileri .....            | 35   |
| 3.3. Matematiksel Yöntemler .....                           | 37   |
| 3.3.1. Dönüşüm modelleri .....                              | 37   |
| 3.3.2. Maliyet fonksiyonları.....                           | 40   |
| 3.3.3. İnterpolasyon .....                                  | 40   |
| 3.4. Önişleme.....                                          | 42   |
| 3.4.1. Zaman düzeltmesi .....                               | 42   |
| 3.4.2. Yeniden hizalama .....                               | 43   |
| 3.4.3. Yapısal ve işlevsel bağdaştırma.....                 | 45   |
| 3.4.4. Bölümlleme.....                                      | 45   |
| 3.4.5. Normalizasyon .....                                  | 46   |



|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 3.4.6. Yumuşatma .....                                | 49  |
| 3.5. Gürültü Azaltma .....                            | 50  |
| 3.6. Bağlantı Analizi.....                            | 52  |
| 3.6.1. Tohumdan voksele bağlantı analizi .....        | 55  |
| 3.6.2. ROI-ROI Bağlantı Analizi.....                  | 56  |
| 3.7. Genel Doğrusal Model .....                       | 58  |
| 3.7.1. Beta parametrelerinin tahmini .....            | 62  |
| 3.8. İstatistiksel Analiz .....                       | 64  |
| 3.8.1. Kontrast belirleme .....                       | 64  |
| 3.8.2. Hipotez testi.....                             | 67  |
| 3.9. Veri Tabanının Oluşturulması .....               | 72  |
| 3.9.1. Veri grupları ve deney protokolü.....          | 73  |
| 4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....                         | 76  |
| 4.1. Verilerin Analize Hazır Duruma Getirilmesi ..... | 77  |
| 4.2. Analiz Sonuçları .....                           | 84  |
| 5. SONUÇLAR .....                                     | 119 |
| 6. KAYNAKLAR .....                                    | 122 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                        |     |

## AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Yüz Lezyonuna Sahip Hastalarda Beyin Plastisitesinin fMRG Tabanlı Bağlantı Analizi” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

25/06/2021

Sevda ALTAN

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

|                 |                                           |
|-----------------|-------------------------------------------|
| mm              | : milimetre                               |
| cm              | : santimetre                              |
| cc              | : cubic centimeter (santimetre küp)       |
| cm <sup>3</sup> | : santimetreküp                           |
| Hz              | : Hertz                                   |
| $B$             | : Dış manyetik alanı                      |
| $B_0$           | : z- yönünde uygulanmış dış manyetik alan |
| $B_{RF}$        | : RF alanı                                |
| $G$             | : Gradyent                                |
| $H$             | : Hidrojen                                |
| $M$             | : Net mıknatıslanma                       |
| $w_0$           | : Salınım frekansı                        |
| $\gamma$        | : Jiromanyetik oran, gama sabiti          |
| Hb              | : Hemoglobin                              |
| dHb             | : Deoksihemoglobin                        |
| $\beta$         | : Beta parametresi                        |
| $\varepsilon$   | : GDM’de hata terimi                      |
| sn              | : Saniye                                  |
| ms              | : Milisaniye                              |

### Kısaltmalar

|      |                                |
|------|--------------------------------|
| BOLD | : Blood Oxygen Level Dependent |
| BM   | : Beyaz Madde                  |
| GM   | : Gri Madde                    |
| BOS  | : Beyin Omurilik Sıvısı        |

|          |                                              |
|----------|----------------------------------------------|
| VCA      | : Vascularized Composite Allotransplantation |
| CTA      | : Composite Tissue Allotransplantation       |
| TMS      | : Transkranial Manyetik Stimölasyon          |
| PET      | : Pozitron Emisyon Tomografi                 |
| fMRG     | : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntölleme |
| ROI      | : Region of Interest                         |
| FWHM     | : Full Width at Half Maximum                 |
| FWE      | : Family-Wise Error                          |
| FDR      | : False Discovery Rate                       |
| MRG      | : Manyetik Rezonans Görüntölleme             |
| BT       | : Bilgisayarlı Tomografi                     |
| RF       | : Radyo Frekans                              |
| EEG      | : Elektronsefalografi                        |
| MEG      | : Manyetoensefalografi                       |
| GE-EPI   | : Gradient Echo - Echo Planar Imaging        |
| ICBM     | : International Consortium of Brain Mapping  |
| MNI      | : Montreal Neurological Institute            |
| aCompCor | : A Component Based Noise Correction         |
| GDM      | : Genel Doğrusal Model                       |
| GLM      | : General Linear Model                       |
| TBA      | : Temel Bileşen Analizi                      |
| SPM      | : Statistical Parametric Mapping             |
| HTF      | : Hermodinamik Tepki Fonksiyonu              |
| OLS      | : Ordinary Least Squares                     |
| MSE      | : Mean Squared Error                         |
| LRT      | : Likelihood Ratio Test                      |

|          |                                                  |
|----------|--------------------------------------------------|
| RFT      | : Random Field Theory                            |
| MPRAGE   | : Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo     |
| EPI      | : Echo Planar Imaging                            |
| GRE      | : Gradient Echo                                  |
| TR       | : Repetition Time                                |
| TE       | : Echo Time                                      |
| TI       | : Inversion Time                                 |
| SL       | : Slice Thickness                                |
| FoV      | : Field of View                                  |
| DICOM    | : Digital Imaging and Communications in Medicine |
| NIfT1    | : Neuroimaging Informatics Technology Initiative |
| PostCG   | : Postsantral Girus                              |
| PreCG    | : Presantral Girus                               |
| SMG      | : Supramarginal Girus                            |
| SPL      | : Superior Parietal Lob                          |
| AAL      | : Automated Anatomical Labelling                 |
| SMN      | : Sensorimotor Lateral Network                   |
| PreCG R  | : Precentral Gyrus Right                         |
| PreCG L  | : Precentral Gyrus Left                          |
| PostCG R | : Postcentral Gyrus Right                        |
| PostCG L | : Postcentral Gyrus Left                         |
| aSMG R   | : Supramarginal Gyrus, anterior division Right   |
| aSMG L   | : Supramarginal Gyrus, anterior division Left    |
| pSMG R   | : Supramarginal Gyrus, posterior division Right  |
| pSMG L   | : Supramarginal Gyrus, posterior division Left   |
| SPL R    | : Superior Parietal Lobule Right                 |

SPL L : Superior Parietal Lobule Left

Tezde ondalık yazılımlar mevcuttur ve ondalık yazılımlar nokta ayırıcı ile kullanılmıştır.  
(Örnek: “12.34”)



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 3.1. Manyetik alanın x, y ve z yönünde dağılımı.....                                                                                                     | 27  |
| Şekil 3.2. MR görüntülerinin aksiyal, sagittal ve koronal kesitleri.....                                                                                       | 27  |
| Şekil 3.3. Protonun spin ve presesyon hareketi .....                                                                                                           | 29  |
| Şekil 3.4. Ölçülen sinyalden MR görüntüsünün oluşturulması .....                                                                                               | 30  |
| Şekil 3.5. Görüntü kesitlerinin zamana bağlı olarak elde edilmesi.....                                                                                         | 32  |
| Şekil 3.6. Sinirsel aktiviteye bağlı oluşan MR sinyali .....                                                                                                   | 33  |
| Şekil 3.7. Hermodinamik yanıt fonksiyonu .....                                                                                                                 | 34  |
| Şekil 3.8. Çıkışta oluşması beklenen BOLD sinyaline ait işlem diyagramı .....                                                                                  | 35  |
| Şekil 3.9. İmpuls uyararı ve uyarana bağlı oluşan BOLD yanıtı .....                                                                                            | 35  |
| Şekil 3.10. Blok tasarım deney yapısı.....                                                                                                                     | 36  |
| Şekil 3.11. Öteleme, döndürme, ölçekleme ve kesme doğrusal dönüşüm işlemleri.....                                                                              | 37  |
| Şekil 3.12. x, y ve z ekseninde öteleme işlemi .....                                                                                                           | 39  |
| Şekil 3.13. x, y ve z ekseninde döndürme işlemi.....                                                                                                           | 39  |
| Şekil 3.14. Görüntü interpolasyonunun iki boyutta temsili .....                                                                                                | 41  |
| Şekil 3.15. Ön işleme adımları.....                                                                                                                            | 42  |
| Şekil 3.16. Kesitlerin sırayla alınması .....                                                                                                                  | 43  |
| Şekil 3.17. Öteleme ve döndürme parametreleri için düzeltme eğrileri .....                                                                                     | 44  |
| Şekil 3.18. Görüntülerin hizalanması ve ortalama görüntü .....                                                                                                 | 44  |
| Şekil 3.19. Yapısal ve Fonksiyonel MR Görüntüsü .....                                                                                                          | 45  |
| Şekil 3.20. Gri madde, beyaz madde, beyin omurilik sıvısı görüntüleri .....                                                                                    | 46  |
| Şekil 3.21. Üç farklı kesitte MNI şablonu .....                                                                                                                | 47  |
| Şekil 3.22. Normalizasyon işleminden önce ve sonra MNI şablonu konturları<br>üzerinde çizilmiş görüntüler.....                                                 | 48  |
| Şekil 3.23. Grup analizi için uygulanan normalizasyon işlemi .....                                                                                             | 48  |
| Şekil 3.24. Örnek GDM uygulaması .....                                                                                                                         | 60  |
| Şekil 3.25. Bağlantı analizi için oluşturulan genel doğrusal model.....                                                                                        | 61  |
| Şekil 3.26. Bağlantı analizi için örnek GDM uygulaması .....                                                                                                   | 62  |
| Şekil 3.27. Bağlantı analizinde oluşturulan beta matrisi.....                                                                                                  | 66  |
| Şekil 3.38. GDM modelinde X, Y, C, M matrisleri.....                                                                                                           | 66  |
| Şekil 3.29. Her bir uyararı için oluşturulmuş blok tasarım detayları .....                                                                                     | 74  |
| Şekil 4.1. Veri dönüşümü .....                                                                                                                                 | 77  |
| Şekil 4.2. Yeniden hizalama parametrelerinin C1 kodlu veriye uygulanması.....                                                                                  | 78  |
| Şekil 4.3. Yeniden hizalanmış görüntüler.....                                                                                                                  | 78  |
| Şekil 4.4. C5 kodlu kişinin sağ el taramasına ait BOLD sinyal değişimleri.....                                                                                 | 79  |
| Şekil 4.5. C5 kodlu kişinin sağ el taramasına ait yeniden hizalama sonuçları .....                                                                             | 80  |
| Şekil 4.6. C1 kodlu kişinin GM, BM ve BOS bölgeleri .....                                                                                                      | 80  |
| Şekil 4.7. Yapısal ve fonksiyonel görüntülerin MNI şablonuna göre normalizasyonu ..                                                                            | 81  |
| Şekil 4.8. Vokseller arasında ölçülen bağlantı değerlerinin görüntü giderme<br>işleminden önce ve sonra dağılımı ile vokseller arasındaki mesafe ilişkisi..... | 82  |
| Şekil 4.9. Gürültü giderme işleminden önce ve sonraki fonksiyonel bağlantı<br>değerlerinin dağılımı .....                                                      | 83  |
| Şekil 4.10. Gürültü giderme işleminden önce ve sonraki BOLD sinyal değişimi.....                                                                               | 83  |
| Şekil 4.11. Tohum bölgelerinin gösterildiği atlas kesitleri .....                                                                                              | 93  |
| Şekil 4.12. Sağ el uyararı için tohumların etki boyutları .....                                                                                                | 99  |
| Şekil 4.13. Sol el uyararı için tohumların etki boyutları .....                                                                                                | 99  |
| Şekil 4.14. Sağ yüz uyararı için tohumların etki boyutları.....                                                                                                | 100 |

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 4.15.</b> Sol yüz uyararı için tohumların etki boyutları .....                                         | 100 |
| <b>Şekil 4.16.</b> Sağ el ve sol el konnektom haritası .....                                                    | 105 |
| <b>Şekil 4.17.</b> Sağ yüz ve sol yüz konnektom haritası .....                                                  | 105 |
| <b>Şekil 4.18.</b> Sağ el uyararı için tohumların etki boyutları .....                                          | 109 |
| <b>Şekil 4.19.</b> Sol el uyararı için tohumların etki boyutları .....                                          | 109 |
| <b>Şekil 4.20.</b> Sağ yüz için tohumların etki boyutları.....                                                  | 109 |
| <b>Şekil 4.21.</b> Sol yüz için tohumların etki boyutları .....                                                 | 110 |
| <b>Şekil 4.22.</b> Sağ el ve sol el için yüz lezyon grubunun konnektom haritası.....                            | 113 |
| <b>Şekil 4.23.</b> Yüz bölgesi için yüz lezyon grubu konnektom haritası.....                                    | 113 |
| <b>Şekil 4.24.</b> Sağ el ve sol el için yüz lezyon grubunun BNA'lı konnektom haritası.....                     | 117 |
| <b>Şekil 4.25.</b> Sağ yüz ve sol yüz için yüz lezyon grubunun BNA'lı konnektom haritası                        | 117 |
| <b>Şekil 4.26.</b> Sağ el ve sol el için kontrol grubunun BNA'lı 3 boyutta ROI'den<br>ROI'ye bağlantısı .....   | 118 |
| <b>Şekil 4.27.</b> Sağ yüz ve sol yüz için kontrol grubunun BNA'lı 3 boyutta ROI'den<br>ROI'ye bağlantısı ..... | 118 |



## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Çizelge 3.1.</b> Afin Dönüşümleri için dönüşüm matrisleri .....                                                                                                                 | 38  |
| <b>Çizelge 3.2.</b> Hasta ve sağlıklı grup için oluşturulabilecek kontrast örnekleri ve anlamları.....                                                                             | 65  |
| <b>Çizelge 3.3.</b> Wilks' Lambda dağılımının dönüşüm durumları ve formülleri .....                                                                                                | 69  |
| <b>Çizelge 3.4.</b> Araştırmaya katılan kişilere ait ayrıntılı bilgiler.....                                                                                                       | 73  |
| <b>Çizelge 4.1.</b> PostCG R, PostCG L, PreCG R, PreCG L, SMN R ve SMN L tohumları için tohumdan voksele detaylı analiz sonuçları .....                                            | 87  |
| <b>Çizelge 4.2.</b> Kontrol grubu sağ el uyararı için tüm tohumların ayrı ayrı tohumdan voksele analiz sonuçları .....                                                             | 90  |
| <b>Çizelge 4.3.</b> Uyarıların [1 -1] kontrast ile incelenmesi ve tohumdan voksele analiz sonuçları.....                                                                           | 95  |
| <b>Çizelge 4.4.</b> Kontrol grubuna uygulanan sağ el ve sol el uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                        | 97  |
| <b>Çizelge 4.5.</b> Kontrol grubuna uygulanan sağ yüz ve sol yüz uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                      | 98  |
| <b>Çizelge 4.6.</b> Kontrol grubuna uygulanan sağ el uyararı için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                                    | 103 |
| <b>Çizelge 4.7.</b> Kontrol grubuna uygulanan sol el uyararı için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                                    | 103 |
| <b>Çizelge 4.8.</b> Kontrol grubuna uygulanan sağ yüz uyararı için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                                   | 104 |
| <b>Çizelge 4.9.</b> Kontrol grubuna uygulanan sol yüz uyarılarının ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları .....                                                                   | 104 |
| <b>Çizelge 4.10.</b> Yüz Lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları.....                                  | 108 |
| <b>Çizelge 4.11.</b> Yüz lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyarılarının ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları.....                                    | 112 |
| <b>Çizelge 4.12.</b> Yüz lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyarılarının BNA Atlas ROI'leri ile hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları ..... | 116 |

## 1. GİRİŞ

Beyin, merkezi sinir sistemini kontrol eden, çevresel sinir sistemini yöneten, vücut hareketlerini denetleyen, organların düzenli çalışmasını sağlayan, istemsiz eylemleri bilinç dışı yöneten, zihinsel eylemleri bilinçli olarak yöneten insan vücudunun en işlevsel ve karmaşık organıdır. Hacmi 1130 cm<sup>3</sup> ile 1260 cm<sup>3</sup> arasında değişen, yaklaşık 1,5 kg ağırlığında olan insan beyni, net sayısı bilinmemekle birlikte milyarlarca nöron ve beyin aktivasyonu için nöronları birbirine bağlayan sinapslardan oluşur (Azevedo et al. 2009; Pickler et al. 2017).

Geçmişte yapılan beyin araştırmalarında sinirbilimciler beynin statik bir organ olduğuna, bebeklik döneminde kurulan bağlantıların değişmeyeceğine, yetişkin beyninde sinirsel bağlantıların yeniden oluşamayacağına inanıyorlardı. Fakat daha sonra yapılan çalışmalar yetişkin beyinlerin de değişebileceği yönünde olmuştur. Çünkü zihinde oluşan yeni anılar, öğrenilen yeni bilgiler ve beceriler beynin değişime açık bir yapı olmasına kanıt oluşturmaktadır. Vücutta bulunan her noktanın beyinde bir temsil alanı vardır ve beyin başka bir bölge fonksiyonunu üstlenebilecek birçok nöral bağlantıya sahiptir. Beyin hasarları, fonksiyonel kayıplar, yaralanmalar sebebiyle oluşabilecek olumsuz durumlar beynin bağlantı yolunu değiştirmesi ile düzeltilebilmektedir. Beyin kendini yeniden yapılandıran dinamik bir organdır. Bu bağlamda ortaya çıkan nöroplastisite kavramı beynin duyuşal kullanım, deneyim, merkezi ve periferik yaralanma sonucunda bağlantısını düzenleme, yeni bağlantılar kurma, kendini yeniden organize etme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Eskiden beri yapılan çalışmalar ile vücudun fiziksel temsili beyinde haritalandırılan birincil motor korteks ve birincil somatosensöriyel korteks beyin plastisitesinin araştırılması ve incelenmesi için önemli anatomik konumlardır. Amputasyon, denervasyon ve doku kaybı sonrası sensorimotor korteks incelendiğinde beynin kendini yeniden organize ettiğine dair yapılan araştırmalar literatüre geçmiş önemli çalışmalardır. Amputasyon sonrası kişiler genellikle hayalet uzuv isimli bir rahatsızlık yaşar ve bireye uzvun kaybedilmemiş gibi hissettirdiği fantom bir ağrı yaşatır. Literatürdeki çalışmalara göre hayalet uzuv sendromu ve fantom ağrı iç organlarda dahi oluşabilecek bir durumdur. Çoğu ampute hayali uzuv ağrısı veya dirençli kalan uzuv (stump) ağrısını yaşar fakat bu durum her birey için standart yapıda değildir. Fantom ağrının sebebi netleştirilememiş olsa da ağrı sırasında alınan kayıtlarda beyinde bir aktivasyon gözlenmiştir. Özellikle uzuv ve doku kaybı sonrası karmaşık yapısı çözülmek istenen beyinde oluşan farklılıklar incelenmektedir. Beyni anlamlandırmak için hayvanlarda yapılan çalışmalar ile başlayan bu araştırmalar günümüzde halen devam etmektedir. Pennifield'in oluşturmuş olduğu somatotopik haritalarda büyük alan kaplayan ve anlamlandırılmak istenen el ve yüz bölgeleri için uygulanan duyuşal ve motor uyaranların etkisi uzuv ve doku kaybı yaşayan bireylerde incelenmektedir. Kaybedilen uzvun temsil edildiği bölgeler komşu alanlar tarafından istila edilmekte o bölgeye doğru genişlemektedir. Uzuv ampütasyonu, komşu bölgelerin ampute uzva doğru istilasını ile sonuçlanabilir aynı zamanda sensorimotor eğitimi de uzvun kortikal temsil bölgesini arttırabilir. Plastik değişiklikler geçici veya kalıcı olabilir (S. Knecht and Ringelstein 1999). Bu duruma en büyük kanıt ise el ampütasyonu sonrası yüz bölgesi uyarıldığında el bölgesinin yanıt vermesidir. Bu araştırmalar kişilerin yaşam kalitesini değiştiren organ nakli için bir ışık oluşturmaktadır.

Solid organ nakline göre yeni ve deneysel bir çalışma olmasının yanında Vaskülarize Kompozit Allotransplantasyon (Vascularized Composite Allotransplantation, VCA) veya Kompozit Doku Allotransplantasyon (Composite Tissue Allotransplantation, CTA) karın duvarı, el, kol, yüz ve sinir gibi çeşitli dokulardan oluşan nakilleri ifade eden kendi dokuları ile onarımın mümkün olmadığı hastalarda uzuv ve doku kaybı sonrasında tercih edilen bir seçenektir. Yüz bölgesinde yayılmış yumuşak doku defekterinin yeniden yapılandırılması oldukça zor olmasının ve otolog doku transferlerinin kötü estetik ve fonksiyonel sonuçlara yol açmasının üzerine rekonstrüktif cerrahide kompozit doku naklinin daha başarılı olacağı düşünülmüştür. 2005'te Fransa'da yapılan ilk parçalı yüz nakli, 2010'da İspanya'da yapılan ilk tam yüz naklinin ardından 2012'de Ömer Özkan ve ekibi tarafından Türkiye'de ilk tam yüz nakli yapılmıştır. Tüm amputasyonlar ile özellikle yüz lezyonu olan hastalara umut vadeden ve oldukça zor olan bu süreç disiplinler arası bir çalışma gerektirmektedir.

Beyin geçmişten günümüze kadar anlamlandırılmak ve çözülmek istenen karmaşık ve gizemli bir yapıdır. Bu yüzden görüntülenmesi ve fonksiyonlarının incelenmesi için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Non-invaziv bir tıbbi görüntüleme cihazı olan Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) radyasyon gibi zararlı araçlar kullanmadan manyetik kuvvet ve radyo dalgaları ile görüntüleme yapması, hasta pozisyonu değiştirilmeden üç farklı kesitte görüntü alması ve yumuşak dokuları ayırt etmede en iyi yöntem olması diğer yöntemler ile kıyaslandığında yaygın kullanılan bir tekniktir. En çok tercih edilen uygulaması ise beyin görüntülemesidir. Modern MRG teknolojisi ile beyin görüntüleme anatomik görüntüleme yapan yapısal MRG'nin yanında beyin fonksiyonlarını görüntüleyen fonksiyonel MRG ile gerçekleştirilmektedir. Beynin ayrıntılı görüntülenebilmesi için iyi bir uzaysal çözünürlük, fonksiyonel görüntülenebilmesi için ise iyi bir zamansal çözünürlük gerekmektedir. Fonksiyonel MRG, nöral etkileşim hızından daha az zamansal çözünürlüğe sahip olmasına rağmen uzaysal çözünürlükte tüm beyni kapsamaya ve uyumlu zamansal ve uzaysal çözünürlükte görüntüleme yapmaktadır (Rogers et al. 2007).

Beyin araştırmaları için vazgeçilmez bir yöntem haline gelen fMRG teknolojileri beynin belirli uyaran ve görevlere karşı gösterdiği tepkiyi tespit etmek, tanımlamak, değerlendirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir ve beyin fonksiyonları hakkında detaylı araştırmaya olanak tanımaktadır. Beyin fonksiyonlarının görüntülenmesi, beyin fonksiyonel alanları arasındaki bağlantıların çözülmesi, beyin organizasyonunun oluşturulması sinirbilim için ilgi uyandıran konulardır. Farklı tanımları olmakla birlikte en basit tanımıyla fonksiyonel beyin bağlantısı, anatomik olarak uzak nörofizyolojik olaylar arasında oluşan zamansal korelasyonlardır (Karl J Friston and Büchel 2006). Dinlenim durumunda ya da görev durumunda sinyaldeki senkron dalgalanmalar sonucu bölgeler arasındaki korelasyon potansiyel bağlantıları temsil etmektedir (Rogers et al. 2007).

Fonksiyonel alanlar arasındaki bağlantı değişimi sinaptik seviyedeki küçük değişiklikleri içermektedir. Değişiklikler, doku kaybı sonrası potansiyel olarak yeni bağlantı yollarının oluşmasının aksine var olan fakat kullanımda olmayan bağlantıların kullanılmaya başlamasından kaynaklanmaktadır. Bağlantı haritalarının yeniden düzenlenmesi yeni anatomik bağlantıların oluşması değil normalde kullanılmayan sinapsların etkinleşmesine dayanmaktadır.

Beyin plastisitesi yaklaşımında beynin duysal uyarılar, öğrenme, deneyim, hasar, yaralanma sebebiyle işlev ve organizasyon değişiminin araştırılması sinirbilim için oldukça önemli referanslar sağlamaktadır. Beyindeki sinaptik değişiklikler somatosensöriyel hislerin yeniden düzenlenmesine sebep olmaktadır.

Tezde incelenen amputasyon ve doku kaybı süreçlerinde gerçekleşen plastisite olgularını duysal uyarılara karşı değerlendirebilmek için sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz bölgelerinin uyarılmasıyla alınan kayıtlarda öncelikle sağlıklı grup üzerinden referans niteliği taşıyan beyin bağlantı modelleri elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen veriler, aynı koşullarda gerçekleştirilen yüz lezyon grubu analizleri ile karşılaştırılarak beyindeki değişimler bağlantı haritaları üzerinden incelenmiştir. Yapılan bu çalışma ile potansiyel nakil adayı olan kişilerde oluşan kortikal plastisite ve doku kaybı sonrası oluşan kortikal reorganizasyon değerlendirilmiştir. Kullanılan bağlantı ölçümleri tohum olarak tanımlanan anatomik bir bölgeye ait ortalama BOLD sinyali ile beyindeki tüm vokseller arasındaki korelasyonu hesaplayan tohumdan voksele (Seed-to-Voxel) ve beyindeki diğer tüm bölgeler arasındaki korelasyonu hesaplayan ROI'den ROI'ye (ROI-to-ROI) yöntemlerinden oluşmaktadır. Bu yöntemler doğrudan bir soruya yanıt veren model tabanlı yaklaşımlardır.

Bu kapsamda beyin, beyin bağlantısı, amputasyon, doku kaybı, plastisite, görüntüleme yöntemleri ile ilgili bu zamana dek yapılan literatür çalışmaları ve kuramsal bilgiler Kaynak Taraması bölümünde, fMRG verilerinin elde edilmesi, dönüştürülmesi, işlenmesi ve analiz edilmesi ile ilgili bilgiler Materyal ve Metot bölümünde verilmiştir.

Bulgular ve Tartışma bölümünde ise verilerin ön işleme sonuçları, sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz uyarıları için kontrol grubunun tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye yöntemleri için oluşturulan bağlantı modelleri verilmiş, sonuçlar değerlendirilmiştir. Aynı koşullarda gerçekleştirilen yüz lezyon grubu analiz sonuçları verilmiş ve iki grup karşılaştırması yapılmıştır.

## 2. KAYNAK TARAMASI

### 2.1. Beyin

Beyin; nöron ve sinapslar sayesinde duyu organlarından gelen bilgileri algılayan, işleyen, yorumlayan ve hareketleri kontrol eden serebrum ile beyincik ve beyin sapı bölümlerinden oluşmaktadır. Serebrum, “Fissura Longitudinalis Celebri” isimli beynin önünden arkasına doğru uzanan yarıkla hemisfer adı verilen simetrik sağ ve sol yarım küreye ayrılır. Hemisferler “Corpus Callosum” isimli yoğun lif demeti ile birbirine bağlıdır. Beynin sağ ve sol tarafı ile vücudumuzun sağ ve sol tarafı arasında çapraz bağlantı vardır ve vücuda gelen herhangi bir uyarıcıyla reseptörlerden algılanan bilgi sinyalleri sinir sisteminde ilerleyerek beynin diğer yarım küresine ulaşarak işlenir. Özetle, sağ hemisfer vücudun sol tarafını yönetirken, sol hemisfer vücudun sağ tarafını yönetir. Sol hemisferin dil becerileri, bilim, matematik, sayısal beceriler ve sağ hemisferin yaratıcılık, hayal gücü, sanatsal ve müziksel farkındalık gibi özelleşmiş fonksiyonları vardır. Fakat hemisferler işlevlerin tümünü paylaşmazlar ve özelleşmiş görevlerinin olması yalnızca o görevleri kontrol ettikleri anlamına gelmez. Beyin, bir bölgede hasar meydana gelmesi durumunda fonksiyon kaybını diğer bölgeyle telafi edebilir. Görsel ve somatosensöriyel duylar dışındaki diğer duylara ait bilgiler beynin her iki tarafında da işlenir. Vücut ile beyin arasındaki görsel ve somatosensöriyel bilgi akışı çapraz yönlü gelişir. Şöyle ki, sağ tarafta meydana gelen bir inme vücudun sol tarafında, örneğin sol kol veya bacakta hasara yol açar.

Serebrum adlarını üzerindeki kafatası kemiklerinden alan frontal, parietal, temporal ve oksipital isimli 4 loba ayrılır. Motor fonksiyonları, muhakeme, karar verme, planlama, problem çözme, kişilik özellikleri, bilişsel fonksiyonlar ve duyu kontrolü gibi süreçlerde frontal lob önemli rol oynamaktadır. Serebrumda duyu organlarından gelen özellikle dokunmaya dayalı sıcak, soğuk, ağrı gibi bilgileri işleyen, farklı duylardan gelen mekânsal farkındalık ve yön bulma gibi bilgileri birleştirmesinin yanında öğrenme, hafıza gibi duyların değerlendirildiği merkezlerinde bulunduğu duysal hislerle ilgili işlemler ise parietal lob da gerçekleşir. Temporal lob da işitme, koku ile tat merkezleri yer almaktadır ve konuşma, uzun dönemli hafıza, duygusal tepki gibi işlevlerin yanında yüzler mekanlar gibi kompleks karmaşık uyanlar işlenirken oksipital lob görüntüleme merkezlerinin yer aldığı, ışık, renk gibi görsel bilgilerin işlendiği, yorumlandığı lobdur. Lobların kendilerine özgü işlevleri olsa da bilincin oluşabilmesi için birlikte çalışmaktadırlar. Birbirleriyle de koordineli çalışabilmeleri için özellikle duylar açısından önemli olan parietal, oksipital, temporal lobların birleştiği bölgelerde ilişkilendime (asosiyasyon) alanları bulunmaktadır.

Hemisferlerden enine bir kesit alındığında beyaz ve gri tabaka olmak üzere 2 kısım görülmektedir. İç kısımda korteks bölgelerini birbirine bağlayan hızlı iletme sahip miyelinli nöronların aksonlarından oluşan, serebrum alanlarını birleştiren, beynin yaklaşık yarısını oluşturan beyaz madde (BM), dış kısımdaysa serebral korteks denilen nöron gövde ve dendritlerinden oluşan gri tabaka (GM) olmak üzere 2 kısım vardır. Serebrum aynı zamanda beyni basınç, travma ve darbelere karşı koruyan, merkezi sinir sisteminin iyon dengesini sağlayan, nöronlar ile kılcal damarlar arasında madde alışverişini sağlayan beyin omurilik sıvısının (BOS) üretildiği ve dolaştığı ventrikülleri içermektedir.

Serebrum ve serebral korteks her ne kadar birbirini yerine kullanılıyor olsa da aslında birbirinden farklı anatomik yapılardır. Serebral korteks, beyin yüzey alanını arttırmakla birlikte beyin içerisinde daha fazla nöronun var olmasına dolayısıyla beyin daha yüksek işlevsellikle çalışmasına olanak sağlayan kıvrımlı yapıya sahip serebrumun gri madde ile kaplı en dış tabakasıdır. Kıvrımlı yapı üzerindeki girintilere, yarıklara, kabartılar arasındaki çizgilere sulkus (sulcus); sulkustan daha derin girintilere fissür (fissure); kabartılara, çıkıntılara, girintiler arasındaki yüksek kıvrımlara ise girus (gyrus) adı verilmektedir. Serebral korteks, yapısal olarak sulkuslar ile sağladığı fonksiyonlara göre daha detaylı alanlara ayrılmaktadır.

Kornibian Brodmann 20. yüzyılda (1909) görev tanımları ile beyni 52 farklı bölgeye ayırarak her bölgeye bir sayı atayan, serebral korteksi en detaylı tanımlayan bilim insanıdır. Brodmann'ın nöronal organizasyonlara dayanarak tanımladığı alanların çoğu kortikal işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Oluşturulan bu harita korteksin fonksiyonel haritasına uyum göstermektedir. Örneğin, 3-1-2 alanları ile birincil somatosensöriyel korteks, alan 4 ile birincil motor korteks tanımlanmıştır. Brodmann'dan sonra yapılan çalışmaların çoğu Brodmann'ın tespitlerini doğrular nitelikte olmuştur. Günümüzde bu beyin alanları hastalık tanımlaması, insan beyninin keşfi gibi konularda halen kullanılmakta ve araştırmalar bu alanlar referans alınarak yapılmaya devam etmektedir. Serebral korteks üstlendiği işlevlerin türüne göre aktivite temellerinin üretildiği birincil alanlar, birincil alanlara veri desteği sağlayan ikincil alanlar ve farklı bölgelerden gelen verileri bütünleştiren ilişkilendirme (asosiyasyon) alanları olarak bölümlere ayrılmaktadır. Diğer bir tanımla ise serebral korteks duyulardan gelen bilgiyi algılayan, işleyen, anlamlandırılmasını sağlayan duyuusal korteks, işlenen veriyi değerlendirerek kaslara iletip hareketi sağlayan motor korteks ve birbirinden farklı duyuusal ve motor alandan gelen sinyalleri birleştirip, değerlendiren, bellekteki bilgilerle karşılaştırıp uygun motor yanıtlarının planlanmasını kontrol eden ilişkilendirme (asosiyasyon) alanları olarak incelenmektedir. Beyin, bölgelerinin işlevselliğine göre farklı kavramlarla ayrılıyor olsa da aslında kavramlar ve bölgeler birbiriyle örtüşmektedir. Böylece, farklı açılardan değerlendirilip tanımlanan yapılar ile dört temel lob haricinde özelleştirilmiş alanların bulunduğu bir beyin haritası oluşturulmaktadır. Tez kapsamında duyuusal hisleri aktive eden uyaranların kullanılmasından ötürü bu konu ile ilgili bölgelere odaklanılmıştır.

Beynin frontal lobu ile parietal lobunu ayıran girintiye rolando yarığı denir. Rolando yarığının ön kısmında frontal lob üzerinde presantral girus, arka kısmında parietal lob üzerinde ise postsantral girus vardır. Presantral girus, vücunun karşı tarafındaki istemli motor hareketlerini kontrol etmekten, düzenlemekten, tek tek kasları yönetmekten ziyade birden fazla kas grubunun olduğu hareketleri kontrol etmekten sorumlu birincil motor korteksin anatomik bölgesi ve konumudur. Presantral girus birçok motor yolun başlangıç noktasıdır (Banker and Tadi 2019). Postsantral girus ise vücutta, deri, kas ve eklemlerde bulunan reseptörlerden gelen dokunma, basınç, sıcaklık ağrı gibi somatik hisleri algılayan, şiddetini ve konumunu tespit eden, ana duyuusal alıcı olan birincil somatosensöriyel korteksin anatomik bölgesidir. Aynı zamanda somatosensöriyel uyaranlar ve hafıza oluşumunun entegrasyonunda rol alan ikincil somatosensöriyel korteks de postsantral girusun içerisinde yer alır (T. L. Chen et al. 2008). Somatosensöriyel sistem, sıcaklık, acı, dokunma gibi duyuları algılamak için tüm vücudu kaplayan reseptörlerden ve işlem merkezinden oluşan duyuusal bir sistemdir. Postsantral

girus duyuşsal algılanmanın bitiş noktasıdır (Lemon 2008). Motor korteks, uzanıp bir kahve fincanını almayı sağlarken somatosensöriyel korteks kahve fincanının yaptığı baskıyı hissetmeyi veya fincandaki kahvenin ne kadar sıcak olduğunu anlamayı sağlar. Birbiriyle oldukça bağlantılı iki bölge yan yanadır ve ikisi birlikte sensörimotor korteks olarak adlandırılmaktadır. Buraya kadarki incelenen araştırmalar sonucunda, çalışmada değerlendirilen el ve yüz bölgelerine uygulanan duyuşsal uyarıların birincil somatosensöriyel kortekste temsil edilmesi aktivasyon veya bağlantının postsantral girusta oluşmasına neden olurken uyarılara bağlı motor aktivitelerin birincil motor kortekste temsil edilmesi durumunda ise aktivasyon veya bağlantının presantral girusta oluşmasına neden olduğu öngörülmektedir. İki bölgeye ait fonksiyonların bağlantılı ve bölge konumlarının yakın olması uyarılarla ilgili keskin ayrımlar ortaya koyabilmeyi engellemektedir.

Beyin hakkında yapılan araştırmalar sonucunda, parietal lobun önemli bir bölümü olan somatosensöriyel korteks vücut bölümlerine ait duyuşsal parametrelerin topografik haritalarını içermektedir (Harding-Forrester and Feldman 2018). Böylece tez kapsamında uygulanan el ve yüz uyarı temsillerinin de somatosensöriyel kortekste oluşması beklenmektedir. Tarih boyunca bu bağlamda ilgi çekici olan somatosensöriyel korteks üzerinde çalışmalar yapılmıştır. 19. yüzyılın sonlarına doğru elde edilen raporlar, hayvanlarda bölgesel uyarıların belirli vücut bölgelerini harekete geçirdiğine aittir (And, By, and Ferrier n.d.). Epileptik nöbetlerdeki his ve hareketlerin vücut yüzeyine yayılımını izleyen Jackson beyin bölgelerindeki haritalarda nöral aktivitenin uzamsal yayılımını yansıttığına dair çalışmasıyla somatotopik haritalar için ilk kanıtları oluşturmuştur (Harding-Forrester and Feldman 2018; Jackson 1868, 1873). Daha sonra primatlara ait motor kortekste haritalar Sherrington ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (Leyton and Sherrington 1917). Postsantral girusta bulunan birincil somatosensöriyel korteks tanımı başlangıçta Wilder Penfield'in yüzey stimülasyon çalışmalarından (Penfield and Boldrey 1937) ve Bard, Woolsey ve Marshall'ın paralel yüzey potansiyeli çalışmalarında yapılmıştır (Marshall, Woolsey, and Bard 1937; Penfield and Boldrey 1937).

Penfield ve Boldrey daha sonra epileptik hastalarda kortikal uyarımla ortaya çıkan insan anterior parietal korteksinde dokunsal uyarım için elde edilen ve homonkulus ismiyle anılan somatotopik haritayı oluşturmuştur (CUSHING 1909; Penfield and Boldrey 1937; Schott 1993). Vücut üzerinden algılanan bir duyunun iletildiği noktanın beyinde haritalandırılmasına somatotopi denir. Temsil edilen vücut bölümlerine ait somatotopik temsillerin yaratıcıları olarak Dr. Wilder Penfield ve yardımcı araştırmacıları, Edwin Boldrey ve Theodore Rasmussen kabul edilmektedir. İnsan beyin işlevini nesneleştirmeye, haritalandırmaya çalışan ilk bilim insanları değillerdi fakat duyuşsal ve motor işlevi birbirinden ayrı haritalandıran ilk bilim insanlarıydı. Farklı beyin alanlarının elektriksel uyarımına yönelik yapılan deneysel çalışmalar sonucunda oluşturulan harita çizimleri ve daha sonra bunlardan türetilen çizimler modern sinirbilimdeki bilindik kavramsal haritalar haline gelmiştir.

Beyinde temsil edilen organlara ait şekiller birincil motor korteks ve birincil somatosensöriyel korteks üzerinde modellendiğinde oluşan tasarıma homonkulus adı verilmektedir. Motor ve duyuşsal homonkulus olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Motor homonkulus, vücudun farklı anatomik bölümleri için birincil motor kortekste motor işleme ayrılmış haritasını temsil ederken duyuşsal homonkulus, vücudun farklı anatomik bölümleri için birincil somatosensöriyel kortekste duyuşsal işleme ayrılmış haritasını

temsil etmektedir. Korteksler üzerinde temsil edilen organlar işaretlendiği ve organ figürleri çizildiğinde elleri ve dili vücuduna göre oldukça büyük normal insan modelinden farklı bir model ortaya çıkmıştır. Bunun sebebi vücut bölümlerine ait somatotopik temsillerin eşit olarak dağılmamasıdır. Haritada ayrılan korteks miktarı, vücut bölgesinin yüzey alanı veya hacmi ile ilgili orantılı olmaktan öte o vücut bölümünün innervasyon derecesi ile orantılıdır. Aynı zamanda motor kontrol hassasiyeti ve duyu hassasiyeti ile ilişkilidir. Vücutta daha fazla sayıda duyu veya motor bağlantıya sahip, daha fazla duyu keskinliği gerektiren, daha fazla duyu nöronuna sahip el, yüz, dudak gibi homonkulus bölgeleri haritada daha geniş bir alan kaplamaktadır. Haritalardaki temsil edilen alan boyutlarının vücuttaki bölge büyüklüğü ile doğru orantılı olmadığı; primatlarda eller ve yüzün, kemirgenlerde de bıyıkların daha büyük alan kapladığı yapılan araştırmalar ile tespit edilmiştir (Harding-Forrester and Feldman 2018).

Ellerden gelen duyu sinirlerinin beyinde çok geniş alanlarda sonlanması ve gövde ile kollardan gelen sinirlerin beyinde daha az alan kaplaması homonkulusun ellerinin kocaman, gövde ve kollarının ellerine göre daha küçük olarak tasarlanmasına yol açmıştır. Penfield, oluşturulan modelden “acayip yaratıklar” olarak bahsetmiştir. Postsantral girusun somatosensöriyel haritası medial yönün alt ekstremité hissinden, dorolateral yönün üst ekstremité hissinden, en yanal tarafın ise yüz dudak ve dilden sorumlu olduğu şeklinde oluşturulmuştur (Frigeri et al. 2015; Schott 1993). Penfield’in oluşturduğu harita (Penfield and Boldrey 1937) tez kapsamında oluşturulan el ve yüz bölgelerinin dahil olduğu deney tasarımına ait önemli bir referans oluşturmaktadır. Haritada el ve yüze ait vücut alanlarını temsil eden bölgeler arasında kesin sınırlar çizilememesi, el ve yüz temsil bölgelerinin ayrılamaması noktasında önemli bir kanıt oluşturmaktadır. Catani ve arkadaşları da vücut bölümlerine ait temsil alanlarının örtüşmesi sebebiyle beyindeki vücut haritasının bulanık sınırlar içerdiğini öne sürmüşlerdir (Catani 2017). Aynı zamanda anestezi altındaki maymunlara uygulanan dokunsal uyarılar ile ön parietal kortekste oluşan kortikal aktivasyonlar kaydedilmiş ve primatlarda da benzer bir somatotopinin olduğu belirtilmiştir (Adrian 1941; Marshall, Woolsey, and Bard 1937; WOOLSEY et al. 1952). Daha sonraki çalışmalar ise başta kemirgenler olmak üzere diğer memelilerin birincil somatosensöriyel korteksindeki somatotopik haritaların varlığını doğrulamıştır (Woolsey and Van der Loos 1970).

Birincil somatosensöriyel haritaların modern çalışmaları her biri Penfield’in tanımladığı düzeni izleyen vücudun dört tam temsili keşfedilmesiyle başlamıştır (J. Kaas et al. 1979; Michael M Merzenich et al. 1978; Paul, Goodman, and Merzenich 1972). Alınan mikro elektrot kayıtları sonucunda primatlarda ön parietal kortekste her biri ayrı ayrı gövde ve yüzün topografik olarak organize edilmiş ayrı bir temsili içeren dört (3a,3b,1,2) alandan oluşmaktadır (J. Kaas et al. 1979; Krubitzer et al. 2004). Birincil somatosensöriyel korteksin daha net sınırlarla karakterize edilen belirli vücut parçalarının ayrıntılı temsillerini içerdiğini ortaya koymuştur (J. Kaas et al. 1979; J. H. Kaas 1991). Eski dünya maymunları, “Macaca Fascicularis” üzerinden alınan çok üniteli mikro elektrot kayıtları ile de 3a, 3b, 1 ve 2’de vücut yüzey temsillerinin olduğuna dikkat çekilmiştir (Nelson et al. 1980). Bu çalışmalarla birincil somatosensöriyel korteks hücre mimarisinin 3a, 3b, 1 ve 2 olmak üzere dört alana ayrıldığı sonucuna ulaşılmıştır (Michael M Merzenich et al. 1978). Bilgilerin çoğunu 3b ve 1 ile temsil edilen alanlar derideki reseptörlerden alırken, 3a ve 2 ile temsil edilen alanlar ise kas ve eklemlerden almaktadır (Jones and Friedman 1982; Michael M Merzenich et al. 1978). Birincil somatosensöriyel



korteksteki her alan vücudun eksiksiz haritasını içerir ve alanların her biri birbirine oldukça kapsamlı şekilde bağlıdır. Algılanan somatosensöriyel bilgiler, düzenli bir vücut haritasının mevcut olduğu birincil somatosensöriyel kortekste sona ermektedir. Duyusal bilgi işleme birincil somatosensöriyel kortekste başlar ve bilgi yanal fissürün üst kısmında bulunan ikincil somatosensöriyel kortekse gönderilir.

Birincil somatosensöriyel korteks üzerinde yapılan çalışmalar, el temsillerinin ve somatotopik haritalandırılmasına yönelik araştırmalara Merzenich'in yaptığı bir çalışmayla ele ait tüm parmakların ayrıntılı haritalamasının yapılması da eklenmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan farklı bir çalışmada (Siero et al. 2014), motor kortekste parmağa özgü aktivasyon desenleri üzerinde incelemeler yapılmıştır. Farklı çalışmalarda birincil motor kortekste insana ait tüm parmak hareketlerinin fonksiyon haritası çıkarılmaya çalışılmıştır. Dechent ve arkadaşları, önceki çalışma sonuçlarında parmak hareketlerinin kortikal temsillerinin önemli ölçüde örtüşüyor olmasının ardından fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak her bir parmak hareketinin primer motor korteksteki somatotopisi yeniden değerlendirilmiştir (Dechent and Frahm 2003).

Beyin ve yapısına ait yapılan araştırma sonucunda tez kapsamında değerlendirilecek olan el ve yüz bölgesine uygulanan uyaranların beyindeki temsil bölgelerine ait bilgilere bu bölümde detaylı şekilde yer verilmiştir.

## 2.2. Amputasyon, Doku Kaybı ve Nakiller

Amputasyon; kişi için travma ve işlevsel bir kayıp oluşturan vücuttan kemik parçasının çıkarılmasıyla yapılan cerrahi bir işlem, denervasyon ise bir organa ait sinirlerin kesilmesidir. Amputasyon sonrası bireyler genelde uzvun kesilmemiş gibi hissettirdiği, çoğu durumda bireye ağrı veren yani bireye sahip olmadığı uzvun ağrısını çektiren “phantom limb syndrome” olarak adlandırılan “hayalet uzuv” isimli bir rahatsızlık yaşarlar (Chahine and Kanazi 2007; Crawford 2013; RAJA 2005). Fantom uzuv ağrısı, ampute kişilerin kaybolan uzuvlarına dair bildirdikleri hislerin bir alt sınıfı olan ağrılardır (Henderson and Smyth 1948). Bu duyum, farklılık gösterse de genelde rahatsız edici ve ağrılı olarak deneyimlenir, tedavisi zor olan kronik bir rahatsızlık durumuna gelir (Kooijman et al. 2000; Weeks, Anderson-Barnes, and Tsao 2010).

1552'de Ambroise Paré fantom ağrıya merkezi ağrı hafızasının yol açtığı kadar periferik faktörlerin de açabileceğini ileri sürmüştür, böylece olgu ilk kez tanımlanmıştır. 1872'de Mitchell ilk kez “Fantom Ağrı” terimini kullanmıştır. Alt ekstremité (Aglioti, Bonazzi, and Cortese 1994) ve yüz amputasyonundan (Hoffman n.d.) sonra oluşan fantom hissinin varlığı yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ramachandran'a göre hayalet uzuv sendromu ve fantom ağrı iç organlarda dahi oluşabilen bir durumdur (V. S. Ramachandran and Hirstein 1998). Fantom ağrısı, bir uzvunu kaybetmiş, iç organları çıkarılmış ya da omurilikleri tamamen kesilmiş insanlarda görülen yaşam kalitesi üzerindeki etkisi caydırıcı olan ve amputelerin %80'inde karşılaşılan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve amputasyon sonrası hissedilen şiddetli bir ağrıdır (Sherman 1997). Çoğu ampute hayali uzuv hissi, hayali uzuv ağrısı veya dirençli kalan uzuv (stump) ağrısını yaşar fakat fantom uzuv fenomeni her hasta için standart değildir. Bu durum her hastada rastgele ya da uyarılmış duyular, ağrı veya farkındalığın bir kombinasyonu ile ortaya çıkar. Hunter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya üst ekstremité amputasyonu

geçiren 12 kişi katılmıştır ve bir denek dışında tümü hayali his ve/veya hayali ağrı bildirmiştir. Kalan bir denek ise yalnızca direçli kalan uzuv (stump) ağrısı bildirmiştir (Hunter, Katz, and Davis 2005).

Amputasyon sonrası motor yollarda oluşan yeniden yapılanmayı değerlendirmek için tek taraflı üst ekstremité amputasyonu olan 7 hasta, doğuştan eli olmayan 1 hasta ve 10 sağlıklı bireyin transkranial manyetik stimüslasyonla uyarılmasının ampute uzuvda fantom hareket hissine yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (Cohen et al. 1991). Algılanan hareket genliğiyle uygulanan uyarım yoğunluğu pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Hastanın istemli olarak üretemediği fantom uzuv hareketleri TMS ile tetiklenmiş, bu durumda hareket temsil kaybının olmadığı, yeniden düzenlenmiş motor alanda doğrudan erişilemese bile var olduğu bilgisine ulaşılmıştır (Mercier et al. 2006). Diğer bir çalışmada, ağrısız fantom hisler yaşayan ampute grubunun fantom duyular uyandırabilecek vücut bölgeleri ile sağlıklı kontrol grubunun homolog vücut bölgeleri uyarılmış ve MRG verileri kaydedilmiştir. Uyarılmış fantom duyular ile ilgili aktivasyonlar somatosensöriyel korteks ve intraparietal sulkusta bilateral olarak bulunmuş, sonuç olarak ise fantom duyular ile somatosensöriyel korteksin ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Andoh et al. 2017).

Nöropatik ağrı sınıfında tanımlanan ve oldukça çalışma yapılan, hem insan hemde hayvan çalışmalarında görüldüğü üzere fantom ağrı, vücudun bir bölümünün amputasyonu ya da denervasyonu sonucu oluşan ağrıyı ifade eder (Herta Flor, Nikolajsen, and Jensen 2006). Ağrı sebebi olarak kesin olarak bilinmese de bireylerin fantom ağrı çektiği andaki MRG ve PET taramalarında ampute uzva bağlı beyin bölgesinde bir aktivasyon gözlenmiştir. Bir diğer yaklaşımda ise bahsedilen ağrı; amputasyon sonrasında beyin ağrıyan bölgeden sinyal alamamaya başlar ve bağlantının kopma durumuna kendini uyarlamaya çalışır. Bu durum beynin vücutta bir şeylerin yolunda olmadığını anlatmasının en basit yöntemi olarak tanımlanır. Kaybedilmiş uzuvdan alınan bir duyu olmamasına rağmen talamus, kaybedilen uzuv ya da organ varmış gibi o bölgeden somatosensöriyel kortekse sinir uyarımı yollamaya devam ederken, somatosensöriyel korteks sadece beyin içi iletimden meydana gelen bu sinir uyarımını ampute olan uzuvdan geliyor gibi algıladığı için beyin olmayan uzvu varmış gibi hissetmeye devam eder (Chahine and Kanazi 2007; Crawford 2013; RAJA 2005). Fantom ağrı, hava değişimi, basınç gibi fiziksel faktörler veya duygusal stres gibi psikolojik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Ağrı sıklıkla yanıcı ve kramp şeklinde tanımlansa da kaşıntılı, titreyen, yırtılan, kramp, karıncalanma şeklinde de tanımlanmaktadır. Ağrının hissedilme vakitleri bireysel olarak değişir yani bazı vakalarda ağrı devamlı olarak var iken, bazı vakalarda gün boyunca farklı alevlenme dönemlerinde, rastgele zaman aralıklarında daha sık veya aralıklı olarak oluşabilmektedir. Bir uzvunu kaybetmiş çoğu insan artık olmayan bir his, ağrı hatta hissettiği hayalet bir uzuv ile yaşamaya devam etmektedir (V. S. Ramachandran and Hirstein 1998). Bazı insanlarda ise bu durumun gerçekleşmediği, uzva ait duygusal hissin kaybolduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Amputelerin bahsedilen şiddetli ağrı ile baş etmeleri, yaşamaları oldukça zor olsa da çoğu ampute protezlerin işlevsel olarak kullanılmasındaki performansı arttırdığı için fantom histen rahatsız olmadıklarını belirtmişlerdir.

Amputasyon öncesi bireyin hissettiği ağrı, uzuv artık olmamasına rağmen beyni uyum sağlamaya zorlayacağı için bu durum amputasyon sonrası hissedilen ağrıyı arttıran çok önemli bir faktördür. Fantom ağrının neden oluştuğu, nasıl tedavi edilmesi gerektiği

ile ilgili çeşitli teoriler ve yaklaşımlar olmasına rağmen tedavi seçenekleri sınırlıdır. Ramachandran'a göre örneğin kazada paralize olan kola beyin "hareket et" emrini göndermesine rağmen beyin koldan görsel olarak bildirim alamadığı, kolun hareket etmediği iletişim beyin için öğrenilen paralizasyon yaratmaktadır. Amputasyon sonrasında ise beyin ve kol arasındaki bu iletişim devam ettiğinden dolayı ağrı hissedilmektedir. Ramachandran, eğer beyne öğrenilmiş paralizasyon unutturulursa yani yeniden koşullanırsa ağrı hissi kaybolur hipotezini öne sürmüştür. Bu hipotezde oluşturduğu ayna keşfi ile görsel geribildirim sayesinde beyne paralizasyonun olmadığı yansımadan dolayı ampute edilen uzvun hareket ettiği sinyallerini gönderdiği gözlemlenmiştir (Vilayanur S. Ramachandran, Brang, and McGeoch 2010).

Vaskülarize Kompozit Allotransplantasyon (Vascularized Composite Allotransplantation, VCA) veya Kompozit Doku Allotransplantasyon (Composite Tissue Allotransplantation, CTA) karın duvarı, el, kol, yüz ve sinir gibi çeşitli dokulardan oluşan nakilleri ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Geniş kapsamlı kurumsal alt yapı ve disiplinli bir takım çalışması gerektiren VCA, solid organ nakline göre yeni ve deneysel bir çalışma olmasının yanında kendi dokuları ile onarımın mümkün olmadığı hastalarda uzuv kaybı sonrasında tercih edilen bir seçenektir. Hayvan uzuv allogreftlerinin uzun vadeli hayatta kalması insanlarda el transplantasyonunun uygulanabilir olduğunu düşündürmüştür. 1998 yılında 41 yaşında beyin ölümü gerçekleşmiş bir adamın sağ ön kolun distalini ve elini, sağ ön kolun 1/3'lük kısmında amputasyon geçirmiş 48 yaşında bir adama nakledilmesiyle ilk kol nakli gerçekleştirilmiştir (Dubernard et al. 1999).

Yüz nakli, kişinin yüzünün bir kısmının ya da tamamının bir donörden alınan doku kullanılarak değiştirilmesi işlemidir. VCA, yüz derisi, burun yapısı, burun, dudaklar, ifade için kullanılan mimik kasları, duyu sağlayan sinirler, yüzü destekleyen kemiklerin naklini içerir. Yüz deformitelerinin yeniden yapılandırılabilmesi için çoklu rekonstrüktif prosedürler oldukça yaygın olmakla birlikte tatmin edici sonuçlar vermediği durumlar için yüz allogreft transplantasyonu daha iyi sonuçlar veren yenilikçi, uygulanabilir bir alternatiftir (Siemionow et al. 2009). Yüzdeki yayılmış yumuşak doku defekterinin yeniden yapılandırılması zordur, otolog doku transferlerinin kötü estetik ve fonksiyonel sonuçlara yol açmasının üzerine rekonstrüktif cerrahide kompozit doku naklinin daha başarılı olacağı düşünülüp beyni ölmüş bir kadının orta ve alt yüzünü, distal burun, dudaklar, çene ve yanakların yakın bölümleri ampute edilmiş 38 yaşındaki bir kadına nakledilmesiyle 2005 yılında Fransa'da ilk parçalı yüz nakli gerçekleştirilmiştir (Devauchelle et al. 2006). 2010 yılında İspanya'da ilk tam yüz nakli gerçekleştirilmiştir (Barret et al. 2011). Türkiye'deki ilk tam yüz nakli: 21 Ocak 2012 Türk cerrah Ömer Özkan ve ekibi tarafından Antalya Akdeniz Üniversitesinde başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir. 19 Yaşındaki Uğur Acar, bebekken bir ev yangınında ağır şekilde yaralanmış, donör ise 39 yaşında hayatını kaybeden Ahmet Kaya olmuştur (Özkan et al. 2018). Gerçekleştirilen toplam başarılı yüz nakil sayısına göre Türkiye, Fransa, ABD ve İspanya önde gelen ülkeler olarak kabul edilmektedir (Rifkin et al. 2018).

Hastalar nakil sonrasında yoğun bir rehabilitasyon sürecine hazır olmalı ve bu konu hakkında eğitilmelidirler. Bu durum nakil sonrası fonksiyonel sonucun iyileştirilmesi için oldukça önemlidir. İlaçlarını kullanan ve kendini rehabilitasyon süreçlerine adanmış hastalar uzvun fonksiyonelliğinin kazanılmasında önemli bir başarı

sağlamışlardır. Hayalet uzuv, fantom ağrı terimlerinin açıklaması bir sonraki bölümde yer verilen nöroplastisiteye dayanır ve aralarındaki ilişki oldukça karmaşıktır.

### 2.3. Beyin Plastisitesi

1793'te Michele Vincenzo Malacarne, hayvan çiftlerinden bir tanesini yıllar boyunca eğitmiştir ve daha sonra hayvan çiftlerinin ikisinin de beyinciklerini incelediğinde eğitilen hayvan beyinciğinin daha büyük olduğunu görmüştür. Fakat bulguları zamanla unutulmuştur (Mateos-Aparicio and Rodríguez-Moreno 2019). 1890'da William James tarafından beyin işlevi yetişkinlik boyunca sabit değildir fikri öne sürülmüş fakat bu fikir de pek önemsenmemiştir. 1890'da William James tarafından "plastisite", Jerzy Konorski tarafından ise "nöral plastisite" terimlerinin ilk kez kullanıldığı düşünülmektedir. Bunun gibi yapılan birçok çalışmaya rağmen nöroplastisite kavramını çok uzun bir dönem kabul etmemişlerdir. Nöroplastisitesinin öncülerinden olan sinirbilimci M. Merzenich (Paul, Goodman, and Merzenich 1972), beyin egzersizlerinin şizofreni gibi hastalıkların tedavilerinde oldukça etkili olduğunu, plastisitenin ömür boyu insanlar ile olduğunu, bilişsel işlevlere ait gelişmelerin yetişkinlerde de etkili olduğuna dair öngörülerde bulunmuştur. Merzenich'in yaptığı çıkarımlar David Hubel'in (HUBEL and WIESEL 1964), yavru kedilerin bir gözünü kapatıp kortikal beyin haritalarını kaydetmesi deneyinden etkilenmiştir. Çalışma sonucunda ise beynin kapalı gözden sorumlu kısmının işlevsiz kalmadığı açık olan gözden gelen görsel verileri işlediği gözlemlenmiştir. Merzenich'in Clinton Woosley ile yaptığı maymunların beyinlerinde bir siniri kesmeden ve tekrar uçlarını birleştirmeden önce ve sonraki durumlarının beynin el ile ilgili olan incelediği çalışmada, deney sonrasında karmaşık olarak beklenen el haritasının neredeyse normal olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışma ile, "beyin anormal bir müdahaleden sonra bile kendini tekrar düzenliyor, normalleştiriyorsa beyin plastiktir" sonucuna ulaşılmıştır. Merzenich 2016 yılında beynin işlevsel olarak yeniden yapılandırılmasına izin veren mekanizmaları keşfinden ötürü Kavli ödülünü almıştır. Sonuç olarak değişen duyuusal kullanım, merkezi ve periferik yaralanmalar sonucunda beynin bağlantılarını düzenleme, yeni bağlantılar kurma yeteneğine beyin plastisitesi denmektedir (Darian-Smith 2008; Xerri 2012).

Eskiden sinirbilimciler tarafından beynin statik bir organ olduğuna, bebeklik döneminde kurulan bağlantıların değişmeyeceğine, yetişkin beyninde sinirsel bağlantıların yeniden oluşamayacağına inanılıyordu (Kandel et al. 2000). 20. yüzyılın ikinci yarısında yapılan çalışmalar ile her ne kadar çocuk beyni yetişkin beynine göre daha plastik olsa da öğrenme, hafıza beyin sadece bebeklik döneminde değil yetişkinlik döneminde de birçok yönden değişebilir sonucuna varılmıştır. Son çalışmalara göre ise sadece erken deneyimler değil yetişkin beyinlerin de birincil somatosensöriyel korteks gibi alanlarında önemli plastik değişimlerin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Herta Flor 2003). Yani yetişkin beyninde de sabit nöronal bir bağlantı yoktur. Kullanıma ve yaralanmaya bağlı plastisite erken dönemlerin aksine genellikle yetişkin dönemde ortaya çıkmaktadır (Harding-Forrester and Feldman 2018). Zihinde oluşan yeni anılar, öğrenilen yeni bilgiler, beceriler; beyin ile sinir sisteminin sert ve değişime kapalı bir yapı değil aksine değişime açık bir yapı olmasının kanıtıdır. Nöroplastisite, bir diğer yaklaşımla sinir sisteminin edinilen deneyimlere göre değişime uğramasıdır. Örneğin, kortikal el temsilleri incelendiğinde eğitilmiş el ile eğitilmemiş el temsilleri arasında farklılıklar bulunmaktadır (Recanzone et al. 1992). Yetişkin hayvanlarda yapılan deneylerde ise kortikal temsillerin dinamik oldukları ve deneyimle sürekli olarak değişebildikleri

sonucuna varılmıştır (Buonomano and Merzenich 1998). Aynı zamanda vücutta her nokta beyinde belirli bir bölgeyi temsil eder ve beyin bir başka bölgenin fonksiyonunu üstlenebilecek birçok nöral bağlantıya sahiptir. Beyin hasarları, fonksiyonel kayıplar, yaralanmalar, gelişim sürecinde oluşan hatalar sebebiyle beyin bağlantı yolunu değiştirerek hasarları düzeltebilmektedir.

Nörolojik yaralanmalar, nöronal ve sinaptik yapılarda hasara yol açar ve nöroplastik değişiklikleri tetikler (Sasmita, Kuruvilla, and Ling 2018). 30 yıl önce primatlarda duyuusal ve motor haritalarının eğitim ve uyarılma dışında yaralanma sonucu olarak da değişebileceği ve bu durumun yetişkin beyinleri için de geçerli olabildiği ilk kez öne sürülmüştür (Jenkins et al. 1990; J. H. Kaas et al. 1990; M. M. Merzenich et al. 1983; Rajan et al. 1993). Özetle, nöroplastisite; filogenetik, ontojenik, fizyolojik öğrenme sırasında ve beyin hasarlarından sonra beyindeki sinir ağlarının, bağlantılarını adaptif şekilde optimize etmek amacıyla nörosinaptik organizasyonun yeniden yapılanmasına izin veren sürekli bir işlemdir (Duffau 2016).

Beynin yaralanmaya (M. M. Merzenich et al. 1983; M M Merzenich et al. 1983) ve duyuusal kullanımdaki değişikliklere (Jenkins et al. 1990) yanıt olarak güçlü bir harita esnekliği sunması da oldukça önemli bir özelliktir. Primatların somatosensöriyel korteksinde de vücut yüzeyinin eksiksiz somatotopik haritası mevcuttur. Merzenich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yetişkin bir primatin orta parmağının kesilmesinin ardından iki ay içerisinde somatosensöriyel kortekste ampute edilen uzvu temsil eden bölgenin bitişindeki alanın, ampute bölgeye uygulanan uyarılara yanıt vermeye başladığı gözlenmiştir (Michael M. Merzenich et al. 1984). Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bir maymunun 1.5 saat boyunca bir parmağını sürekli kullanmasının ardından üç ay sonra kullanılan parmağı temsil eden korteks alanının bitişindeki alanların bu bölgeye doğru genişlediği gözlemlenmiştir (Jenkins et al. 1990).

Beyinde meydana gelen bir duyu kaybının kalan diğer duyuların performans şekillenmesi, duyuusal kayıp sonrası eksikliği telafi etmek adına diğer duyuusal sistemleri güçlendirmek amacıyla nöral ağın yeniden düzenlenmesi, en uygun şekle getirilmesi ise çapraz modal plastisite olarak adlandırılmaktadır. Güçlenme, duyuusal girdi alamayan beyin bölgeleri ile oluşturulan yeni bağlantılardır yani beyin duyu kaybına, geriye kalan duyuların performanslarını arttırarak tepki vermektedir. Nematod (iplik kurdu) türünden Caenorhabditis Elegans'ın model organizma olarak kullanıldığı araştırma ile dokunma duyusundaki kaybın koku alma duyusunu kuvvetlendirdiği sonucuna varılmıştır (Rabinowitch et al. 2016). Başka bir çalışmada (Loss of Sight and Enhanced Hearing: A Neural Picture 2005) ise insanlarda görme duyu kaybının özellikle duyma gibi diğer duyuları kuvvetlendirdiği kanısına varılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde beyinde meydana gelen bir duyu kaybının başka bir duyuyu şekillendirdiği söylenebilmektedir. Fakat beyin yapısı sonsuz elastik değildir. Vücudumuzdaki her noktanın beyinde belirli bölgelerce temsil edilmesinin yanında beyindeki işlevsel olarak ayrılmış bölgeler bazı görevlerle yükümlüdür. Örneğin; beyinde, sağ kol ile algıladığımız hisler ve sağ kolu hareket ettirmeyi sağlayan işlevsel olarak ayrılmış bölgeler vardır. Motor fonksiyonla ilişkili bölgenin hasar görmesi sonucunda, sağ koldan gelen duyular işlenebilmekte fakat sağ kol hareket ettirilememektedir. Bu durum beyinde farklı bir bölgenin motor fonksiyonla ilişkili görevi üstlenmediği anlamına gelmektedir. Beynin bahsedilen tüm bu yetenekleri sayesinde; beyin hasarları iyileşme göstermekte, bebeklikten yetişkinliğe kadar gelişmektedir.

Araştırmacılar, ayrıca nöroplastisiteyi yapısal ve işlevsel olmak üzere iki grupta incelemiştir (Zilles 1992). İşlevsel plastisite, beynin fonksiyonel özelliklerini değiştirme, uyarılma, düzenleme yeteneği olarak ifade edilirken yapısal plastisite ise beynin nöronal bağlantılarını sürekli olarak yenileme, değiştirme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Sinirbilim alanında, üzerinde daha fazla araştırma yapılan yapısal plastisite ile yapısal değişiklikleri incelemek için kullanılan MRG, BT gibi cihazlar sayesinde iç ve dış uyaranlara karşı beynin yeniden yapılanması incelenmektedir (Mateos-Aparicio and Rodríguez-Moreno 2019).

Hem bilim insanları hem de klinisyenler için önemli bir soru periferik sinir veya deri reseptörü hasar gördükten veya farklı bir şekilde inaktive edildikten sonra daha önce üzerinde çalışılıp belirlenen somatosensöriyel korteksin somatotopik olarak organize edilmiş halleri üzerinde nasıl değişimler olacağıdır (Michael M. Merzenich et al. 1981). Mantıksal beklenti, herhangi bir vücut bölümü ve oradan gelen verilen çıkarıldığında bu bölgelere ait somatotopik haritalarının somatik uyarılara yanıt vermemesidir. Ancak bazı araştırmacılar subkortikal somatosensöri yapılarında yeniden yapılanma olduğuna dair araştırma sonuçlarını bildirmişlerdir. 2009'da Lorimer Moseley ve Peter Brugger (Lorimer Moseley and Brugger n.d.), kol ampute vakalarında bireylerin hayalet uzuvlarını imkansız yapılandırmalara dönüştürme amacıyla bir deney tasarlamış, buna bağlı vakalara görüntüler göstermiştir. Yedi bireyden dört tanesi imkansız olarak görünen hareketleri başarıyla gerçekleştirmiştir. Deney sonucunda beynin hayali uzuvların nöral temsillerini değiştirdiği, geri bildirim olmamasına rağmen motor hareketleri gerçekleştirebildiği gözlemlenmiştir. Bu deney aslında beynin kendini yeniden yapılandığı, değiştirdiğine dair önemli bir dayanaktır.

Amputasyona bağlı denervasyonun sensorimotor kortekste kortikal yeniden yapılanmaya neden olduğu yapılan çalışmalarca bilinmektedir. Üst kol amputasyonu olan bireylerden oluşan grup ve ampute olmayan kontrol grubuna sağ ve sol elleriyle işaret yapılması üzerine oluşturulan deney tasarımı sonucunda ampute ve kontrol grubu arasında benzerliğin oldukça yüksek olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Yapılan hareketler ampute kişilerin birincil duyuşal kortekste somatosensöriyel geribildirim olmamasına ve kontrollerden daha düşük olmasına rağmen başarılı bir şekilde çözülmüştür. Amputasyona bağlı denervasyon, sensorimotor kortekste kortikal yeniden yapılanmaya neden olduğu bilinse de el hareketine ait temsiller sensorimotor alanda korunmaya devam etmiştir (Bruurmijn et al. 2017). Amputasyon sonrası oluşan kortikal topografideki bu değişiklikler, beynin yeniden yapılanmasıyla ilgili kanıt oluşturmaktadır (V. S. Ramachandran and Hirstein 1998). Vücutta başlayan periferik yaralanmalar, vücudun serebral kortikal haritalarından fonksiyonel değişikliklere sebep olabilecek duyuşal bozukluklara neden olurken periferik duyu nöronlarından somatosensöri kortekse kadar beynin yeniden yapılanmasına neden olmaktadır (Wall, Xu, and Wang 2002). Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda tek bir parmağın kesilmesi (Michael M. Merzenich et al. 1984), sinir deafferantasyonu (Michael M. Merzenich and Jenkins 1993), ya da tüm kolun amputasyonunun ardından haritalarda kapsamlı değişiklikler olduğu, yoksun bölgelerin komşu bölgeleri harekete geçiren uyarılara karşı duyarlı oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

El, beynin somatosensöriyel ve motor korteksinde geniş alanlarda temsil edilmektedir. Beyin duyuşal girdilerdeki değişikliklere göre kendini sürekli olarak yeniden şekillendiren, yapılandıran karmaşık bir sinir ağıdır. Sinaptik yeniden yapılanma değişiklikleri el aktivitesi veya dokunma deneyimindeki aktiviteye bağlı olabileceği gibi

sinir hasarı ve amputasyona bağlı deaferentasyon sonucu da olabilmektedir (Lundborg 2000a). Kol amputasyonu sonrası incelenen hastanın fMRI verileri üzerinde de, primatlar dahil hayvanlar üzerinde tanımlanan ani plastisite değişimlerinin gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır (Borsook et al. 1998). Kortikal haritada kaybedilen uzva ait bölgenin çevresinde oluşan aktivasyon, kaybedilen uzva ait bölge tarafından yanlış yorumlanmaktadır. Daha sonra duyuusal harita organizasyonundaki bahsedilen değişiklikler fantom uzuv ağrısıyla ilişkilendirilmiştir (Makin and Flor 2020). 1990’da Ramachandran, hayalet uzvun kortikal reorganizasyon sonucu oluştuğunu belirtmiştir (V. S. Ramachandran and Hirstein 1998). 1995’te Herta Flor ve arkadaşları kortikal reorganizasyonun sadece fantom ağrısı hisseden vakalarda olduğunu öne sürmüştür (H. Flor et al. 1995). Kol amputasyonuna bağlı olarak birincil somatosensöriyel korteks, eksik eli temsil eden bölge girdilerden mahrum kalmakta ve kortekste ki vücut haritası değişmektedir. Bu araştırmada, insanlarda yapılan son nörogörüntüleme çalışmalarına dayanarak birincil somatosensöriyel kortekste ki harita değişiklikleri ve bu değişikliklerin fantom uzuv ağrısı ile ilişkisi incelenmiştir (Makin and Flor 2020). Yapılan çalışmalarda ki, fantom his yaşayan amputelerin somatosensöriyel kortekste ki somatotopik haritalarının referanslarla karşılaştırıldığında farklılıklar meydana geldiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu alanda yapılan çoğu çalışmada; beyinde kortikal reorganizasyon “beyinde yeniden yapılanma” oluşan durumlarda, ağrının daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Haritaların yeniden düzenlenmesinin, tamamen yeni anatomik bağlantılara değil, normalde kullanılmayan sinapsların iki taraflı inhibisyonuna dayandığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgu beyin dinamik doğasını daha da vurgulamıştır (Vilayanur S. Ramachandran, Brang, and McGeoch 2010). İnsanlarda oluşan amputasyondan kısa süre sonra duyuusal yolların yeniden düzenlenmesinin, potansiyel olarak yeni anatomik bağlantıların oluşturulmasından ziyade önceden var olan fakat kullanılmayan bağlantıların kullanılmaya başlamasından kaynaklandığını göstermektedir (Borsook et al. 1998; Calford 1991; Michael M. Merzenich et al. 1984). Bağlantı değişimi, sinaptik seviyede küçük değişikliklere dayanmakta ve temel devrede ki değişiklikleri içermemektedir. Yetişkin primatlarda üst ekstremitenin uzun süreli deaferentasyonu sonucunda o bölgeye karşılık gelen kortikal alanların yüze uygulanan uyaranlara karşı duyarlı olduğuna ve yönlendirilmiş duylara ait somatotropik temsillere ulaşılmıştır (V. S. Ramachandran, Stewart, and Rogers-Ramachandran 1992). Sağ elinde karpal tünel sendromu olan bir hastanın sağ kolu kesilmiş ve hayalet uzuv sendromu yaşamıştır. Yüzün sağ tarafına uygulanan uyaranlar fantom hisler uyandırmıştır (Halligan et al. 1993). İlk çalışmanın ardından 1 yıl sonra alınan kayıtlarda referans haritalamanın topografyasının çok fazla düzensiz dağılmış olduğu ve yüzün sol kısımlarını uyarmasıyla da aynı şekilde düzensiz ilişkili hisler gözlenmiştir (Halligan, Marshall, and Wade 1994).

Kaza sonrası ya da rehabilitasyon sürecinden sonra hasan gören bölgeyi temsil eden beyin alanlarının yanındaki alanların işlevlerini de üstlenmeye başlaması beyin plastik, şekillenebilir halinin sonucudur. Yapılan bir çalışmada ise primatlar, baykuş ve sincap maymunlarında medyan sinirinin kesilip daha sonra tekrar bağlanmasından sonra bu bölgeleri temsil eden kortikal alanların çevresindeki alanlar tarafından işgal edildiği, yeni ve genişletilmiş temsilleri oluşturduğu bildirilmiştir. (M. M. Merzenich et al. 1983) Normal yetişkin sıçanlar ile ön ayağı çıkarılan (ameliyatla alınan) sıçanların serebral

neokorteksi elektriksel uyarı verilerek haritalandırılmış, serebral motor korteks üzerindeki kortikal motor temsilleri karşılaştırılmış, motor korteks ve kalan kaslar arasında değişen bir ilişki gözlemlenmiştir. Ön ayağı temsil eden alanın uyarılmasıyla ön ayak harekete geçerken, ön ayağı çıkarılan hayvanlarda aynı uyaran omuz ve gövde kaslarını harekete geçirmiştir. Aynı zamanda sağlam vücut parçalarına ait kortikal temsil alanları genişlemiştir. Elde edilen veriler ile gelişim sırasında motor kortekste temsil haritalarının değişebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Donoghue and Sanes 1987).

Ampute edilen bölgeyi temsil eden alanlara uzak bölgeler amputasyondan aylar sonra bile yeniden organize olmamış yani çevre bölgelerden gelen girdiler tarafından işgal edilmemiştir (Michael M. Merzenich et al. 1984). Üzerinde deney yapılarak çalışılan tüm maymunlarda ampute edilmiş uzva ait temsil bölgeleri komşu bölgeler tarafından işgal edilmeye dolayısıyla komşu bölgeler genişlemeye başlamıştır. Bir çalışmada kortikal haritaların genel temel özelliklerini koruduğunu ayrıca yetişkinlerde deneyime bağlı olarak haritaların değişebileceği öne sürülmüştür (Michael M. Merzenich et al. 1984).

Amputasyonun ardından duyu harita değiştiği ve somatosensöriyel korteksin haritasında el ve yüz temsil alanlarının yan yana olduğu yapılan çalışmalarca belirtilmiştir. Kolun amputasyonunun ardından beyinde yüzü temsil edilen bölgeler tarafından orijinal el alanı ele geçirilmektedir. Böylece ampute bireyin yüzüne dokunmak aslında hayalet uzvunda hisler oluşturmaktadır. Yüzden hayali ele gönderilen duyu yönlendirmeler kararlı ve topografik olarak organize şekilde gerçekleşmektedir (Vilayanur S. Ramachandran, Brang, and McGeoch 2010). Daha önce yapılan çalışmalarda birden fazla parmak kesildiğinde dahi 1 mm'den daha fazla korteks işgalinin olmadığı hatta 1 mm, yetişkin hayvanlarda duyu uyaranlara bağlı alanların yeniden yapılanmasının üst sınırı olarak kabul edilmiştir (Calford 1991; M M Merzenich et al. 1987; Michael M. Merzenich et al. 1984). Bunun ardından Pons ve arkadaşları bu görüşün yanlış olabileceği fikrini öne sürmüştür. Yetişkin primatlar üzerinde yaptıkları çalışmada; üst ekstremitenin yaklaşık 12 yıl kadar uzun süreli duyu deafferantasyonundan sonra ampute elin temsil edildiği korteks alanlarının yüz bölgesini temsil edilen alanlarca işgal edildiği, kortikal el bölgesinin yüze uygulanan uyaranlara yanıt vermeye başladığını, ağzın ve yanakların altındaki bir alanın ampute olan el ve kol bölgesini aktive ettiği bildirilmiştir. Böylece genişlemenin 1 cm'den daha fazla olduğunu kanıtlamışlardır (Pons et al. 1991). Sağ elinde karpal tünel sendromu olan bir hastanın sağ kolu kesilmiş ve hayalet uzuv sendromu yaşanmıştır. Yüzün sağ tarafına uygulanan uyaranlar fantom hisler uyandırmış ve sonraki yıllarda tekrar alınan kayıtlarda referans haritalamanın topografyasının düzensizleştiği görülmüştür (Halligan, Marshall, and Wade 1994).

Yetişkin makaklarda üst ekstremitate deafferantasyonundan sonra kortikal somatosensöriyel topografinin yüz uyaranlarına ait temsil alanlarının el alanına doğru genişleyerek yeniden yapılandığı gözlenmiştir. Deneye katılan 4 normal kontrol, 2 üst kol ampute bireyinin somatosensöriyel homonkulusleri ayrıntılı incelenmiştir. Sonuçta ise yüz temsillerinin el ve parmak alanlarına izinsiz girdiği, işgal ettiği gözlemlenmiştir. Edinilen bulgular, yetişkin insanlarda plastisitenin ilk kanıtını sağlamakla birlikte amputasyon sonrası oluşan algısal değişikliklere ışık tutmaktadır (T. T. Yang et al. 1994). Yapılan bir çalışma ise üst ekstremitate amputelerinde yüz bölgesine ait somatosensöriyel temsillerin, amputasyondan dolayı sinir bulunmayan el ve parmaklara ait somatosensöriyel temsil alanına ortalama 1,5 cm kaydırdığını öne sürmüştür. Gözlenen bu değişiklikler sinir



sistemi hasarını takiben oluşan kapsamlı plastik yeniden yapılanma için kanıt oluşturmaktadır. Ancak bu durum “facial remapping” olarak adlandırılan fantom fenomeni için yeterli değildir (Elbert et al. 1994).

Periferik sinir hasarından sonra oluşan somatosensöriyel korteksin yeniden yapılanması kortikal plastisiteye bağlanmıştır. Maymunlar üzerinde yapılan deneyde yoksun el temsil alanı yüzden gelen girdilerle tekrar harekete geçmiş, aktivasyon göstermiştir (Florence and Kaas 1995). Bir çalışmada ise korteks organizasyonunda meydana gelen olası değişiklikler yüz felci geçirmiş hastalarda Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılarak araştırılmıştır. Yüz felcinin kontrolateralindeki el alanının, yüz bölgesine uzanan bir genişlemesi bulunmuş ve yeniden yapılanmanın var olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Rijntjes et al. 1997).

Çoğu çalışma sonucuna göre el amputasyonunun ardından yüz bölgesinin uyarılmasına el kortikal bölgesi yanıt vermektedir. Nakledilen el yeniden sensorimotor temsilini kazandıkça amputasyondan kaynaklı yeniden eşleşme, transplantasyondan sonra sona ermektedir. (Farnè et al. 2002). Hem aktif olarak (Foell et al. 2014; Makin et al. 2015; Raffin et al. 2016), hemde pasif olarak (Elbert et al. 1994; Makin et al. 2015) kol amputelerinde alt yüzün uyarılmasını inceleyen çalışmalar sonucunda, dudağa ait temsil bölgesinin zıt hemisfere göre yoksun bölgede medial olarak kaymış olduğu bulunmuştur. Kayma boyutunun fantom uzuv ağrısının yoğunluğu ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (H. Flor et al. 1995; Karl et al. 2001a). Daha fazla fantom uzuv ağrısı yaşayan kol ampute kişilerinin alt yüz temsillerinin eksik el korteksine doğru daha fazla kayma gösterdiği bulunmuştur (H. Flor et al. 1995). Birincil somatosensöriyel korteksin yeniden yapılanması ve fantom uzuv ağrısı arasındaki pozitif ilişki benzer çalışmalar ile desteklenmiştir (Diers et al. 2010; Mi Lotze et al. 1999).

Yedi kol amputasyonlu bireyden alınan fMRG verileri üzerinden fantom uzuvda kortikal istila, invazyon miktarı ile ağrı uyandıran duyu miktarı arasında güçlü bir korelasyon ortaya çıkardığı sonucuna ulaşılmıştır (Stefan Knecht et al. 1998). Fantom uzuv ağrısı bir ekstremité kaybının çok sık görülen bir sonucu olmakla birlikte hakkında araştırmalar yapılan bir alandır. Non-invaziv nöromanyetik görüntüleme teknikleri kullanılarak insanlarda kol amputasyonu sonrası yapılan çalışmada kortikal yeniden yapılanma miktarı ile fantom uzuv ağrısının büyüklüğü arasında çok güçlü pozitif bir ilişki olduğu ve fantom uzuv ağrısının birincil somatosensöriyel kortekste plastik değişiklikler ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (H. Flor et al. 1995). Flor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doğuştan üst ekstremité eksikliği olan 5 kişi ve travmatik ampute olan 9 kişiden alınan veriler ile fantom uzuv fenomeni ve kortikal yeniden yapılanma arasındaki ilişki incelenmiştir. Fantom uzuv ağrısı olmayan travmatik amputelerde birincil somatosensöriyel korteksleri minimal düzeyde yeniden yapılanırken, ağrısı olan amputeler oldukça fazla yeniden yapılanma göstermiştir. Doğuştan amputelerde fantom uzuv ağrısı veya ağrılı olmayan fantom uzuv hissinin olmadığı ve uyarıma bağlı duyunun fantom uzuvlara yönlendirmenin oluşmadığı gözlenmiştir. Aynı zamanda fantom uzuv ağrısı kortikal yeniden yapılanma ile pozitif ilişki gösterirken, ağrılı olmayan fantom uzuv fenomeni ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Herta Flor et al. 1998). Fantom uzuv ağrısında kortikal yeniden yapılanma ve ağrı miktarı birbiriyle ilişkilidir (Herta Flor 2003). Bu çalışmayla da motor ve somatosensöriyel kortekste ağzın el alanına kayma büyüklüğünün fantom

uzuv ağrısı ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmış, plastisitenin fantom ağrı ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Karl et al. 2001b).

Üst ekstremité amputasyonu geçiren 14 kişiden oluşan hasta grubu ve 7 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu için fMRG kullanılarak el, dudak hareketleri yaparken ve ampute olan sol kolda hayali hareketlerin yapılması sırasında kortikal organizasyon araştırılmıştır. Fantom uzuv ağrısı olan hastaların dudak hareketi yaptığı sıradaki dudak temsiline ampute edilmiş birincil motor korteks ve somatosensöriyel kortekste el alanlarına kayma gösterdiği, dudak temsiline yer değiştirmesinin fantom uzuv ağrısı ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Sağlam el hareketi ampute ve kontrol grubunda benzer aktivasyon göstermiştir. Fantom kolu hareket ettirmenin hayal gücü sırasında ampute grubu, kontrol grubuna göre birincil motor ve somatosensöriyel kortekste daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Fantom uzuv ağrısı olan bireylerde fantom elin hayali hareketi komşu yüz bölgesini harekete geçirmiş ve bu yeniden yapılanma değişikliğinin fantom uzuv ağrısının sinirsel bağlantısı olabileceği sonucunu düşündürmüştür (Martin Lotze et al. 2001).

Kişinin iyi gelişmiş üst ekstremité duyuşal işlevlerini tamamen kaybetmesine yol açan ve hassas hareketlerini gerçekleştiremeyecek duruma getiren travmatik el amputasyonu oldukça zor bir durumdur. Benzer şekilde sosyal, psikolojik önem taşıyan, ifade ve iletişim organı olarak tanımlanan yüz amputasyonu oldukça hassas bir süreçtir. Transplantasyon alanındaki son gelişmeler ile ciddi hasar almış, deforme olmuş, fonksiyonel olarak bozulmuş hastalara kompozit doku allogreftleri alma imkanı sağlanmaktadır. Bu işlem sonucunda plastisiteye bağlı kortikal değişiklikler hakkındaki çalışmalar ilgi çekici halde halen devam etmektedir (Vargas and Sirigu 2011). Önceki çalışmalar yetişkin memelilerin birincil somatosensöriyel korteksinin periferik sinir transeksiyonuna tepki olarak yeniden yapılanmasına dair sonuçlara ulaşmıştır. Bu çalışmada ise hem sinir kaybı hem de sinir rejenerasyonunun onarımı sonunda kortikal organizasyonda değişiklikler olduğuna yönelik çıkarımlarda bulunmuşlardır (Frey et al. 2008b). Scott ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 35 yıl sonra sağ el nakli yapılan hasta üzerinden alınan veriler ile nakledilen el temsiline, amputasyon öncesi birincil somatosensöriyel kortekste el bölgesi temsili ile eşleştiğine dair ilk kanıt oluşturmuştur. Sağlıklı kontrollerden alınan veriler ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda birincil somatosensöriyel kortekste ayırt edilmez yanıtlar oluştuğu sonucuna ulaşılmış ve el temsili içerisinde yüz temsillerine ait herhangi bir veri bulunamamıştır (Frey et al. 2008a). Diğer bir çalışmada el nakli yapılmış hastanın fMRG verileri ile somatosensöriyel ve motor kortekste aktivasyonu araştırılmıştır. Hastaya ameliyat öncesi ve sonrası motor ve pasif dokunsal uyarıların oluşturduğu etki normal sağlıklı bir grup ile karşılaştırılmıştır. Nakil ameliyatından 10 gün sonra nakil olan elin uyarılmasıyla görülen aktivasyon, somatosensöriyel korteksle bağlantının hızlı kurulduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır. Ameliyattan önce kesilen elin hayali hareketi sağlam ele göre daha az yoğunlukta yanıtlar üretirken, sağ elini kullanan hastalar için normal aktivasyon modeline ameliyattan sonra ulaşılmıştır (Neugroschl et al. 2005).

Literatürdeki çalışmalarda duyuşal yoksunluktan sonra kortikal organizasyonun değiştiği sonucuna ulaşılmış ve bu durum tersine yeniden yapılanma sorusunu akıllara getirmiştir. Giroux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanın çift yönlü el transplantasyonundan önce ve sonra fMRG ile motor korteksindeki kortikal organizasyonu, yeniden yapılanma durumu incelenmiştir. El transplantasyonundan sonra

amputasyona bağlı oluşan kortikal reorganizasyonun tersine d6nduğu sonucuna ulaşılmıştır (Giraux et al. 2001).

Daha 6nceki çalışmalar periferik yaralanmalardan sonra beynin yeniden yapılanma miktarının negatif semptom ya da sonuçlarla, fantom uzuv ağrısı veya hissiyle ilişkili olabileceğini 6ne sürmektedir. Uzuv fonksiyonu eski haline getirildiğinde durum nasıl değişir sorusunun cevabı henüz bilinmemektedir. Bu soru ile ilgili çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Bu soruyu cevaplamak amacıyla sağlam ve eksik uzuv tarafından oluşturulan motor g6revlerle ilgili kortikal aktiviteyi g6zlemlemeye y6nelik yüksek yoğunluklu elektroansefalografi (EEG) aracılığıyla amputasyondan sonra oluşan plastisite azalışı doğrulanmış, reinnervasyondan sonra yeniden yapılanmanın oluştuğu sonucuna ulaşılmıştır (A. Chen et al. 2013).

Sinir lezyonları sonucu motor korteksin somatik kas sistemi ile ilişkisi ve yeniden düzenleme yeteneği incelenmiştir (Sanes, Suner, and Donoghue 1990). Travmatik amputasyondan sonra ve başarılı replantasyon işleminden sonra 10 hastada replant edilmiş bir elin kontralateralindeki motor korteksin reorganizasyon değişiklikleri ve TMS ile korteksin yanıt haritaları incelenmiştir. Replante edilen elin kaslarındaki yeniden yapılanma modelinin farklı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (R6richt et al. 2001).

Bean, derideki çizik, tahriş, iğne ya da diken batmasıyla duyumun çift referansını fark etmiştir. 6rneğin, dirsek kemiğine vurulduğunda küçük ve yüzük parmaklardan geliyormuş gibi g6rnmekte ve bacakların mesajı g6nderilmektedir. Ani güneş işığına çıkmak burnun gıdıklanmasına veya hapşırmaya, dilin altına koyulan buz ya da dondurma hissinin altında hissedilmesine sebep olabilmektedir. Çift referans olgusu uzaktaki bir b6lgeyi y6nlendirmeye neden olmaktadır. Yapılan alışma sonucunda y6nlendirme noktaları genelde vücudun aynı tarafında meydana gelmiş ve bir istisna dışında uzak bir b6lgeye y6nlendirme yapılmıştır. Bir mesajın iki yerden geliyormuş gibi yorumlanması için dürtüleri birbirlerinin yollarına çaprazlayan, belki de son derece zayıf bir ağ olduğunu varsaymak gerekmektedir. Bu fenomen çoğu kişi fark etmese de birçok insanda g6rlmektedir (Bean 1981). Normal, sağlıklı bireyler ciltlerinin küçük bir b6lgesini kaşıdıklarında genelde kaşınan b6lgeye uzak bir noktada aynı anda ek bir noktasal his “Mitempfindung” yaşamaktadırlar. Duyu sinir sistemine verilen hasarla anormal olarak tanımlanan b6lgeye g6nderilen his olan “Mitempfindung” ile tanımlanmış 4 hasta üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiş, altında yatan mekanizmalar tartışılmıştır (Schott 1988). Aynı b6lgede uyarılan farklı insanlar, kesin olarak aynı yerde sevk kaşıntısı hissetmemektedirler. Talamik olmasına rağmen fenomenin mekanizması bilinmemektedir (Evans 1976). Y6nlendirme noktalarının konumu, uyarın noktasıyla vücudun aynı tarafında meydana gelmiştir. Her bir y6nlendirme noktası uyarıcı noktaya g6re rostraldır ve her uyarıcı nokta yalnız bir y6nlendirme noktası ile ilişkilendirilmiştir. Uyarıcı noktasından y6nlendirilen noktaya giden bağlantılar günümüzde de henüz bilinmemektedir (Richter 1977). Dokunma hissinin stimlasyon b6lgesinden uzak bir b6lgeye y6nlendirilmesinin altında düzensiz sinirsel bağlantının yattığı düşünülmekte ve araştırılmaktadır (Burrack, Knoch, and Brugger 2006). Bu alanda yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylerde var olan bu durumun referans olarak oluşturulmak istenen bağlantı haritasını etkileyeceği g6z 6nne alınmalıdır.

Sinir hasarı ve yaralanmalardan sonra fonksiyonel duyarlılığın yeniden kazanılması aslında bir 6ęrenme sürecidir. İlk duyuusal eğitim programı Wynn-Parry

tarafından yayınlanmıştır. Tasarlanan duyuşal eğitim programları sinirbilimdeki ilerlemelerle birlikte kullanılmaya devam etmiştir ve eğitimlerden sonra işlevsel duyarlılığın iyileştiğı bildirilmiştir (Cheng et al. 2001; Novak, Kelly, and Mackinnon 1992; Wynn Parry and Salter 1976). EEG ile yapılan alt ekstremite çalışmasında da kortikal yeniden yapılanmaya rastlanmıştır (Guðnason et al. 2016). Somatosensöriyel haritalar, zamanla değışen kullanıma, meydana gelen hasarlara ve yaralanmalara karşı ömür boyu plastiktir. Yaralanma sonrası iyileşme ve rehabilitasyon çalışmaları için somatosensöriyel harita ve plastisite çalışmaları oldukça umut vaat etmektedir (Harding-Forrester and Feldman 2018). Periferik yaralanmalardan sonra kortikal haritalama rehabilitasyon sürecini izlemek için potansiyel bir kılavuz olarak kullanılabilir (A. Chen et al. 2013).

Beyin bilim insanları tarafından her bölgesi anlamlandırmak istenen karmaşık ve merak uyandıran bir yapıdır. Şimdiye kadar, sensorimotor kortekste oluşan plastisiteye dair en keskin sonuçlar hayvan çalışmaları ile elde edilmiştir (Belichenko and Krasnov 1991; DeFelipe et al. 2002; Dyachkova 2007). Günümüzde ise insan beyin yapısındaki plastisite farklı çalışma konuları için araştırılmaktadır. Beyin üzerinde gelişmekte olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) teknolojileri sayesinde daha detaylı araştırmalar yapılabilir. Son on yılda fMRG, beyin araştırmaları için vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir.

Geçmişten günümüze kadar beynin anatomik ve fonksiyonel yapısıyla ilgili yapılan çalışmalar amputasyon ve plastisite ilişkisi hakkında önemli kaynak ve dayanaklar içermektedir. Tez kapsamında çalışmaya katılan yüz lezyon hastalarından ve sağlıklı bireylerden alınan beyin fMRG görüntülerinin analizi ile oluşturulan beyin bağlantı haritalarının incelenmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada, nakil adayı kişilerin operasyon öncesi katılımları sırasında elde edilen gerçek veriler kullanılmıştır. Bu konudaki çalışmalar doku kaybı ve plasitisite ilişkisini anlayabilmek ve nakil adayı bireylerin hayat kalitesini iyileştirebilmek amacıyla halen devam etmektedir.

#### 2.4. fMRG ve Bağlantı Analizi

Sinirbilimin temel araştırma alanlarının başında beyin fonksiyonlarının görüntülenmesi gelmektedir. fMRG gibi invazif olmayan fonksiyonel beyin görüntüleme sistemleri beyin işlevlerini incelemek için kullanılmaktadır (Fox and Raichle 2007). Kandaki oksijen seviyesine bağılı (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) sinyallerinin ölçülmesiyle ilk fMRG çalışması 1992 yılında Kwong ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Kwong et al. 1992). Cerrahi operasyonların beyin hangi fonksiyonlarını etkilediğıyle ilgili bilgi veren fMRG gösterdiği ciddi ilerleme ve gelişmelerle birlikte oldukça güçlü bir araştırma aracı olarak kullanılmaktadır (Stephan Ulmer et al. 2020). Ford ve arkadaşları (Ford et al. 2003); alzheimer, şizofren ve travmatik beyin hastalarından elde edilen fMRG kayıtlarında tasarlanan motor ve hafıza görevlerine ilişkin hastalık sınıflandırması yapmışlardır. Harvard Üniversitesinde Belliveau ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (Belliveau et al. 1991) ile verilen görsel uyaranların görsel kortekste gösterdiği aktivasyon saptanmış ve daha sonraki yıllarda buna benzer çalışmalar ivme kazanmıştır. İlk yıllarda sadece somatosensöriyel alana dayalı çalışmalar yapılırken daha sonra motor, bilişsel ve emosyonel çalışmalar da eklenmiştir. fMRG son yıllarda sinirbilim alanında yapılan nörogörüntüleme araştırmalarında, beynin işlevsel mimarisini (Karl J. Friston 2011; K. Li et al. 2009; Pedregosa-izquierdo and Bach 2015) çıkarmaya

insan beynindeki işlevsel ağı çözümlmeye yönelik kullanılabilecek bir teknik haline gelmiştir. Araştırmacılar tarafından daha ilgi çekici ve sıklıkla tercih edilmesinde non-invazif bir yöntem olması ve yüksek zamansal çözünürlüğü sahip olması etkili olmuştur (Pedregosa-izquierdo and Bach 2015).

Beynin fonksiyonel alanları altında bulunan bağlantıların çözülmesi ve insan beyin organizasyonunun çözülmeye çalışılması beyin araştırmaları alanındaki önemli çalışma konularından biridir (Harı et al. 2020). İki beyin bölgesi arasındaki fiziksel bağlantıyı temsil eden anatomik bağlantı (Lee, Harrison, and Mechelli 2009) ve bir sinir sisteminin diğerine uygulayabileceği etkiyi tanımlayan etkili bağlantıdan (K J Friston et al. 1993) farklı olarak fonksiyonel bağlantıyla beyin bölgeleri arasındaki etkileşimler (K J Friston et al. 1993; Lee, Harrison, and Mechelli 2003) incelenmektedir (Lang et al. 2012). Ayrıca fonksiyonel bağlantıda, anatomik ve fiziksel bağlantıda olmayan zamana bağlılık söz konusudur. Aynı zamanda iki bölge arasındaki zamansal korelasyon, bilgi aktarımını kolaylaştıran fiziksel bağlantının varlığını işaret etmektedir. 2.3. başlığında detaylı anlatılan nöroplastisite sonucu değişen bağlantı yapısı, yeni ağ yapısıyla oluşturulmayıp mevcut işlevselliğini yitirmiş ağların yeniden kullanılmaya başlamasıyla oluşmaktadır. Literatürde fonksiyonel bağlantısallık Biswall ve arkadaşları (Bharat Biswal et al. 1995) tarafından ‘beynin farklı bölgelerinden ölçülen BOLD sinyallerinin zamansal ve uzaysal korelasyonları’, Friston ve Lee (K. Friston, Kilner, and Harrison 2006) tarafından ‘anatomik olarak uzak nörofizyolojik olaylar arasındaki zamansal korelasyonlar’, Aertsen ve Preissl tarafından “nöron gruplarının birbiriyle ilişkili olarak aktivasyon göstermesi”, Friston ve Büchel tarafından (Karl J Friston and Büchel 2006) ‘uzaysal olarak uzak nörofizyolojik durumların zamansal korelasyonu’ olarak tanımlanmıştır. Kaydedilen aktivite ölçümleri arasındaki var olan istatistiksel ilişki fonksiyonel bağlantı olarak kabul edilmektedir (Eickhoff and Müller 2015). Bir başka fonksiyonel bağlantı çalışması beyni bir görev sırasında pozitif ve negatif ilişki gösteren ağlara sahip dinamik bir birim olarak görmektedir (Panda et al. 2014).

Beyindeki fonksiyonel etkileşimler ve işlevsel bağlantı haritaları beyin bölgeleri arasındaki senkron aktivite ile sağlanmaktadır. Beyin ağları uzaysal olarak dağılmış fakat işlevsel olarak birbirine bağlı bölgelerden oluşmaktadır (Lang et al. 2012). Bağlantı ölçümlerinin hesaplama modelleri, veriye dayalı yöntemler ve model güdümlü yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Model tabanlı yöntemler ya da veriye dayalı yöntemlerden hangisinin seçilmesi gerektiği araştırma konusuna ve çalışma biçimine bağlı olarak değişmektedir. Model tabanlı yöntemlerde tohum seçimi önemli olduğundan dolayı önceden çalışma deneyimi ya da konu hakkında yeterli bilgi gerektirmektedir (K. Li et al. 2009). Fonksiyonel bağlantı çalışmaları hem sinirbilim araştırmalarında hem de klinik uygulamalarda oldukça başarı sağlamıştır (Fox et al. 2005; Greicius et al. 2003; Munk 2002). Beyindeki fonksiyonel bağlantıların ve etkileşimlerin incelenmesi de son yıllarda oldukça önemli ve üzerinde çalışılması gereken bir konu haline gelmiştir (Stephan et al. 2008). Fonksiyonel bağlantı blok tasarım (Hampson et al. 2002; Hiroyasu, Kohri, and Hiwa 2018; Koshino et al. 2005; Panda et al. 2014) ve olaya ilişkin (Aizenstein et al. 2009; Fox et al. 2006; Siegle et al. 2007) tasarımlar üzerinde araştırılmış ve çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda herhangi bir görev ile ilgili aktivasyon araştırmasının dışında dinlenme durumunda fonksiyonel bağlantının belirginliği tespit edilmiştir (Bharat Biswal et al. 1995). Beyin bağlantısı oluşturulan deneysel tasarıma göre

dinlenme durumunda ya da görev performansı sırasında araştırılmak istenen konuya göre incelenebilmektedir (Panda et al. 2014).

Bharat Biswall beynin dinlenme sırasında bile işlevsel organizasyon hakkında bilgi içerdiğini keşfetmiştir. Beyin dinlenme halindeyken ve herhangi bir aktif görev yapmıyorken beynin farklı bölgeler arasındaki iletişimini incelemek için dinlenme durum fMRG verilerini kullanmıştır. O dönemlerde Biswall'ın bu çalışması göz ardı edilmiş olsa da günümüze kadarki süreçte dinlenme durumundaki nörogörüntüleme geçerli bir haritalandırma yöntemi olarak kabul edilmekte ve birçok beyin hastalığının teşhis ve tedavisinde kullanılmaktadır (Bharat Biswal et al. 1995a). İnsan beyninin durağan haldeki işlevsel mimarisinin veya bağlantısallığının incelenmesi için dinlenme durum fMRG verileri aracılığıyla bağlantı analizi yapılmaktadır. Katılımcı, herhangi bir görevi yerine getirmek durumunda olmadığından iş birliği yapamayan, bilinç bozukluğu olan hastalar ile nörolojik ve psikolojik durumlardaki klinik uygulamalar için kullanışlı bir yöntemdir (Metwali and Samii 2019). Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantı analiziyle beynin fonksiyonel mimarisini açıklayan gerçek ve kendiliğinden oluşan düşük frekanslı ( $<0.1\text{Hz}$ ) doğal ağlar ortaya çıkarılmaktadır (B. B. Biswal et al. 2010; Bharat Biswal et al. 1995; Buckner et al. 2009; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a). Başlangıçta motor sistem (Bharat Biswal et al. 1995) için keşfedilen bu ağlar, daha sonra pozitif ve negatif görev (Raichle et al. 2001) sinir sistemleri içinde kullanılmıştır (Fox et al. 2005; Uddin et al. 2008). Demertzi ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla bilinç bozukluğu olan hastalardan alınan dinlenme durum fMRG verilerinin bağlantısal analizi ile her ağın bilinç seviyesine olan katkısı değerlendirilmiştir. Minimal bilinç durumundaki ve bitkisel durum / tepkisiz uyanklık sendromundaki hastalar arasında ayırım yapma kapasitesini belirlemiş ve bağımsız olarak değerlendirilen hastaları sınıflandırılmıştır (Demertzi et al. 2015). Bir diğer çalışmada, beyin ağlarının topolojik organizasyonları hakkında çok az bilgiye sahip olunan kişilik bozukluğu olan hastalardan alınan dinlenme durum fMRG verileri bağlantı analiziyle incelenmiştir (Xu et al. 2016). Ameliyat öncesinde fonksiyonel bağlantı ölçümleri ile yapılan beyin haritalama ile bağlantı değişikliklerinin tespitiyle tümör büyümesinin, cerrahi operasyon ve hasta rehabilitasyonunu hakkında öngörüler sağlanabilmektedir (Hart, Price, and Suckling 2016). Biswall ve arkadaşları ilk olarak (B. Biswal et al. 2012), fonksiyonel bağlantının zaman süreci modellerini türetmek için tohum bazlı bir yaklaşım kullanarak somatomotor kortikal bölgelerde iki taraflı olarak düşük frekanslı uyumlu, spontane BOLD dalgalanmaları tanımlamışlardır.

Uyaran ile sinir sistemi tepkisi arasındaki ilişkiyi analiz etmek isteyen araştırmalar, sinirbilimin en önemli konuları arasındadır (Wang et al. 2016). Felçten sonra ve iyileşme sırasında beyinde gerçekleşen fonksiyonel bağlantı değişiklikleri hem dinlenme durum hem de görev durumunda olmak üzere iki yönlü incelenmiştir. Göreve dayalı fMRG verileri felç sonrasında beyinde oluşan işlevsel ağlardaki değişikliği vurgulayabilmektedir (Kalinovsky et al. 2019). Yazma işlevi bilişsel, dilsel, algısal, motor işlemlerinin senkronizasyonunu gerektiren bir işlem olduğu için çince yazma üzerine yapılan bir çalışmada beyindeki aktivasyon ve fonksiyonel bağlantı incelenmiştir (Y. Yang et al. 2019). Sağlıklı kontrol grubuyla uzun süreli bir uzay uçuşu gerçekleştiren bir grup arasında uzayın insan vücudu üzerindeki etkileri uygulanan blok tasarım ile göreve dayalı işlevsel beyin bağlantısı ve dinlenme durum fonksiyonel beyin bağlantısı hesaplanarak incelenmiştir. Birçok çalışmada olduğu gibi bu araştırmada da birincil motor ve

somatosensöriyel korteks arasında yapısal bir esneklik bulunmuştur (Pechenkova et al. 2019a).

Göreve ilişkin bağlantı ölçümleri, farklı görev dönemlerine ait verileri, hermodinamik gecikmeleri dikkate alarak ve farklı koşullara bölerek ardından her koşulun bağlantı ölçümlerini ayrı ayrı hesaplayarak yapılmaktadır (Di et al. 2015). Çoğu çalışma grubu görev durumu ile ilgili bağlantıyı araştırmışlardır (Fair et al. 2006; Whitfield-Gabrieli et al. 2011) fakat farklı görev tabanlı tasarım parametreleri için işlevsel bağlantı ölçümlerinin hassasiyetle araştırıldığı pek çalışma bulunmamaktadır. Genel olarak işlevsel bağlantı ölçümleri için hermodinamik yanıt fonksiyonunun doğası gereği görevle ilgili bağlantı ölçümleri değerlendirirken minimum 15 saniye olan büyük blokların tercih edilmesi faydalı olmaktadır. Uyarıcı veya görevler ile ilişkili olarak beyin bölgeleri tanımlandığı durumlarda tohum bazlı analiz yöntemi oldukça etkilidir.

Fonksiyonel bağlantısallık genelde iki veya daha fazla anatomik olarak farklı bölgeler ya da uzak nörofizyolojik olaylar arasındaki istatistiksel ilişki ya da zamansal korelasyon olarak tanımlanmaktadır (Karl J. Friston 1994; Horwitz 2003; Rogers et al. 2007; Salvador et al. 2005). Zamansal korelasyonları tanımlamak için bağımsız bileşen analizi (Beckmann et al. 2005; Calhoun et al. 2001), tohum bazlı bağlantı analizi (Bharat Biswal et al. 1995; Fox et al. 2005; Greicius et al. 2003) gibi birçok yöntem geliştirilmiştir (K J Friston et al. 1997; Gitelman et al. 2003). Tohum bazlı yöntemler tohumdan voksele (Almeida et al. 2019; Panda et al. 2014; Pechenkova et al. 2019a; Schurz et al. 2015) ve ROI 'den ROI 'ye (Pechenkova et al. 2019a; Vatansever et al. 2015) olmak üzere iki farklı yaklaşım türüyle birçok çalışmada kullanılmaktadır (Whitfield-Gabrieli et al. 2011).

Tek katılımcı ile gerçekleştirilen birinci seviye analiz ve grup seviyesinde gerçekleştirilen ikinci seviye analizi için bağlantı analizinde güçlü, açık, anlaşılır, kolay yorumlanabilen, sorulara yanıt verebilen ve doğrudan bir yöntem olmasından dolayı tohum bazlı korelasyon analizleri çoğu çalışmada tercih edilen bir yöntem olmuştur. Araştırmacılar bu yöntemle basit soru sorabilmenin avantajını kullanmaktadırlar. Yöntemin test-tekrar-test güvenilirliğine ilişkin yapılan bir değerlendirmede ise orta-yüksek güvenilirlik gösterdiği belirlenmiştir (Cole, Smith, and Beckmann 2010; Fox et al. 2005; Greicius et al. 2003; Margulies et al. 2007; Metwali and Samii 2019). Bu özellikleri ile tohum bazlı bağlantı analizi klinik uygulamalar için oldukça çekici bir yaklaşımdır. Literatürde de birçok grup tarafından yapılan çalışmalarda tohum bazlı bağlantı analizi yöntemlerinin, tohum alanlarının bağlantı özelliklerini çıkarmada başarılı bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Farklı çalışma konularında bu yöntem yaygın olarak kullanılmıştır. Cole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme sinyallerini işlemeye yönelik istatistiksel yaklaşımlar arasındaki benzerlik ve farklılıklar incelenmiştir. Sonuç olarak ise insanların nöral fonksiyonel mimarisini karakterize etmek ve olası karmaşıklıkları tanımlamak için daha fazla teknik optimizasyon ve deneysel iyileştirmenin gerekli olduğu kanısına varılmıştır. Faydalarından dolayı tercih edilen tohum bazlı bağlantı analiz yöntemlerinde ise en önemli hususun tohum seçimi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Cole, Smith, and Beckmann 2010). Gelişimsel disleksiye anlamak için yapılan bir çalışmada uzak beyin bölgeleri arasında etkileşim gerektiren okuma görevi ile dinlenme durumunda alınan fMRG verilerine tohumdan voksele bağlantı analizi uygulanmıştır (Schurz et al. 2015).

Hipoteze dayalı model tabanlı bir yöntem olan tohum bazlı bağlantı analiz hesaplamalarında tohum bölgesinin seçimi analiz için kritik öneme sahiptir (Cole, Smith, and Beckmann 2010; HIWA et al. 2016). Çünkü anatomik atlaslara bölünen beyin bölgelerindeki ortalama zaman serileri hesaplanmakta daha sonra seçilen tohum bölgesi ile vokseller veya diğer bölgeler arasında Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmaktadır (HIWA et al. 2016; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a). Tohum bazlı korelasyon analizin uygulanan çoğu çalışmada korelasyon katsayısı  $r > 0.5$  olarak belirlenmektedir. Analizin seyri seçilen tohum bölgesine göre değişmektedir. Bundan dolayı kaynak taraması araştırılan bölgeler kapsamında oldukça detaylandırılmıştır. Fakat teknik her ne kadar güçlü olursa olsun görüntüler arasındaki uyumsuzluk yanlış sonuçlara yol açmaktadır (Metwali and Samii 2019). fMRG verileri yeniden hizalama, dilim zaman düzeltmesi, yapısal ve fonksiyonel bağdaştırma, normalizasyon, bölümlendirme ve yumuşatma gibi ön işleme işlemlerinden geçirilmektedir. Tek denekten elde edilen bir çalışmada son ön işleme adımı olan yumuşatmanın etkisi yumuşatma uygulanmadan ve uygulandıktan sonra oluşturulan fonksiyonel aktivasyon haritaları ile karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir. Sonucunda ise yumuşatmanın verileri istatistiksel olarak daha normal hale getirdiği, sinyal gürültü oranını arttırdığı, daha güvenilir sonuçlar oluşturduğu çıkarımları yapılmıştır (Daşgin, Yaman, and Akdi 2019). Yumuşatma işlemi için Gauss çekirdeğinin yarı maksimumdaki tam genişliği (Full Width at Half Maximum, FWHM) ile ifade edilen yumuşatma miktarı belirlenmektedir. Bu değer voksel büyüklüğünün en az iki katı olarak belirlenmektedir. FWHM değerinin 6 mm (Almeida et al. 2019; Demertzi et al. 2015; Merhar et al. 2016; Metwali and Samii 2019; Shehzad et al. 2009; Whitfield-Gabrieli et al. 2011) ve 8 mm (Deverduin et al. 2020; Di et al. 2015; Panda et al. 2014; Pechenkova et al. 2019; Y. Yang et al. 2019) seçildiği çalışmalar mevcuttur.

Gürültü giderme yani sinyal filtreleme, sinyaldeki ortamdaki cihazlardan kaynaklanan elektromanyetik interferans, kişinin veri kaydı sırasında hareket etmesi veya şehir şebekesinden kaynaklanan 50-60 Hz gürültüden kaynaklanan çevresel kaynaklı bozucu etkilerin sinyalin anlamlı bilgi taşıyan kısmından mümkün olduğu kadar uzaklaştırılması ya da yok edilmesi işlemidir. fMRG bağlantı analizi verileri oldukça düşük frekanslı sinyaller olduğundan filtreleme işlemi hassas bir biçimde uygulanmalıdır. Bağlantı analizinde kullanılan istatistiksel analizde nöronal olmayan kaynaklara dayalı geçersiz korelasyonlar gibi bozucu faktörlerden kaçınmak için gürültü kaynakları da dikkate alınmalı, geçersiz korelasyonlara sebep olabilecek gürültünün giderilmesi için ek ön işleme adımı uygulanmalıdır. Sinir aktivitesinin ölçülmediği BOS ve BM bölgelerindeki BOLD sinyalleri voksellerin ortalama BOLD sinyalinden çıkarılarak nöral aktivitenin ölçüldüğü GM alanındaki farklı kaynaklardan gelen gürültüler giderilmektedir (Harı et al. 2020a).

Behzadi ve arkadaşlarının (Behzadi et al. 2007) yaptığı çalışmada bozucu faktörlerin belirlenip genel doğrusal modele dahil edilerek gürültüyü azaltan CompCor uygulamasının fizyolojik dalgalanmalar ve kişi hareketinden kaynaklanan gürültüyü azaltmada önemli bir yöntem olduğu öne sürülmüştür. Bağlantı analizi yapılan çoğu çalışmada gürültünün etkisini modelleyen bileşen tabanlı bir filtreleme yöntem (aCompCor) kullanılmıştır (Beatty et al. 2015; Boyle et al. 2019; Cassidy et al. 2020; Demertzi et al. 2015; Merhar et al. 2016; Whitfield-Gabrieli et al. 2011). aCompCor yöntemi, fonksiyonel bağlantı analizinin hassasiyet ve seçiciliğini artırmasının yanı sıra



taramalar arası yüksek güvenilirlik sağlamaktadır (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a).

Nöral sistemlerin değiştiği ya da hasar gördüğü durumlarda oluşan değişiklikleri analiz edebilen bağlantısallık analizi yaygın olarak kullanılan, bağlantı analiz çalışmaları için ortak bir çerçeve sunan neredeyse bu konu ile ilişkili tüm çalışmalarda kullanılan MATLAB tabanlı CONN yazılımıyla (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b) yapılmaktadır (Demertzi et al. 2015; Hiroyasu, Kohri, and Hiwa 2018; Metwali and Samii 2019; Panda et al. 2014; Pechenkova et al. 2019a; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b; Y. Yang et al. 2019).

Sonuçların değerlendirilmesi kısmında ise yanlış pozitif (False Positive) olarak tanımlanan Tip-1 hatalarıyla yanlış negatif (False Negative) olarak tanımlanan Tip-2 hataları, güvenilirliği zayıf olarak değerlendirilen fMRG analizlerinde göz önüne alınması gereken başarımlar ölçütleridir. 1962 yılında Fisher, hipotez testlerinin sonucunu değerlendirmek için “ $p < 0.05$ ” değerinin yeterli olabileceğini bildirmiş ve birçok uygulamada p eşik değeri 0.05 olarak belirlenerek uygulanmıştır (Deverdun et al. 2020; Pechenkova et al. 2019a). Sonuçların anlamlılık seviyesinin artması amacıyla Tip-1 hatalarını azaltmak için daha küçük seçilen p değerleri yanlış pozitifliğin yani Tip-2 hatalarının artmasına neden olmaktadır. Tip-1 hatalarını azaltmak için çözüm olarak FWE (Family-Wise Error) kullanılırken Tip-2 hatalarında ise çözüm FDR (False Discovery Rate) kullanılmaktadır (Lieberman and Cunningham 2009). fMRG bağlantı analiz sonuçlarında istatistiksel olarak oluşabilecek hataların en aza indirilmesi, sonuçların kalite ve güvenilirliğinin artırılması gerekmektedir. Yapılan literatür taraması sonucunda ise tohumdan voksele bağlantı ölçümlerinde vokal seviyesinde düzeltilememiş p değeri 0.001 (voxel threshold:  $p_{unc} < 0.001$ ), küme seviyesinde ise FDR ile düzeltilmiş p değeri 0.05 (cluster-level threshold:  $pFDR < 0.05$ ) olarak seçilirken ROI’den ROI’ye bağlantı hesaplamalarında ise FDR ile düzeltilmiş p değeri 0.05 olarak seçilmiştir (Almeida et al. 2019; Beaty et al. 2015; Cassidy et al. 2020; Deverdun et al. 2020; Schurz et al. 2015; Smitha et al. 2017; Whitfield-Gabrieli et al. 2011).

Fonksiyonel bağlantı çalışmalarının yeni bir uygulama alanı olan prematüre bebeklerdeki nöroprotektik müdahaleler için oluşturulacak mekanizmalarda yararlı olabilecek fonksiyonel sinir bağlantı analizleri (Pickler et al. 2017) ve yürüyüş donması olan parkinson hastalarının görev durum fMRG ile ROI’den ROI’ye fonksiyonel beyin bağlantısı (de Lima-Pardini et al. 2020) incelenmiştir. Ayrıca konuşan kişiyi tanımak, çevredeki sesleri algılamak önemli bireysel farklılıklarla karakterize edilen bilişsel bir yetenektir. Bir çalışmada ses algılama ağı içerisindeki işlevsel bağlantı araştırılmıştır (Virginia et al. 2018).

Modern sinirbilim çalışmalarıyla birlikte yaygınlaşan bağlantısal analiz uygulamaları ile yeni beceriler öğrenen yetişkinlerde deneyime bağlı oluşan plastisite konusunda önemli sonuçlar elde edilmiştir (Pechenkova et al. 2019a). Beyin tümörü olan hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası göreve dayalı beyindeki bağlantı haritası tohum bazlı korelasyon analiziyle araştırılmış ve plastisite durumu değerlendirilmiştir (Deverdun et al. 2020).

Nöroplastisite sinir hasarı sonrasında insan beyinde gerçekleşen yaygın bir durumdur. Beynin değişime uyum sağlamak amacıyla yeni sinir yolları ile yeni

bağlantılar oluşturarak kendini düzenleme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Beyinde birincil motor (M1) ve birincil somatosensöriyel (S1) kortekse ait vücudun fiziksel temeli oluşturulduğu için plastisite varlığını bu bölgelerde incelemek oldukça faydalıdır. Akut bel felci geçiren hastalarda yapılan çalışma ile motor ve duyuşal kortekste oluşan nöroplastisiteyi araştırmak için blok tasarım ile oluşturulmuş göreve dayalı fMRG ve dinlenme durum fMRG verileri kullanılmıştır. Motor ve duyuşal uyarlardan oluşan blok tasarımda bulunan sağ ve sol yüze uygulanan duyuşal uyaran blokları tez kapsamında değerlendirilen ve uygulanan sağ ve sol yüz uyaranları ile benzerlik göstermektedir (Song et al. 2017). Bu araştırma, tez kapsamında kullanılan veriler ve uygulanan blok tasarımının plastisiteyi değerlendirmek için uygun bir yaklaşım olduğunu desteklenmiştir.

Omurilik yaralanması geçiren dört kişiden oluşan hasta grubu ve 4 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu arasındaki fonksiyonel bağlantıda oluşan farklılıklarının araştırılması bizim çalışmamıza oldukça benzer niteliktedir. Katılımcılara motor ile ilgili verilen görevleri yerine getirmesi istenmiştir ve aralıklı olarak dinlenme-görev bloklarından oluşan deneysel tasarıma uygun olarak fMRG kayıtları alınmıştır. Duyuşal ve motor fonksiyonlarının kaybı nöroplastisiteye bağlı olarak beynin fonksiyonel bağlantısının yeniden düzenlenmesine sebep olmaktadır. Çalışmanın odak noktası, omurilik yaralanmasını izleyen plastisite durumunun bağlantısal analiz ile incelenmesi ve gruplar arasındaki farklılıkların analiz edilmesidir. İşlevsel görüntüler öncelikle ön işlemeden geçirilmiş ve CONN yazılımı aracılığıyla fonksiyonel bağlantı analizi tohumdan voksele korelasyon hesaplamaları ile ölçülmüştür. Bu çalışmayla omurilik yaralanması sonrası oluşan plastisite durumu, bağlantısallık açısından incelenmiş ve hasta rehabilitasyonunu geliştirmesi, rehabilitasyon sürecinin planlanması açısından çalışmanın önemi vurgulanmıştır (Almeida et al. 2019).

Yapılan araştırmalar ve bulgular ışığında; duyuşal uyaran uygulanarak alınan fMRG verilerinden hesaplanan beyin bağlantı haritalarının hem sağlıklı bireyler hem de potansiyel yüz nakil adayları olarak kabul edilen yüz lezyonu bulunan hastalarda incelenmiştir. Sonuçta ise uyaran tabanlı bağlantı analiz çalışmaları, duyuşal uyaranların beyin bağlantısındaki rolü, lezyon grubu için bağlantı değişimi ve beyin bağlantısının plastisite ile ilişkisi incelenerek literatürdeki boşlukların doldurulması amaçlanmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Tıbbi görüntüleme 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen'in x-ışını tüpünü bulmasının ardından röntgen ile başlayıp radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi ve manyetik rezonans sistemleri ile gelişerek devam etmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), zararlı araçlar kullanmadan dokunun doğal manyetik özelliğinden faydalanarak vücut doku ve organlarını detaylı olarak multiplanar görüntüleyen ağrısız ve non-invaziv bir tıbbi görüntüleme cihazıdır. 1977 yılında Damadian ve arkadaşları tarafından tüm vücut MR görüntüsü ilk kez kaydedilmiştir (Gangarosa et al. 1987). MRG son yıllarda tıbbi görüntülemede kullanımı yaygınlık kazanmış modern teknolojilerden biri haline gelmiş ve ilk prototiplerinin tıp hizmetine girmesinin ardından sayısı ve kullanım derecesi giderek artış göstermiştir.

Eklem yaralanmaları, sinir hastalıkları, yumuşak doku tümörleri, beyin hasarları, omurilik hastalıkları, organ hastalıkları ve diğer kas iskelet sistemi anormalliklerinin tanısında kullanılmak üzere geliştirilen yöntemde radyasyon kullanılmadığı için aynı hastaya birden fazla kez uygulanması ve tüm yaş gruplarına uygulanması herhangi bir zarar oluşturmamaktadır (Edelman and Warach 1993). MRG'nin kendine özgü artefaktları olsa da diğer görüntüleme tekniklerinde bulunan artefaktlar MRG'de olmadığından diğer yöntemlerde ayrıntılı görüntülenemeyen anatomik bölge ve yapı değerlendirmesi MRG ile mümkün olmaktadır. Ayrıca beyindeki yapısal bozuklukları görüntüleme imkânı ile nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde MRG kullanılmaktadır. Cihazın dar ve kapalı bir alan olması sebebiyle kapalı alan korkusu olanlar, yaşlılar, çocuklar için ise teknolojinin gelişmesiyle birlikte açık MRG sistemi geliştirilmiştir ve açık MRG, biyopsi gibi tıbbi girişimsel işlemlere de olanak tanımaktadır.

##### 3.1.1. Cihaz donanımı

MR cihazı; içerisinde güçlü manyetik alan bulunan ve hastayı içerisine alan tünel şeklinde yapıdan oluşan "Gantri", sabit, homojen ve güçlü manyetik alan oluşturan "Magnetler (Mıknatıslar)", magnet ve gantri arasında sırasıyla "Shim, Gradyent ve Radyo Frekans Sargılar" bulunmaktadır. Shim sargı hastaya uygulanacak olan manyetik alanı düzenlemekten, gradient sargı ana manyetik alanı değiştirerek üç farklı kesitte görüntü alınabilmesinden, verici RF sargılar dokudaki protonları uyarabilmek için uygun radyo frekans pulsu göndermekten alıcı RF sargılar dokudan gelen sinyalleri algılamaktan sorumludur.

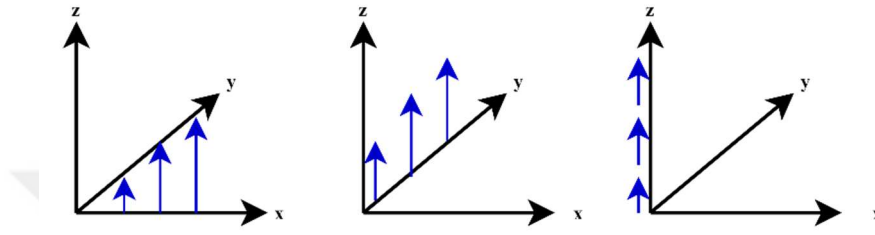
MRG cihazında oluşturulan sabit manyetik alan genellikle z- yönü olarak bilinen tarayıcıya paralel uzunlamasına doğrultudadır. Alıcı RF bobinlerinde algılanan MR sinyali uzaysal bilgiye sahip olmadığı için görüntü oluşturmak için yeterli değildir. Net mıknatıslanma ancak uzaysal çözünürlükle ölçülürse MR görüntüsü oluşur. Gradyent sargılar uzaysal kodlama için sabit manyetik alan gücünü x, y, z boyunca yönlendirir. Görüntü alınacak bölgenin belirlenmesi cihaz içerisindeki gradyent sargıların belirli bir eğimle değiştirdiği manyetik alana uygun RF gönderilmesiyle sağlanır. Böylece gradyentlerde değiştirilen manyetik alana uygun RF gönderilmesiyle sadece görüntü alınacak bölgeden sinyal alınır, sinyalin konumu belirlenir. Dilim seçme gradyent bobinleri de yalnızca RF pulsu süresince çalışır ve sinyal bu sürelerde alınır. Manyetik

alan denklemi sabit manyetik alana, RF alanı ve gradyent alanı eklendiğinde (3.1) denkleminde dönüşmektedir.

$$B(t) = (B_0 + G(t) \cdot r) \hat{z} + B_{RF}(t) \quad (3.1)$$

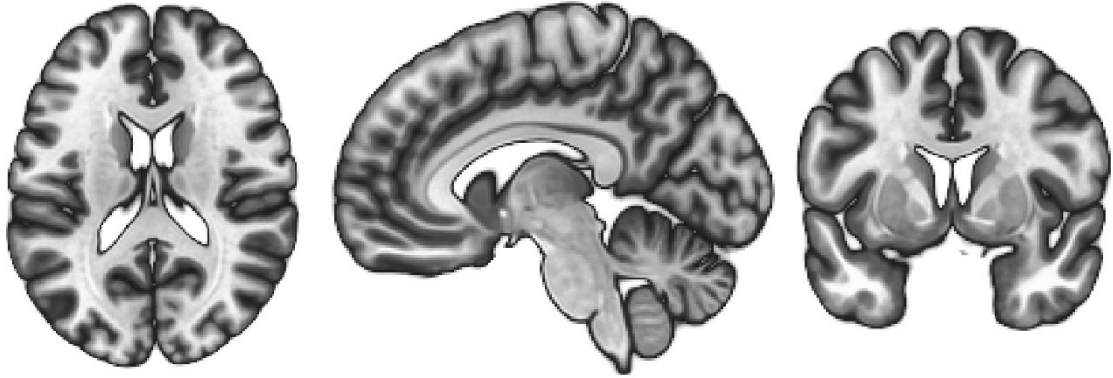
(3.1) eşitliğinde  $B$ , dış manyetik alanı;  $B_0$ , z- yönünde uygulanmış dış manyetik alanı;  $B_{RF}$ , RF alanı;  $G$ , gradyenti temsil etmektedir.

Şekil 3.1’de ana manyetik alana paralel z yönü ile ana manyetik alana ve birbirine dik olan x ve y manyetik alanlarının uzaysal dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** Manyetik alanın x, y ve z yönünde dağılımı

Gradyentler sayesinde görüntüler hasta pozisyonu değiştirilmeden birbirine dik olan üç farklı düzlemde multiplanar olarak elde edilir ve üç boyutlu lokalizasyon yapılır. Şekil 3.2’de görüldüğü gibi “sagittal”, ön ve arka olmak üzere bir yandan diğer yana alınan; “koronal” sağ ve sol olmak üzere bir yandan diğer yana alınan; “aksiyal” üst ve alt olmak üzere uzun aksa dik olarak alınan kesitlerdir. Şekil 3.2’de üç kesitte alınan MR görüntüleri sırasıyla aksiyal, sagittal ve koronal olarak verilmiştir.



**Şekil 3.2.** MR görüntülerinin aksiyal, sagittal ve koronal kesitleri

Dokudan alınan sinyal, manyetik alan içerisindeki konumuna bağlı olarak değişiklik gösterir bu yüzden MRG cihazının kullanımına, vücudun tarayıcı içerisine nasıl yerleştirildiğine bakılmaksızın manyetik alanın konum ve zaman eksenlerinde aynı olması dolayısıyla manyetik alanın homojen olması gerekmektedir. Modern teknoloji ile bu sorun bilgisayarlar tarafından optimize edilmiş elektrik akımı kullanılarak homojen manyetik alan oluşturulması ile giderilmektedir. Sabit alan ise genellikle süperilerken mıknatıslar kullanılarak oluşturulmaktadır.

Özet olarak cihazın çalışma prensibi manyetizmaya dayanmaktadır. Cihazda bulunan mıknatıslar ile oluşturulan güçlü manyetik alan ve radyo frekans dalgaları sağlıklı ve hasta dokuları birbirinden ayırmak, hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisi için kullanılan önemli bir yöntem olmakla birlikte incelenen doku hakkındaki ayrıntılı bilgiyle hızlı ve doğru tanı için modern, pratik ve iyi bir destektir.

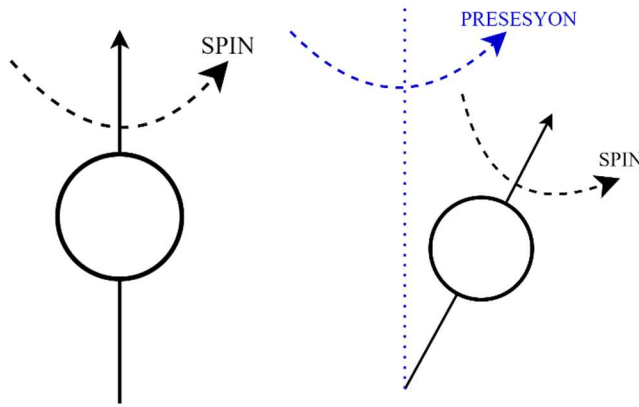
### 3.1.2. Sinyal ve Görüntü Oluşumu

Dünyanın manyetik alanı 0.5 Gauss düzeyindedir ve 1 Tesla 100.000 Gauss'a eşit olmakla birlikte MRG cihazları genellikle 1 Tesla ile 7 Tesla aralığında manyetik alan sağlayacak şekilde üretilmektedir. MRG ile dokunun maruz bırakıldığı ve protonların titreşim hareketi yapmasını sağlayacak manyetik alan oldukça güçlüdür.

MRG'de sinyal kaynağı olarak çekirdekte manyetizasyon oluşması için atom içerisindeki protonların spin yönlerinin rastgele ve zıt olması ile birbirini sıfırlamasından dolayı proton sayısı tek atomlar kullanılmaktadır. Bu atomlardan veri kaynağı olarak vücutta bulunan duyarlılığı ve momentumunun yüksek olması, yağ ve su moleküllerinde fazla sayıda bulunması, insan vücudunun yaklaşık %70'inin sudan oluşması, elde edilen sinyalin diğer atomlardan yaklaşık 1000 kat daha güçlü olması sebebiyle dokularda en fazla bulunan element olarak Hidrojen (H) atomu tercih edilmiştir. Bir proton, bir atomlu Hidrojen elementinin  $1/2$  spinli çekirdeğidir ve doku görüntülenmesi aslında, protonların varlığının tespit edilip görüntülenmesi işlemidir. Kontrastı oluşturan ana etmen ise proton yoğunluğudur.

Dokuda bulunan hidrojen atomlarının çekirdeklerindeki spin yönelimleri farklı yönlerde ve rastgele dağılımından dolayı atomların manyetik vektörleri toplamı manyetizasyon oluşturmaz. Eğer dış bir manyetik alan (B) yoksa net bir mıknatıslanma (M) yoktur. Fakat dokuya ek olarak MRG cihazında bulunan mıknatıslar tarafından uygulanan güçlü manyetik alan ile protonların çoğunluğu paralel olmak üzere manyetik alan yönüne paralel ve anti-paralel olarak yönelirler. Paralel yönde yönelme, anti-paralel yönde yönelmeye göre daha düşük enerjili bir durumdur. Bu yüzden paralel yönde yönelen protonların sayısı daha fazladır. Yönelmiş protonların vektörel toplamı dokuda paralel yönde net bir manyetik alan oluşturur. Ayrıca manyetik alan yönüne yönelen protonlar artık spin hareketine ek olarak presesyon, manyetik alan etrafında topaç dönüşüne benzeyen salınım hareketi de yapmaktadırlar (TUNCEL 2012).

Şekil 3.3'te bir hidrojen atomunun kendi ekseninde yaptığı spin hareketi ve bir protonun manyetik alan etrafındaki salınım (presesyon) hareketi gösterilmiştir.



**Şekil 3.3.** Protonun spin ve presesyon hareketi

Ancak oluşturulan sabit, güçlü ve homojen manyetik alan herhangi bir sinyal oluşturmaz. Protonların yaptığı presesyon hareketi aslında rezonansın temelidir ve rezonans mantığına göre dokudaki protonlar ancak kendi salınım frekansları tarafından uyarılır. 3.2 eşitliğindeki Larmor denklemine göre salınım frekansı gama sabiti ve z-yönünde uygulanan dış manyetik alan çarpımına eşittir ve salınım frekansı uygulanan manyetik alanla doğru orantılı olarak değişmektedir.

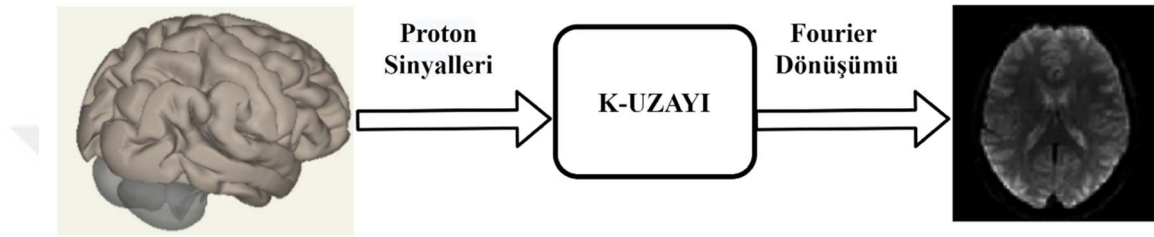
$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (3.2)$$

(3.2) eşitliğinde  $\omega_0$ , salınım frekansını (MHz);  $\gamma$ , jiromanyetik oranı, gama sabitini (MHz/Tesla);  $B_0$ , z- yönünde uygulanan dış manyetik alanı (Tesla) temsil etmektedir.

Belirli frekansta salınım yapan protonlara RF sargıları tarafından rezonans oluşturacak elektromanyetik dalgalar gönderilir. Rezonans; belirli bir frekansta titreşen sisteme aynı frekansta enerji aktarılmasıdır. Böylece atom çekirdekleri uyarılır. Uyarılan protonlar RF pulsunun enerjisini soğurur. Gönderilen RF pulsu sonlandığında ise protonlar soğurduğu enerjiyi serbest bırakır, aldıkları radyo dalgalarını geri yansıtır ve protonlar denge durumuna döner. Oluşan enerji salınımı alıcı RF bobinleri tarafından algılanır. Faraday indüksiyon yasasına göre, bakır bir sargı içerisinde hareketli bir manyetik alan varsa elektrik akımı oluşur. Bu durumda RF sayesinde oluşan hareketli manyetik alanın etrafı MRG cihazında bulunan mıknatıs ve sargılar ile çevrili olduğu için ana manyetik alandan sapan protonlar soğurdukları enerjiyi geri verip, önceki konumlarına dönerken alıcı RF sargılarında bir alternatif akım sinyali indükler.

MR görüntüleri ise dokulardan gelen sinyaller ile oluşturulur. Şöyle ki, ölçülen akım sinyali analog-dijital dönüştürücü tarafından kaydedilir. Sinyallerin sayısal değerleri k-uzayı adı verilen sanal bir depoda saklanır. K-Uzayı sayısallaştırılmış MR görüntü verilerinin grafik matrisidir. X, y koordinatlarındaki ilk sırada ilk sinyal kaydı, son sırada ise son sinyal kaydı olmak üzere her sinyal kaydı k-uzayında bir sıraya yerleştirilir. Dokulardan farklı frekans ve genlikte çok sayıda MR sinyali elde edilir. Sinyallerin frekans bölgesinde analiz edilebilmesi daha yararlı olacağından Fourier dönüşümü ile sinyaller zaman bölgesinden frekans bölgesine dönüştürülür. K-Uzayındaki her nokta MR görüntüsündeki tüm konumlardan bilgi içerir. K-Uzayı'nın her satır ve

sütununa Fourier dönüşümü uygulanarak karmaşık sinyal çözümlenir. Sinyalin faz, frekans ve genlik değeri saptanır. Görüntü matrisi oluşturulur. Görüntü matrisini, görüntünün satır ve sütun sayıları oluşturur ve görüntünün uzaysal çözünürlüğü piksel sayısı ile doğru orantılıdır. Matristeki piksel yoğunluk değerleri hesaplanır. Sinyalin faz ve frekans bilgisi görüntü adresini oluştururken esas doku hacmi voksellerden kaynaklanan sinyallerin genliği adrese düşen alana parlaklık olarak yansır. Voksel, üç farklı kesitte üç boyutlu olarak elde edilen görüntülerin hacimsel en küçük birimi, piksel ise vokselin iki boyutlu alana yansımasıdır. İki boyutlu görüntüler ve dilim kalınlığı ile pikseller aslında var olan vokselleri temsil etmektedir (Oguz 2019). Sonuç olarak esas doku hacmi voksellerden kaynaklanan sinyallerin genliği, faz ve frekans bilgisi ile bulunan ekrandaki piksele düşen alana parlaklık olarak yansır.



**Şekil 3.4.** Ölçülen sinyalden MR görüntüsünün oluşturulması

MR görüntüsü taranan dokunun bir fotoğrafı değil, aktif proton yoğunlukları ile uyarılan protonların denge durumuna gelmesi sırasındaki sürecin bir haritasıdır. Relaksasyon, dokuya aktarılan enerjinin sonlanması, protonların ilk enerji seviyesine geri dönmesi ve bu sırada soğurduğu enerji tekrar ortaya çıkarmasıdır. Spinlerin dönme süreleri içerisinde bulundukları moleküler ortama göre değişir ve bu süreler arasındaki farklılıklar görüntü kontrastı oluşturmak için kullanılmaktadır (TEMEL PULS SEKANSLARI: Manyetik Rezonans Görüntüleme - On-Line Textbook by Dr. Orhan Konez n.d.). Relaksasyon MR görüntülemesinde kontrast oluşumunun temelidir. Görüntüler T1, T2 sürelerindeki farklılıklardan ve proton yoğunluğundaki farklılıklardan yararlanarak oluşturulur (Dale, Brown, and Semelka 2015; Oguz 2019). Moleküler ortama göre değişen süreler ise beyaz madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı için hesaplanmaktadır.

Diğer yöntemlere göre üstünlükleri ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olması sebebiyle manyetik rezonans görüntüleme hem araştırma hem de tanı ve tedavide klinik tıbbi görüntüleme amacıyla oldukça tercih edilmekte olup en yaygın kullanılan uygulaması beyin görüntülemesidir. Beyin görüntülemesinde nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılan MRG 90'lı yılların başında beyin fonksiyonlarını incelemek için kullanılmaya başlanmış ve böylece "fonksiyonel MRG" ile yeni bir çalışma alanı oluşmuştur. Modern MRG teknolojisi ile beyin taramaları, anatomik detayları veren yapısal MRG ve farklı sebeplere dayalı aktivasyon haritalarını veren fonksiyonel MRG olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleştirilmektedir. Yapısal MRG, beyni tanımlayabilmek için bilgi veren beyin anatomisini yüksek uzaysal çözünürlük ile görüntülemektedir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte manyetik rezonans yöntemlerinin hızı ve zamansal çözünürlüğü artmıştır. Bu gelişmeler fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yönteminin de gelişmesine sebep olmuştur (Kwong et al. 1992). Beyni

detaylı ayrıntılarla görüntüleyebilmek için iyi bir mekânsal çözünürlük, fonksiyonel görüntüleme için ise iyi bir zamansal çözünürlük gerekmektedir. Zamansal ve mekânsal çözünürlüğün uyumuyla görüntüleme yapması ve non-invazif bir yöntem olması fonksiyonel MRG'nin tercih edilme sebeplerindendir.

### 3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)'nin temeli 1990'lı yıllarda Owaga ve Kwong'un yaptığı çalışmalara dayanmaktadır (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1990). Bu yıllardan itibaren fMRG'ye duyulan ilgi klinik çalışmalar ve araştırmalarda fMRG'yi nörogörüntülemeye en sık kullanılan ve güçlü bir araç haline getirmiştir. fMRG, bir görev veya uyaran durumunda beyin hangi bölgelerinin bu durum ile ilişkili olduğunun araştırılmasında elektronsefalografi (EEG), manyetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi kullanılan tekniklerden en çok tercih edilenidir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG); fiziksel uyaranlar, bilişsel aktiviteler karşısında beyin verdiği tepkiyi ölçerek beyin fonksiyonları hakkında bilgi veren ve MRG'nin özel bir uygulaması olan non-invazif bir yöntemdir (BILLOR and GODWIN 2015). Bu yöntem ile amaç araştırılmak istenen durumun beyin hangi bölgesinde nasıl konumlandığı, beyin hangi bölgesini etkinleştirdiği ve beyinde hangi bölgelerin hangi işlevlerden sorumlu olduğunu tanımlayan bir harita oluşturmaktır.

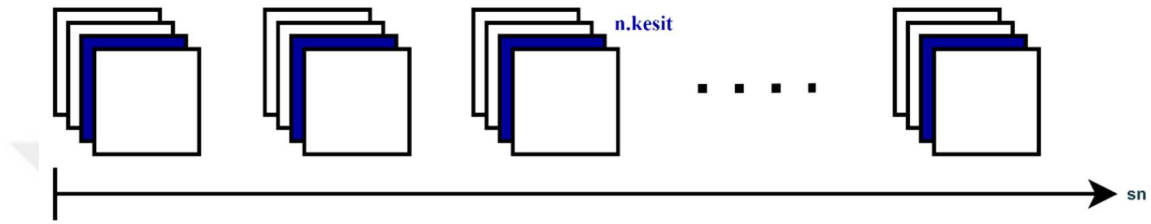
Fonksiyonel MRG ameliyat öncesi fonksiyonel beyin haritalarının elde edilmesini sağlar. Kullanıldığı ilk zamanlarında duyuşsal, duygusal, motor veya bilişsel uyaran ve görevler ile beyin aktivasyonunu ölçerek haritalandırırken daha sonraki zamanlarda beyin tümörü, inme, alzheimer, beyin hasarları gibi nörolojik rahatsızlık durumlarında beyin fonksiyonlarını araştırmak, cerrahi risk ve operasyon planlaması ile cerrahi girişimler sonrasında oluşabilecek nörolojik kayıpları belirlemek için de kullanılmaktadır. Lezyonun duyuşsal ve motor korteksle olan ilişki ve bağlantısı sayesinde hastaya nörolojik bir kayıp yaşatmadan operasyon planlaması gerçekleştirilir (S. Ulmer et al. 2013). Fakat fMRG'nin klinik olarak kullanımı hala araştırma çalışmalarının gerisinde kalmaktadır. Aynı zamanda fMRG ile beyin fonksiyonları, işlevselliği, bölgeler arasındaki bağlantısalılığı, bir uyaran ya da görev ile ilgili bölgelerden hangilerinin aktivasyon gösterdiği ve bu durumlarda birbiri ile bağlantı gösteren bölgelerin incelenmesi ile farklı durumlar karşısında işlevsel ve bağlantısal beyin haritalarının oluşturulması güncel araştırma konuları arasındadır. Son yıllarda ise beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantının incelenmesi hem sağlık hemde hastalık durumu için oldukça önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (Stephan et al. 2008). Genel olarak yapısal MRG'ye benzer fakat ölçüm verisi kandaki oksijen seviyesi arasındaki manyetizasyon değişikliğidir. fMRG ölçümleri, kandaki oksijenlenme seviyesine bağlı (Blood-Oxygen Level Dependet, BOLD) sinyaller ile görüntüler oluşturan gradyan eko planar görüntüleme (Gradient Echo-Echo Planar Imaging, GE-EPI) sekansı ile yapılmaktadır. Nöral aktivite ile tetiklenen kandaki oksijenlenme seviyesi art arda çekilen görüntülerin zaman serilerinde bulunan sinyal artışı ile tespit edilmektedir.



### 3.2.1. Görüntü oluşumu

Yapısal MRG dokular arasındaki farklılıkları ölçerken, fonksiyonel MRG nöral aktivitelerden kaynaklanan sinyal değişikliklerini ölçmektedir. fMRG verileri; katılımcının uyarıcı, görev ya da dinlenme durumunda bir süre boyunca ardı ardına kaydedilen üç boyutlu MR görüntülerden oluşur. Beyindeki var olan değişimin ölçülmesi, bölgeler arasındaki bağlantısallığın anlaşılması için beynin klasik MRG'ye göre hızlı bir şekilde görüntülenmesi gerekmektedir.

Şekil 3.5'te görüntü kesitlerini temsil eden dörtgenler ile fMRG verilerinin zamana bağlı elde edilişi gösterilmektedir.



**Şekil 3.5.** Görüntü kesitlerinin zamana bağlı olarak elde edilmesi

Klasik MRG'den farkı puls serisinin farklı olması ve hızlı görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıdır. Hızın artması ile zamansal çözünürlük artmaktadır. Puls serilerinin gelişmesi beyin araştırmalarında fMRG kullanımını arttırmaktadır. Yapısal görüntülerde olduğu gibi fonksiyonel görüntülemelerde de beyin dilimlere ayrılır ve dilimleme sagittal, koronal ve aksiyal olmak üzere üç farklı biçimde veya bu kesitlerin oblik olarak birleşimi şeklinde yapılmaktadır. Dilim kalınlığı 1 mm ile 3 mm arasında olmakla birlikte en büyük dilim kafayı tamamen içerisine alacak şekilde olmalıdır.

Üç boyutlu fonksiyonel görüntüler voksellerden oluşur. fMRG verileri voksel değerlerinin bulunduğu matris büyüklüğüne bağlı olarak görüntü elamanı olarak çok sayıda voksel içeren çok yüksek boyutlu görüntülerden oluşur fakat fonksiyonel MR görüntüleri yapısal MR görüntüleri kadar yüksek çözünürlükte değildir. Yapısal MRG'de amaç anatomiyi detaylı görüntülenmesi iken fonksiyonel MRG'de aktivasyonların doğru saptanmasıdır.

fMRG çekimleri öncesinde bireyi çekim hakkında bilgilendirmek ve bireyden anamnez almak (örneğin hangi elini daha sık kullandığını sormak) çekim kalitesi ve daha sonra yapılan analizler için önemlidir. Görüntülerin doğru kaydedilmesi beyin fonksiyonlarının başarılı olarak incelenmesindeki ilk adımdır. Katılımcılardan kayıt boyunca hareket etmemeleri, gözlerini kapalı tutmaları, mümkün olduğunca zihinsel fonksiyonda bulunmamaları istenmektedir. Eğer görev var ise katılımcıların fonksiyon araştırmasına uygun olarak belirlenen görevi doğru öğrenmesi gerekmektedir.

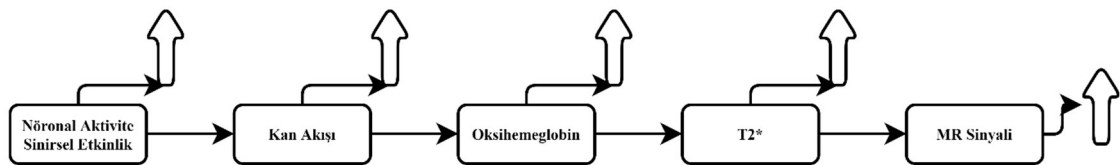
### 3.2.2. BOLD sinyali ve hermodinamik yanıt fonksiyonu

Roy ve Sherrington'un 1890'da yaptığı çalışmalar ile serebral kan akışının nöral aktiviteyi yansıtabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır. 1990 yılında Ogawa ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile kandaki oksijen seviyesi değişiminin T2\* ağırlıklı görüntüleri

etkilediği sonucuna ulaşmışlardır ve bu bilginin fMRG’de kullanılması beyin görüntüleme için çok önemli bir buluş olmuştur. Nöral aktivasyon değişimlerinin kandaki oksijen seviyesiyle ilişkili olması fMRG’nin beyin fonksiyon araştırmalarında kan oksijen seviyesindeki değişimlerin kullanılabilmesinin temelidir. fMRG, beynin nöral aktiviteye verdiği yanıtı kandaki oksijen seviyesine bağımlı BOLD sinyal değişikliklerinden yararlanarak belirlemektedir. Ölçüm kan akışı ve kandaki oksijen seviyesindeki değişiklikler ile yapılmaktadır. Bu değişiklik, uyaran ya da görev durumu karşısında ilgili bölgedeki nöronların daha fazla oksijen tüketmesi dolayısıyla o bölgeye daha fazla kan akışının olması ile ölçülür. Şöyle ki; duyuşal, motor, bilişsel türdeki görev veya uyaran ile beyindeki bir bölge uyarıldığında, görev ya da uyaran ile ilişkili bölgedeki vokseller aktivasyon gösterir, nöronların metabolik gereksinimleri artar ve daha fazla oksijen tüketmek isterler. Gereken oksijen hemoglobinin tarafından nöronlara iletileceğinden ilgili bölgeye kan akışı artar ve oksijen nöronların kullanımına sunulur.

Kandaki oksijen seviyesinin değişiminden üretilen BOLD sinyaller, bir vokseldeki zaman serisi boyunca değişen oksi-deoksihemoglobin miktarına duyarlıdır. BOLD kontrastı diyamanyetizm ve paramanyetizm ile bağlantılıdır. Dış manyetik alana yerleştirilen diyamanyetik madde bulunduğu alanı azaltma eğilimindeyken, paramanyetik madde bulunduğu alanı artırma eğilimi gösterir. Hemoglobin molekülü de oksijen taşıyıp taşıyamamasına göre değişen manyetik özelliklere sahiptir. Şöyle ki, oksijen içeren hemoglobin molekülü “oksihemoglobin” diyamanyetik özellik gösterirken, oksijen içermeyen hemoglobin molekülü “deoksihemoglobin (dHb)” paramanyetik özellik gösterir (Pauling and Coryell 1936). Hemoglobinin manyetik özelliğindeki bu değişim BOLD sinyaliyle görüntü oluşturma temelidir. fMRG’de paramanyetik özelliğe sahip deoksihemoglobin (dHb) T2 ve T2\* durulma zamanlarını kısaltır ve sinyal şiddetini azaltırken, diyamanyetik özelliğe sahip oksihemoglobin (Hb) T2 ve T2\* durulma zamanlarını uzatır ve sinyal şiddetini artırır.

Şekil 3.6'daki blok diyagram nöronal aktivite sonrasında artan kan akışı ile oksihemoglobin miktarının ve MR sinyal şiddetinin artmasını göstermektedir. T2\* duyarlı MR puls serileri kandaki oksijen seviyesinin daha yüksek olduğu yerlerde daha fazla MR sinyali, kandaki oksijensizlik seviyesinin daha yüksek olduğu yerlerde daha az MR sinyali göstermektedir (Thulborn et al. 1982).



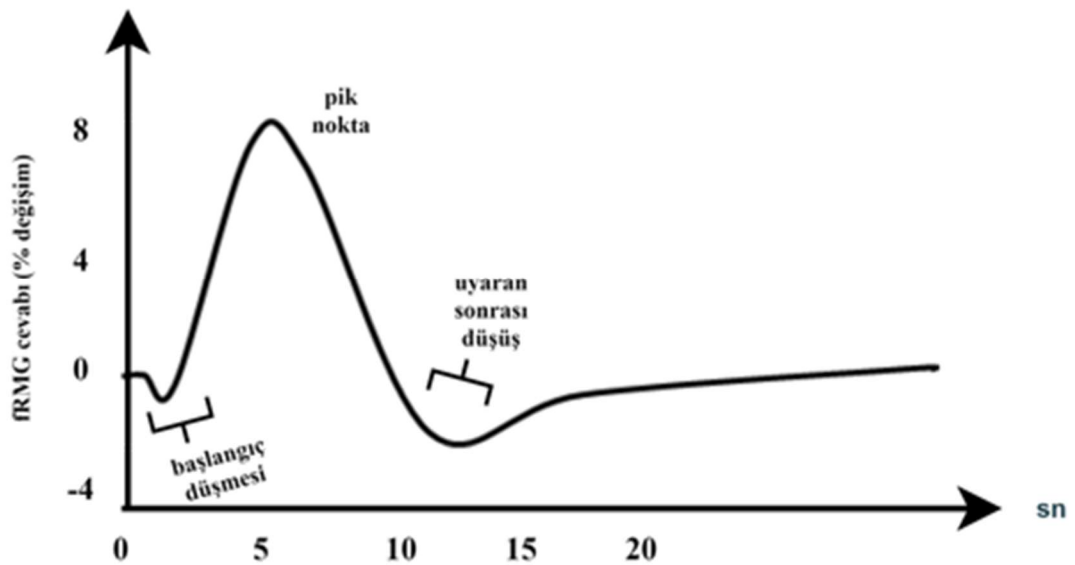
**Şekil 3.6.** Sinirsel aktiviteye bağlı oluşan MR sinyali

Nöronlar aktivite durumunda oksijen tüketmek isterler ve talep ettikleri oksijeni tükettiklerinde oksijen konsantrasyonu önceki seviyelere düşer. Böylece oluşan kan akışındaki dinamik düzenlemeye “Hermodinamik Yanıt” denir. Hermodinamik yanıtın zaman içerisindeki değişimine ise “Hermodinamik Yanıt Fonksiyonu” adı verilir.

Aktive olan nöron bölgesinde ani oksijen tüketimine bağlı olarak öncelikle oksihemoglobin miktarı azalmakta, artan deoksihemoglobin miktarı gösterdiği

paramanyetik özellikten dolayı uyarandan yaklaşık 2 saniye sonra “başlangıç düşmesi (initial dip)” adı verilen sinyal kaybına sebep olmaktadır. Aktive olan nöron bölgesine ihtiyacı olan oksijeni ulaştırmak amacıyla kan akışı artar, dolayısıyla oksihemoglobin miktarı artar. Uyarandan yaklaşık 5-6 saniye sonra sinyal en yüksek değerine ulaşır (X. Li 2014). 15-20 saniye sonra ise sinyal eski seviyesine dönmektedir. Dolaşım sisteminde beynin glikoz ihtiyacına verdiği yanıtın aldığı zaman, onu tetikleyen nöronal olaylara verdiği yanıtı birkaç saniye geciktirmektedir. Bu yüzden sinyal, uyarandan yaklaşık 5-6 saniye sonra pik seviyeye ulaşılmaktadır.

Anlık bir uyarının ardından oluşan hermodinamik yanıt fonksiyonu Şekil 3.7’de gösterilmektedir.



**Şekil 3.7.** Hermodinamik yanıt fonksiyonu

Bu özellikler kişiden kişiye hatta bölgeden bölgeye dahi değişiklik gösteriyor olmasına rağmen hermodinamik yanıt fonksiyonunun genel yapısı benzerlik göstermektedir. İki gama fonksiyonunun farkı olarak tanımlanan şeklin özellikleri özellikle görev tabanlı deney tasarımlarının bulunduğu analiz sonuçları için oldukça önemlidir (Oguz 2019).

Beynin doğrusal ve zamanla değişmeyen bir sistem olduğu kabul edilirse ilgilenilen bölgeye bir impuls uyarını gönderildiğinde çıkışta “Hermodinamik Tepki Fonksiyonunun (HTF)” oluşması beklenir. Beklenen BOLD sinyal yanıtı ise hermodinamik yanıt fonksiyonu ve nöronal aktiviteyi oluşturan deney tasarımının konvolüsyonudur. Şekil 3.8’de konvolüsyon işlemine ait diyagram verilmiştir.

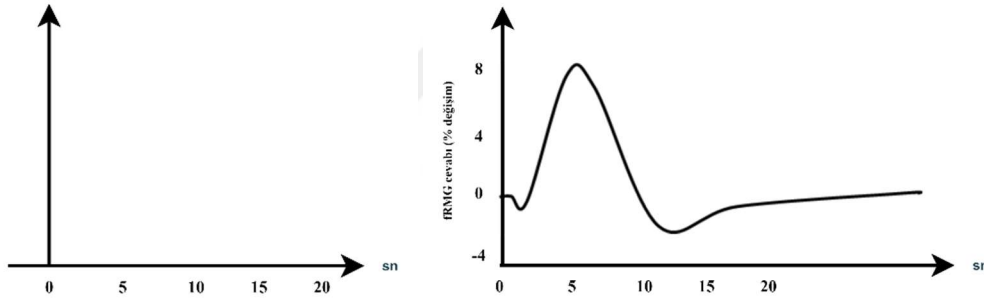


**Şekil 3.8.** Çıkışta oluşması beklenen BOLD sinyaline ait işlem diyagramı

Konvolüsyon denklemi ise eşitlik 3.3'te verilmiştir.

$$f * g(t) = \int_0^t f(\tau) \cdot g(t - \tau) d\tau \quad (3.3)$$

Alınan BOLD sinyal yapısına uygun bir regresör modeli için deney paradigması ile hermodinamik yanıt fonksiyonu birleştirilmektedir. Çıkışta oluşan beklenen BOLD sinyal yanıtı, deney tasarımına bağlı olarak ideal şartlarda olması gereken çıktıdır. Şekil 3.9'da impuls uyararı ve uyarana bağlı oluşan yanıt verilmiştir. Uyararı blok tasarım deney paradigmasına uygun olduğu durumda ise beklenen BOLD sinyal çıktısı ikisinin konvolüsyonu olacak şekilde değişmektedir.



**Şekil 3.9.** İmpuls uyararı ve uyarana bağlı oluşan BOLD yanıtı

### 3.2.3. Deney tasarımları ve zaman serileri

fMRG'de bir araştırma hipotezinin oluşturulmasının ardından hipotezi test edecek deneysel koşulların ve koşulları etkileyen uyarıların seçilmesi BOLD sinyalini mümkün olduğu kadar etkili değiştirmek için oldukça önemlidir. Deney tasarımlarının istatistiksel analiz ve çıkarımlara etkisi de ayrıca bir araştırma konusudur (Amaro and Barker 2006) ve tasarım yaparken dikkat edilecek önemli nokta istatistiksel güçtür. Bu aşamada amaç deneysel soruya, hipoteze en uygun tasarımı oluşturmak ve hangi deneysel tasarım etkisi BOLD sinyalinde önemli değişikliklere sebep olur sorusuna cevap bulmaktır. Fonksiyonları ilgili beyin bölgeleriyle ilişkilendirmeyi hedefleyen fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye araştırılmak istenen fonksiyona ait doğru soruların sorulması ve sorulara uygun deney tasarımının oluşturulması gerekmektedir (Oguz 2019).

Beyin fonksiyonlarının araştırılmasında tasarlanan deney düzeneğinin önemli olmasının sebebi deneylerin gözlemlenmek istenen fonksiyonlara yönelik oluşturulmasıdır. fMRG deney tasarımları, psikiyatrik ya da nörolojik çalışmalarda

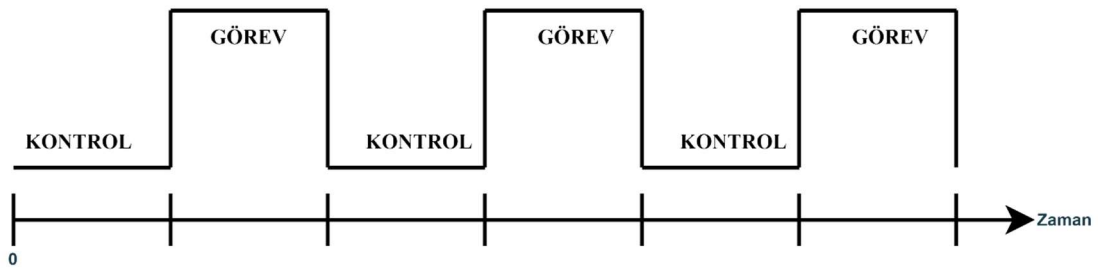
kullanılmak üzere göre kişinin hiç bir şey yapmadığı dinlenme durumu fMRG ve bir görev durumunda alınan kayıtlar için görev tabanlı fMRG olmak üzere iki gruba ayrılır.

Dinlenme durumunda alınan fMRG kayıtlarında kişiden herhangi bir fiziksel veya zihinsel aktivitede bulunmaması, kayıt esnasında gözlerinin kapalı olması ve herhangi bir şey düşünmemeleri istenir. Bu koşullarda beynin fonksiyonel mimarisini araştırmak için beyindeki anlık, düşük frekanslı BOLD sinyalleri ölçülmektedir (Fox and Raichle 2007; Smith et al. 2012). Bunun yanında görev tabanlı veya uyarıcı odaklı tasarımlar ile beyin aktivasyonu duysal uyarım, motor hareketi ya da bilişsel süreç gibi bir durumu karşısında incelemektedir.

Görev tabanlı deney tasarımında bireyden incelenmek istenen beyin fonksiyonunu aktive edecek görevi yerine getirmesi istenmekte ya da fonksiyonu aktive edecek bir uyaran uygulanmaktadır. Görev yerine getireceği durumda analiz sonuçlarının doğruluğu için bireyin yerine getireceği görevi önceden öğrenmesi de oldukça önemlidir. Görev veya uyaranlar kişiye MR uyumlu kulaklıklar ile işitsel olarak ya da monitörler ile görsel olarak sunulmakta ve uygulanmaktadır.

Görev tabanlı tasarım beyin fonksiyonunu aktive edecek görev durumu ve beyin fonksiyonunu aktive etmeyecek kontrol durumundan oluşur. Görev ve kontrol durumu arasında yoğunlukları değişen aktive olan voksellerdeki anlamlı farklılıklar incelenir. Görev tabanlı yaklaşım çeşitleri blok tasarım, olay ilişkili tasarım ve bunların birleşimi olan karma tasarım şeklindedir.

BOLD sinyalini etkileyen gürültüler nedeniyle göreve ilişkin sinyallere olan duyarlılığı arttırması açısından basit ve etkili bir yaklaşım olan blok tasarım deney paradigmaları kullanılmaktadır (T. T. Liu et al. 2001). Deneylerin uzun süreli olması büyük BOLD yanıtının oluşmasını sağlar. Genellikle koşul uzun bir süre boyunca sürekli olarak sunulur ve koşul blokları tekrarlanır. Şekil 3.10'da görüldüğü gibi blok tasarım deney paradigması artarda sıralanan kontrol ve görev bloklarından oluşmaktadır. Özellikle iki durum karşılaştırılmak isteniyorsa şiddetli BOLD sinyali üreten blok tasarım deney paradigması kullanılmaktadır. Blok sayıları ve süreleri eşit olarak tekrar edilmektedir.



**Şekil 3.10.** Blok tasarım deney yapısı

Olay bağımlı tasarım olarak adlandırılan diğer deney tasarım biçiminde görev ve dinlenme blokları sırayla değil rastgele sıralanmakta ve farklı sürelerde sunulabilmektedir. Blok tasarımdan farklı olarak dinlenme boşluklarına ve kesin uyaran zamanlarına sahip değildir. Karmaşık yapısına rağmen bazı uygulamalarda blok tasarım

deney paradigmasından daha güçlü BOLD yanıtı oluşturmaktadır. Aktivasyon ile BOLD sinyalini ilişkilendirmede daha güçlü bir yapısı vardır. Amaç farklı bilişsel olayları ayırt etmek ise olay bağımlı tasarım daha faydalıdır ve ayrıca bazı kısa süreli durumlarda da olay bağımlı deney paradigmaları tercih edilmektedir.

Karma tasarım olarak adlandırılan diğer deney tasarım türünde ise blok ve olay ilişkili tasarımlar birleştirilir, uyaranlar ayırık ve düzenli bloklar halinde oluşturulur. Her blokta birden fazla olay türü vardır.

### 3.3. Matematiksel Yöntemler

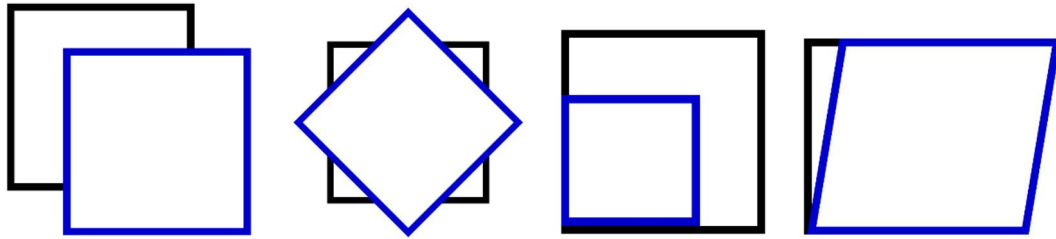
fMRG analizinde kişilerin kafa hareketlerini düzenlemek, kişiler arasında karşılaştırma yapabilmek gibi sebepler ile görüntülerin uzaysal olarak dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu bölümde veri analizinin önışleme aşamasında kullanılan temel matematiksel yöntemlerden bahsedilmektedir.

#### 3.3.1. Dönüşüm modelleri

Dönüşüm modelleri afin dönüşüm, parçalı doğrusal dönüşüm ve doğrusal olmayan dönüşüm modellerinden oluşmaktadır.

Afin dönüşümü, bir koordinat sisteminde verilen noktaların başka bir uzaydaki karşılıklarının bulunması olarak tanımlanan koordinat dönüşümleri için kullanılan geometrik dönüşüm yöntemlerindendir. Dönüşümden önce bir doğru üzerinde bulunan nokta kümesi afin dönüşümü sonrasında da doğru üzerinde düşmeye devam edeceğinden afin dönüşümler ile nesne şeklinde eğilme, bükülme gibi köklü değişiklikler yapmak mümkün değildir. Doğrusal dönüşümlerin kombinasyonunu içeren afin dönüşümleri üç eksen boyunca öteleme (translation), döndürme (rotation), ölçeklendirme (scale), kesme (shear) işlemlerini yapmaktadır. Şekil, boyut, pozisyon ve yönelim değişikliklerinin tümünü göz önüne alarak dönüşüm işlemi yapılmaktadır.

Şekil 3.11’de sırasıyla öteleme döndürme ölçekleme ve kesme doğrusal dönüşüm işlemlerine ait görseller gösterilmektedir. Siyah renk orijinal konumu, mavi renk ise dönüştürülmüş yeni konumları temsil etmektedir.



**Şekil 3.11.** Öteleme, döndürme, ölçekleme ve kesme doğrusal dönüşüm işlemleri

Üç boyutlu bir görüntüde işlemlerin her biri her boyut için gerçekleştirilir ve her boyut için her işlem bir parametre ile temsil edilir. Böylece üç boyutlu bir görüntünün afin dönüşümü 12 parametre ile açıklanmaktadır.

Afin dönüşüm görüntü koordinatlarında aşağıdaki eşitliklerde temsil edilebilen doğrusal değişiklikleri içermektedir.

$$C_{\text{dönüştürülmüş}} = T * C_{\text{orjinal}} + \text{Öteleme} \quad (3.4)$$

$C_{\text{dönüştürülmüş}}$ , dönüştürülmüş koordinatları,  $C_{\text{orjinal}}$  orijinal koordinatları, T ise dönüşüm matrisini temsil etmektedir. N boyutlu koordinatlar genellikle (N+1) boyutlu matris ile temsil edilir. Bu durum 3.4 eşitliği yerine 3.5 eşitliği şeklinde yazmamıza izin vermektedir.

$$C_{\text{dönüştürülmüş}} = T * C_{\text{orjinal}} \quad (3.5)$$

T matrisinin x ve y eksenlerinde öteleme, döndürme, ölçekleme ve kesme işlemlerine ait biçimleri çizelge 3.1’de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Afin Dönüşümleri için dönüşüm matrisleri

| Dönüşüm İsmi             | Dönüşüm Matrisi                                                                                              |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Öteleme<br>(Translation) | $T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & TransX \\ 0 & 1 & TransY \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$                            |
| Döndürme<br>(Rotation)   | $T = \begin{bmatrix} \cos\theta & -\sin\theta & 0 \\ \sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ |
| Ölçekleme<br>(Scaling)   | $T = \begin{bmatrix} ScaleX & 0 & 0 \\ 0 & ScaleY & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$                            |
| Kesme<br>(Shearing)      | $T = \begin{bmatrix} 1 & ShearX & 0 \\ ShearY & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$                            |

Üç boyutlu koordinatlarda görüntü üzerindeki her bir  $X_1, X_2, X_3$  noktası için başka bir uzaydaki  $Y_1, Y_2, Y_3$  koordinatlarında haritalandırılmasına ait denklemler 3.6 eşitliğinde verilmiştir.

$$Y_1 = T_{11}X_1 + T_{12}X_2 + T_{13}X_3 + T_{14}$$

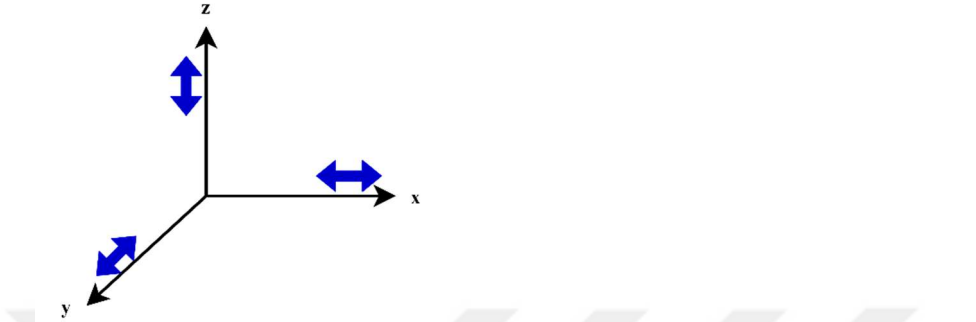
$$Y_2 = T_{21}X_1 + T_{22}X_2 + T_{23}X_3 + T_{24}$$

$$Y_3 = T_{31}X_1 + T_{32}X_2 + T_{33}X_3 + T_{34} \quad (3.6)$$

Afin dönüşümün alt kümesi olan katı cisim dönüşümü aynı kişiye ait fonksiyonel görüntüleri yeniden hizalama ile fonksiyonel ve anatomik görüntüleri bağdaştırmak için kullanılmaktadır. Bu yöntem hizalanacak nesnelerin şekil ve boyutunun aynı olduğunu

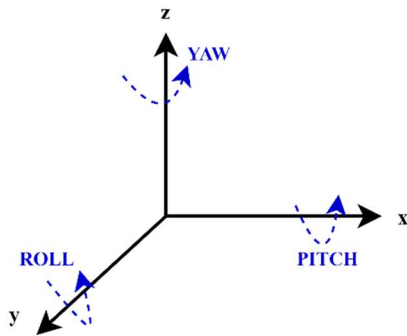
varsaymaktadır. Bu yüzde aynı kişiye ait görüntülerde yapılan işlemlerde kullanılmaktadır. Önce öteleme ardından döndürme parametreleri görüntüye uygulanmaktadır. Üç eksen boyunca öteleme (translation) ve döndürme (rotation) işlemlerinden oluşan katı cisim dönüşümleri 6 parametre ile temsil edilmektedir.

X, y ve z ekseninde öteleme (translation) işlemi Şekil 3.12’de gösterilmektedir.



**Şekil 3.12.** x, y ve z ekseninde öteleme işlemi

X eksen etrafında döndürme işlemi “pitch”, y eksen etrafında döndürme işlemi “roll”, z eksen etrafında döndürme işlemi “Yaw” olarak tanımlanmakta ve eksenlerdeki rotasyonlar Şekil 3.13’te gösterilmektedir.



**Şekil 3.13.** x, y ve z ekseninde döndürme işlemi

Afin dönüşümünde kullanılan formüllerde katı cisimlerin doğrusal yer değiştirmelerini temsil etmek için öteleme matrisi, açısal yer değişimlerini temsil etmek için ise döndürme matrisleri kullanılmaktadır. Bir görüntünün diğeri ile eşleşebilmesi için değiştirebileceği yolların sayısı serbestlik derecesi ile tanımlanmıştır ve üç eksenli afin dönüşümün 12, katı cisim dönüşümünün 6 serbestlik derecesi vardır.

Parçalı doğrusal dönüşümler afin dönüşümünün bir uzantısıdır ve görüntü birkaç bölüme ayrılarak bölümlerin her birine farklı doğrusal dönüşümler uygulanmaktadır.

Doğrusal işlemler ile sınırlı olan afin dönüşümlerden çok daha fazla esneklik sunan doğrusal olmayan dönüşümler ise farklı görüntüleri daha doğru şekilde birbiri ile eşleştirebilmektedir. Afin dönüşümler ile düzeltilemeyen farklılıkları, görüntüyü eğip bükerek düzeltmekte, farklılıkları minimuma indirmektedir.



### 3.3.2. Maliyet fonksiyonları

Maliyet fonksiyonu, dönüşüm modelindeki hangi parametrelerinin görüntüleri en iyi şekilde hizalayabileceğini tahmin etmek için görüntüler arasındaki farkı tanımlamaktadır. Dönüşüm modellerindeki parametreler maliyet fonksiyonu ile bulunmakta, koordinatlar diğer sisteme taşınmaktadır. İyi bir maliyet fonksiyonu görüntüler iyi hizalandığında küçük, yanlış hizalandıkça büyük hale gelmektedir. Maliyet fonksiyonun seçimi aynı zamanda görüntü türlerine de bağlıdır. Görüntü türleri aynı ise yani farklı zaman noktalarındaki fMRG verilerinin yeniden hizalanması işlemi için maliyet fonksiyonunun yalnızca iki görüntü boyunca vöksel yoğunluklarının benzerliğini belirlemesi yeterlidir. Bu şekilde bir durum “mod içi” kayıt olarak adlandırılırken, görüntü türlerinin farklı olması “modlar arası” kayıt olarak isimlendirilir. En küçük kareler, karşılıklı bilgi, normalize korelasyon, korelasyon oranı gibi maliyet fonksiyonu türlerinden veri analizinde kullanılanlar bu bölümde kısaca anlatılmaktadır. Genellikle en küçük kareler yöntemi kullanılmaktadır.

En küçük kareler maliyet fonksiyonu, çoğunlukla istatistiksel yöntemlerin temelini oluşturduğu için en bilinen türdür. Her bir görüntüdeki vöksel yoğunlukları arasındaki ortalama kare farkını ölçmektedir. Denklemi 3.7 eşitliğinde verilmektedir.

$$C = \sum_{v=1}^n (A_v - B_v)^2 \quad (3.7)$$

Formüle göre  $A_v$  ve  $B_v$  sırasıyla A ve B görüntülerindeki v'inci vöksellerin yoğunluğunu temsil etmektedir. Her vökseldeki değerlerin benzerliğini ölçtüğü için mod içi kayıta kullanılmak için uygun bir yöntemdir.

Karşılıklı bilgi maliyet fonksiyonu ise bilgi teorisinin entropi kavramından doğar ve farklı türlerdeki görüntüler için modlar arası kayıt için kullanılmaktadır. Görüntü yoğunluklarının basitçe eşleştirilemediği durumlarda kullanılmaktadır.

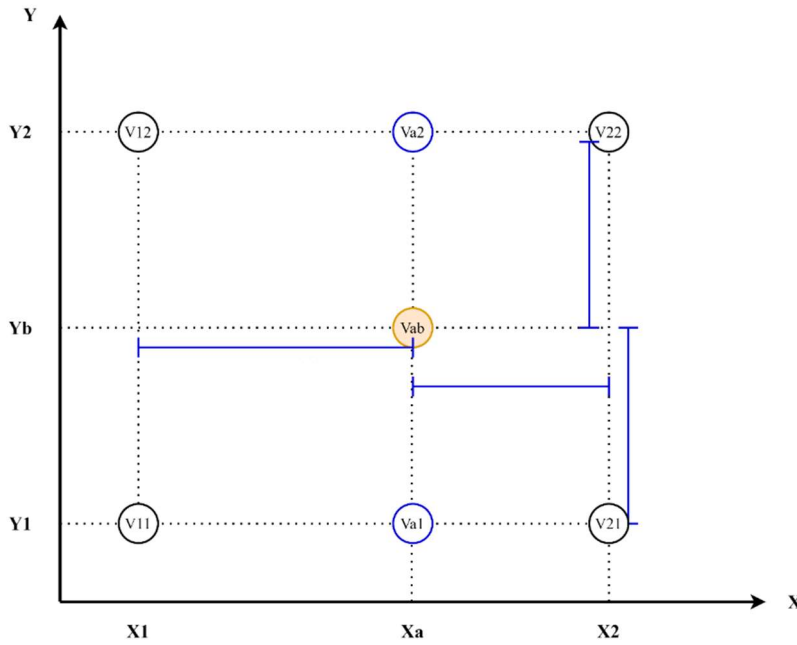
### 3.3.3. İnterpolasyon

Mevcut olan ve değeri bilinen noktalardan yola çıkarak, bu noktalar arasında değeri bilinmeyen farklı bir yerdeki noktanın değerini tahmin etme işlemine interpolasyon denir. Dönüşüm modeline ait parametreler belirlendikten sonra vöksellerin orijinal koordinatları yeni alana dönüştürülür. Fakat dönüştürülen koordinatlar orijinal koordinatları ile tam olarak eşleştirilemeyeceğinden vöksel değerlerinin orijinal görüntüye göre doldurulması gerekmektedir. Bu işlem için vöksel merkezleri arasında örnekleme yapılmalı, interpolasyon yöntemleri ile ara noktalardaki yoğunluk değerleri tekrar hesaplanmalıdır. Kısaca bu işlem ile dönüştürülen görüntüler yeniden örneklenerek dönüştürülen alandaki vökseller ilk görüntüdeki vökseller ile eşleştirilmektedir.

En yakın komşu interpolasyonunda yeni vöksel değeri orijinal görüntüdeki en yakın vöksel değeri ile değiştirilerek oluşturulmaktadır. Oluşturulan görüntüler genellikle çözünürlüğü düşük, bloklü görünüme sahip görüntülerdir. Bu sorunlardan dolayı nadiren kullanılmaktadır. Yöntemin avantajı orijinal vöksel yoğunluğunun korunmasıdır. Bu yüzden vöksel değerlerinin fiziksel yoğunlukları değil etiketleri temsil ettikleri

durumlarda görüntü dönüştürmek için tercih edilen bir yöntemdir. Örneğin, hipokampustaki vokselle değeri 12, amigdalaadaki voksellerin değeri ise 20 olduğu durum için bu sayılar arasında ortalama alan bir interpolasyon yönteminin kullanılması anlamsız sonuçlar verecektir. Dönüştürülen görüntüdeki etiket değerinin orijinal görüntüdeki değerleri koruması için en yakın komşu interpolasyonu kullanılması uygundur.

Üç boyutta uygulandığı için genellikle “tri-linear interpolation” olarak adlandırılan doğrusal interpolasyon yöntemi orijinal görüntüdeki en yakın noktaların ağırlıklı ortalamasının alınmasını içermektedir. En yakın komşu yöntemine göre daha yavaş fakat görüntüler daha az blokludur. Yüksek dereceli interpolasyon yöntemlerine göre daha hızlıdır fakat görüntüleri daha çok bulanıklaştırmaktadır.



**Şekil 3.14.** Doğrusal görüntü interpolasyonunun iki boyutta temsili

$V_{ab}$  noktasının yeni değerini belirlemek için öncelikle  $V_{a1}$  ve  $V_{a2}$  noktalarının değerleri lineer interpolasyon kullanılarak 3.8 eşitliğindeki denklemlere göre hesaplanmalıdır.

$$V_{a1} = \frac{V_{11}(X_2 - X_a) + V_{21}(X_a - X_1)}{(X_2 - X_1)}$$

$$V_{a2} = \frac{V_{12}(X_2 - X_a) + V_{22}(X_a - X_1)}{(X_2 - X_1)} \quad (3.8)$$

Hesaplanan  $V_{a1}$  ve  $V_{a2}$  arasındaki  $V_{ab}$  değeri 3.9 eşitliğindeki gibi hesaplanır.

$$V_{ab} = \frac{V_{a1}(Y_2 - Y_b) + V_{a2}(Y_b - Y_1)}{(Y_2 - Y_1)} \quad (3.9)$$

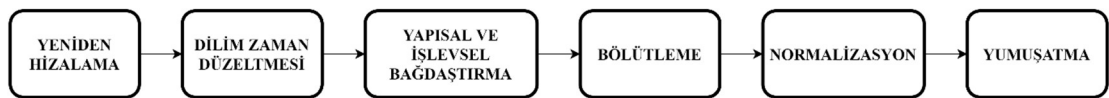
### 3.4. Önışleme

fMRG verilerini tarayıcı manyetik alanının homojen olmamasından kaynaklanan gürültüler, tarayıcıdaki kafa hareketinden kaynaklanan etkiler, kişiler arasındaki anatomik farklılıklar, ölçülen BOLD sinyali üzerindeki kaçınılmaz fizyolojik ve nöral olmayan etkiler, veri edinim protokolü gereği zamansal ve uzaysal görüntü bozulmaları da dahil olmak üzere solunum fonksiyonları, kalp atış hızı, sinirsel aktivite, fizyolojik gürültü, termal gürültü gibi faktörler etkilemekte ve veri kaybına sebep olmaktadır.

Özellikle kafa hareketlerinden kaynaklanan istenmeyen etkileri azaltmak için kayıt sırasında aparatlar kullanılmasına rağmen etkiler tamamen ortadan kalkmamaktadır. Bu faktörlerin geçersiz istatistiksel sonuçlara yol açması sebebiyle veri analizinden önce uygulanan önışleme adımları faktörlerin etkisini düzeltmeye ya da sıfıra indirmeyi amaçlamaktadır. Bu işlemlerin yüksek hassasiyetle yapılması oldukça önemlidir ve yüksek hassasiyet işlevsel çözünürlüğü dolayısıyla istatistiksel sonuçların doğruluğu arttırmaktadır.

Verileri etkileyen faktörlerin etkisini ortadan kaldırmak ya da en azından azaltmak için bazı standart prosedürler geliştirilmiştir. Prosedürlerin özellikleri farklı yazılım programlarına (örneğin; SPM, FSL, AFNI vb.) göre değişiklik gösterse dahi genel amaç ve yaklaşımları benzerdir. Standart düzeydeki önışleme hattı ilgili olmayan değişkenleri veriden uzaklaştırmak ve verileri analize hazırlamak için tarayıcı içerisindeki kişi hareketini tahmin etmek ve düzeltmek için yeniden hizalama (realignment), veri edinim protokolü gereğince zamansal bozulmalarının düzeltilmesi için dilim zaman düzeltmesi (slice-timing correction), fonksiyonel ve anatomik görüntüleri hizalamak için yapısal ve işlevsel bağdaştırma (coregistration), yapısal görüntülere uygulanan bölütleme (segmentation), farklı kişiler arasındaki anatomik farklılıkları gidermek için normalizasyon (normalization) ve gürültüleri azaltmak için yumuşatma (smoothing) gibi aşamalardan oluşmaktadır.

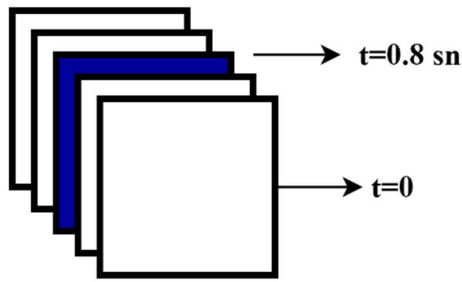
Şekil 3.15'te önışleme aşamalarına ait genel diyagram verilmiştir.



**Şekil 3.15.** Önışleme adımları

#### 3.4.1. Zaman düzeltmesi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye alınan görüntüler art arda sıralanırken kesitler sırayla alındığı için ilk alınan kesit ile son alınan kesit arasında zaman farkı bulunmaktadır. Blokların alınan kesitleri temsil ettiği düşünüldüğünde Şekil 3.16'da kesitler arasında oluşan zaman farkı gösterilmiştir.



**Şekil 3.16.** Kesitlerin sırayla alınması

Kesitler artan (ascend) veya azalan (descend) şekilde sıralı olarak alınabileceği gibi önce çift numaralı dilimler daha sonra tek numaralı dilimler ya da tam tersi olacak şekilde aralıklı (interleaved) olarak da alınabilmektedir. Aralıklı olarak alınmış görüntüler için önışlemede ilk adım zaman düzeltmesinin uygulanmasıdır.

fMRG ile veri edinim protokolünün sıralı yapısı gereği kesitler arasında oluşan zaman farkı dilim zaman düzeltme (Slice Timing Correction) önışleme adımı ile düzeltilmektedir. İstenilen durum tüm kesitlerin aynı anda alınmış gibi olması ve tüm beyin için aynı zaman noktasından sinyali elde etmektir. Bu işlem ile uygun interpolasyon (sinc interpolasyon) tekniği kullanılarak kesitler referans bir kesite göre zamanda kaydırılmakta ve tüm kesitler referans kesite göre zaman ekseninde yeniden örneklenmektedir. Referans görüntü olarak kesitlerin alım sırasına göre ortadaki görüntü seçilir. Böylece tüm görüntüler için maksimum TR/2 kadar kaydırma yapılmış olur.

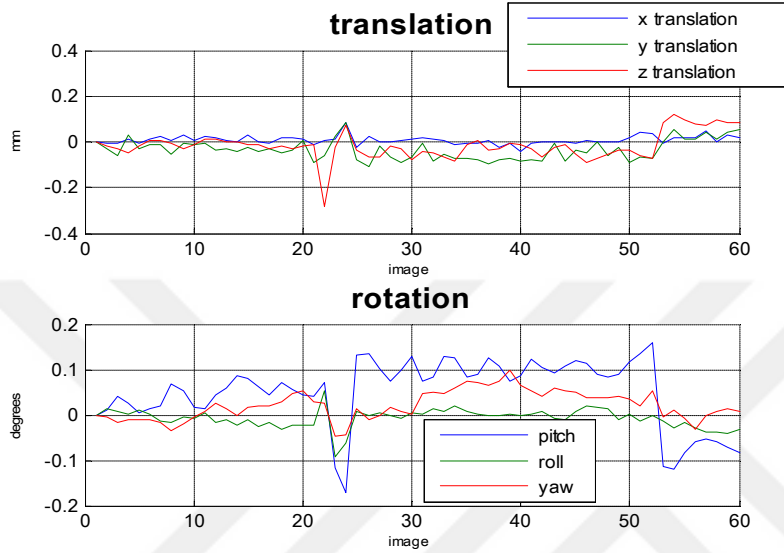
### 3.4.2. Yeniden hizalama

Kafa hareketlerinden kaynaklanan istenmeyen etkileri azaltmak için kayıt sırasında cihaz içerisinde hareketi önleyecek aparatlar kullanılmasına rağmen etkiler tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Veri analizini etkileyen en önemli etkilerden biri katılımcının cihaz içerisindeki kafa hareketleridir. Bu yüzden, hareketten kaynaklanan artefaktları yok etmek için aynı kişiden alınan bir dizi görüntü referans görüntüye göre yeniden hizalanmaktadır. Analiz için ciddi problem oluşturduğundan dolayı yeniden hizalama en önemli önışleme adımlarından biridir (Daşgin, Yaman, and Akdi 2019).

Yeniden hizalama olarak adlandırılan hareket düzeltme aşamasında amaç görüntü serisini aynı alanda eşleştirmek, görüntü kalitesini bozan kafa hareketlerinin etkisini azaltmak dolayısıyla diğer önışleme adımlarında olduğu gibi veri kalitesini, test gücünü ve hassasiyeti arttırmaktır.

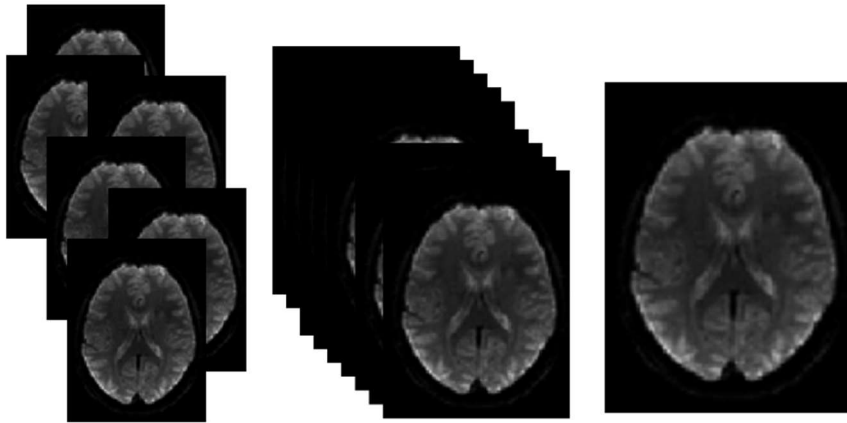
Kafa şeklinin referans görüntü ile aynı olduğu, hareketin bir eksen boyunca gerçekleştiği varsayılarak hareket düzeltmesi tüm fMRG görüntülerinin referans görüntüye göre yeniden hizalanması prensibine dayanmaktadır. Aynı kişiye ait görüntülerde kafa şeklinin referans görüntüler ile aynı olduğu yalnızca vücut hacminin bir eksen boyunca değiştiği varsayıldığı için yeniden hizalama işleminde dönüşüm modeli olarak üç eksenle öteleme (translation) ve döndürme (rotation) parametrelerinden oluşan katı cisim dönüşümü uygulanmaktadır. İki görüntü arasındaki farkı en aza indiren dönüşüm için en küçük kareler toplamı maliyet fonksiyonu kullanılmaktadır. Hesaplanan parametrelere göre dönüşüm yapıldıktan sonra ve fonksiyonel görüntülerin tümü birbirine

göre yeniden hizalandıktan sonra voksellerin hizalama sonrası yoğunluklarını belirlemek için yeniden dilimleme işlemi yapılmaktadır. Tüm görüntüler B-spline interpolasyonu kullanılarak ilk oturumun ilk taraması olan referans görüntüye göre yeniden örneklenmektedir. 3.3. başlığında katı cisim dönüşümü, maliyet fonksiyonu ve interpolasyon ile ilgili detaylı bilgi bulunmaktadır. Şekil 3.17’de yeniden hizalama sonrası üç eksende oluşan öteleme ve döndürme için 6 parametreye ait düzeltme eğrileri verilmiştir.



**Şekil 3.17.** Öteleme ve döndürme parametreleri için düzeltme eğrileri

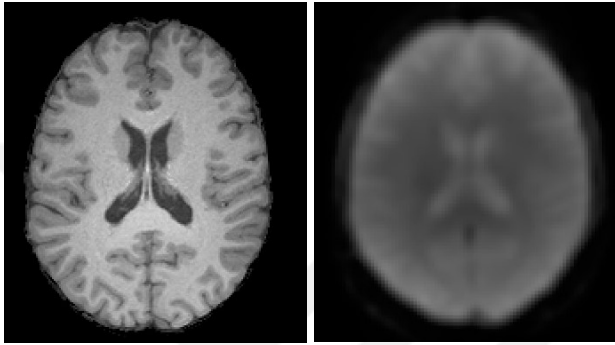
Yeniden hizalama ön işleme adımının sonunda hizalanmış görüntülerin ortalaması alınmakta ve daha sonra bağdaştırma işlemi için kullanılmaktadır (Karl J Friston et al. n.d.). Yeniden hizalama adımı normalizasyon adımından önce uygulanmalıdır. Şekil 3.18’de hizalanmış zaman serileri ve hizalanan verilerden alınan ortalama görüntü gösterilmektedir.



**Şekil 3.18.** Görüntülerin hizalanması ve ortalama görüntü

### 3.4.3. Yapısal ve işlevsel bağdaştırma

fMRG kaydı sırasında fonksiyonel görüntüler ile birlikte yapısal MR görüntüleri de kaydedilir. Fonksiyonel MR görüntüleri, yapısal MR görüntülerine göre daha düşük uzaysal çözünürlüğe ve daha az anatomik detaya sahiptir. Şekil 3.19’da görüldüğü gibi fonksiyonel görüntülerde konum bilgisi yapısal görüntüdeki kadar açık değildir. Fonksiyonel görüntüde dokular arasındaki geçiş belirgin değildir, bulanık görünmektedir. Fonksiyonel görüntülerde sadece ventriküller ve gri cevher çizgisi ayırt edilirken yapısal görüntülerde sulkus, girus gibi beynin diğer kısımları da görünmektedir. Yapısal görüntülerde gri madde ve beyaz madde arasındaki sınırlar ayrıntılı olarak görünürken beynin şekli, boyutu, yüzey kıvrımları daha belirgindir.



**Şekil 3.19.** Yapısal ve fonksiyonel MR görüntüsü

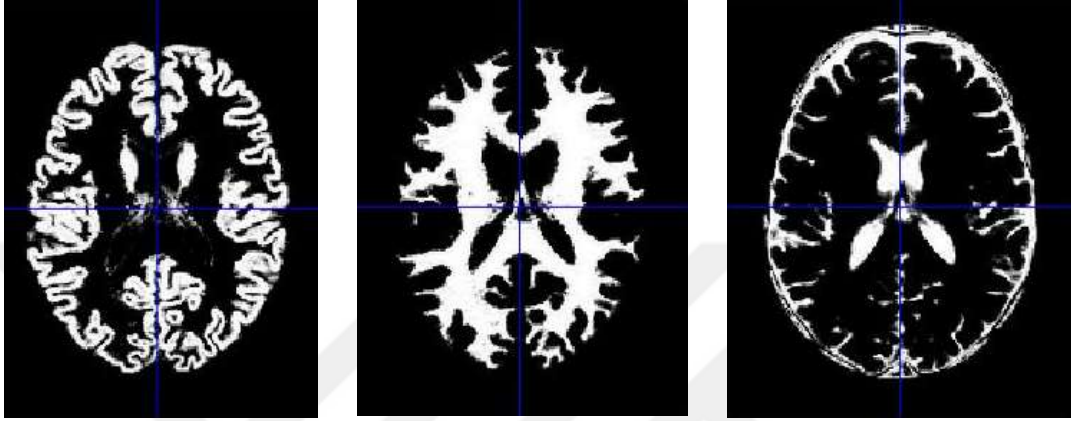
Yapılan analizin ardından aktivasyonların hangi beyin bölgesinde olduğunu göstermek ve fMRG haritalama sonuçlarını daha doğru görüntüleyebilmek için fonksiyonel görüntüler anatomik görüntüler üzerinde haritalandırma istenmektedir. Bu yüzden düşük çözünürlüklü fonksiyonel MR görüntülerinin anatomik bilgileri ile yüksek çözünürlüklü yapısal MR görüntüleri eşleştirilir, iki farklı yapıdaki görüntü aynı koordinat sistemine çekilir. Bu işleme yapısal ve işlevsel bağdaştırma denir. Fonksiyonel görüntülerin anatomik görüntüler üzerinde haritalanmış olması normalizasyon aşaması için oldukça önemlidir.

Daha önce hizalanmış olan fonksiyonel görüntülerden oluşturulan ortalama görüntü ile tek bir yapısal görüntüden oluşan referans görüntü arasında hizalama işlemi yapılmaktadır. Görüntü türleri farklı olsa dahi beynin büyüklüğü ve şekli neredeyse aynı olduğundan yeniden hizalama işleminde dönüşüm modeli olarak katı cisim dönüşümü kullanılır (Kontos et al. 2004). İki farklı modaliteye ait görüntülerin hizalanması için yeniden hizalama aşamasında maliyet fonksiyonu olarak kullanılan en küçük kareler bu işlemde kullanılamaz. Görüntü türleri farklı olduğu için eşleştiklerinde fark çok büyük olur, minimize edilemez. Bu yüzden karşılıklı bilgi (Mutual Informaion, MI) maliyet fonksiyonu kullanılmaktadır (Collignon et al. 1995; F et al. 1997; Woods, Cherry, and Mazziotta 1992). Matematiksel anlamda daha detaylı bilgi 3.3. başlığında açıklanmıştır.

### 3.4.4. Bölümleme

MR görüntüleri üç doku tipinde sınıflandırılır ve bölümleme ile anatomik görüntülerin beyaz madde (BM), gri madde (GM) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bölümlerine ayrılır. Bölümleme için ICBM (International Consortium of Brain Mapping)

tarafından belirlenen ve standart olarak kabul edilen doku olasılık haritaları kullanılır (Mazziotta et al. 2001). Düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntülerde beyin bölgeleri ve doku ayrımı belirgin olmadığından aynı kişiden alınan yüksek çözünürlüklü yapısal görüntü bölümlere ayrılır. Böylece yapısal görüntülerle bağdaştırılmış olan fonksiyonel görüntüler üzerinde de beyin bölgeleri ayırt edilmiş olur. Analizi belirli bir bölüm ile sınırlandırmak, yalnızca belirlenen bölgedeki vokselleri incelemek için kullanılan bir ön işleme adıdır. Şekil 3.20’de bölümlendirme sonrası oluşan GM, WM ve BOS görüntüleri gösterilmektedir.



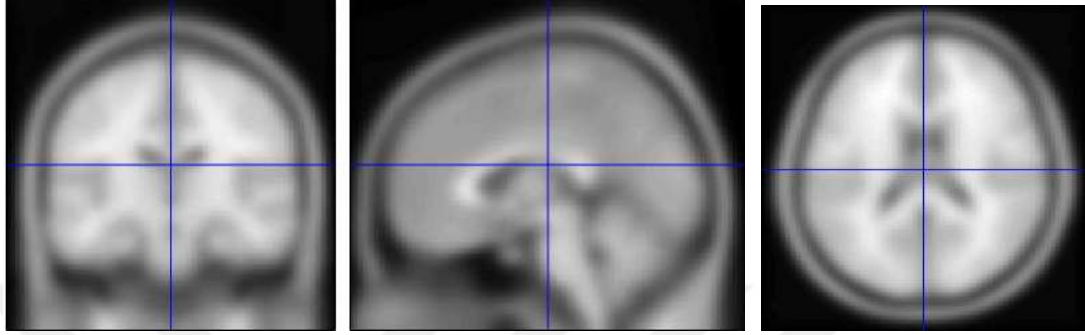
**Şekil 3.20.** Gri madde, beyaz madde, beyin omurilik sıvısı görüntüleri

### 3.4.5. Normalizasyon

Beyinlerin genel boyutları 1100 cc ile 1500 cc arasında değişir ve varyasyon yaklaşık %30’dur. Merkezi sulkus gibi önemli konumlar dahi konum, dallanma, uzunluk açısından farklılık göstermektedir. Serebral korteksin mimari yapısı da kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu yüzden farklı kişilerden kayıt alınarak yapılan grup çalışmalarında kişilerin kafa şekillerinin, yapılarının, boyutlarının birbirinden farklı olması karşılaştırma yapılmasını, sonuçların birbiriyle ilişkilendirilmesini, genelleme yapılmasını engellemektedir. Grup çalışmalarının yapılabilmesinin yanında bilimsel faaliyetlerin anlaşılabilmesi ve literatüre katkı sağlanabilmesi için tüm verilerin standart ve ortak bir şablona taşınması gerekmektedir. Beynin karmaşıklığı ve insanlar arasında gösterdiği farklılıklar standart yaklaşımların uygulanmasını engellemektedir ve doğru sonuçların alınması için kişiden kişiye çok farklılık göstermeyen bir yapının referans noktası alınması gerekmektedir. İnsanlarda “Corpus Callosum” yapısı tamamen aynı değildir fakat daha önceki çalışmalarda görüldüğü üzere referans olarak kullanılabilir bir noktadır. Normalizasyon işlemi ile tüm verilerin Talairach ve MNI (Montreal Neurological Institute) gibi referans olarak kullanılan standart atlas ve şablonlar üzerinde gösterilmesi ile farklılık sorunu ortadan kaldırılmaktadır.

Beyin atlasları; koordinat, anatomik ve fonksiyonel etiketler içeren ve etiketleme için kullanılan yüksek çözünürlüklü yapısal bir beyin görüntüsü sağlamaktadır. İlk kez 1967 yılında geliştirilen standart koordinat sistemi Talairach’tır. 60 yaşında bir kadının ölümünün ardından beyin bölümleri üzerine yapılan çalışma ile ortaya koyulan, Talairach beyin atlası, beyin büyüklük ve şeklinden bağımsız olarak beyin yapısının belirlenmesini sağlar. 1990 yılında ise MNI koordinat sistemi geliştirilmiştir. Atlasların

alt sınıfı olan beyin şablonları ise etiket bilgisi içermez ve normalizasyon işleminde referans görüntü olarak kullanılmaktadır. İki sistem birbirine dönüştürülebilmekte ve araştırma sonuçları ortak bir noktada toplanabilmektedir. Günümüz araştırmalarında yaygın kullanılan standart MNI şablonudur. 152 katılımcıdan alınan görüntüler ile oluşturulan MNI152 şablonun kullanılmasıyla araştırmalar arasında ortak bir yapı ve sonuçları karşılaştırmak için evrensel bir dil oluşmaktadır (Harı et al. 2020a). MNI şablonuna ait görüntüler Şekil 3.21’de üç farklı rotasyonda bulunmaktadır.

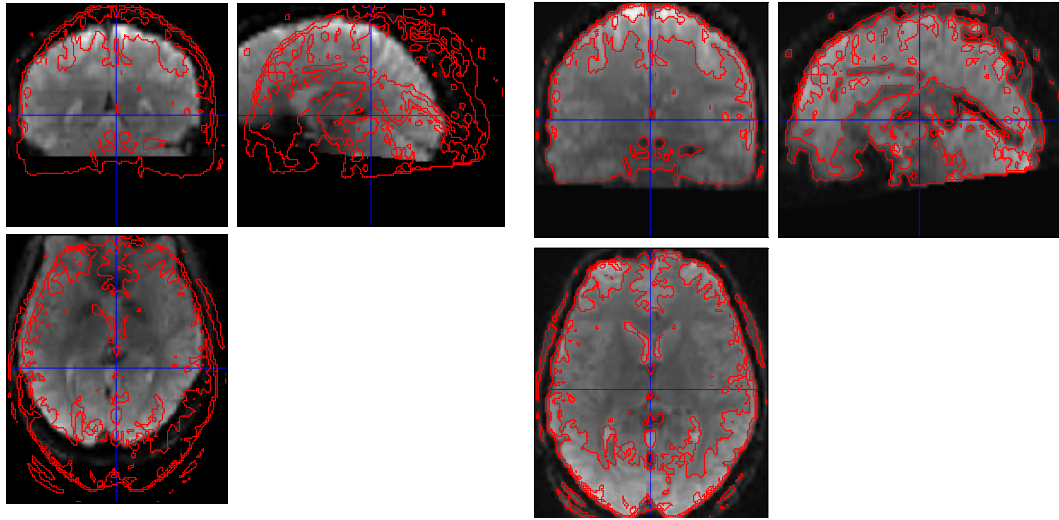


**Şekil 3.21.** Üç farklı kesitte MNI şablonu

Normalizasyon işleminde amaç, farklı şekil ve yapıdaki beyin görüntülerini matematiksel olarak öteleme ve döndürmeye ilaveten yakınlaştırma, bükme ve görüntüler arasındaki ince farklılıkların düzeltilmesini sağlayan doğrusal olmayan dönüşümleri kullanarak görüntüleri standart şablon ile aynı olacak duruma getirmek ve aynı zamanda kafa hareketlerini gidermektir. İki basamakta gerçekleştirilir. Şöyle ki, farklı kişilere ait görüntüler standart şablon ile eşleştirileceği için şekil, boyut, pozisyon, yönelim gibi tüm değişiklikleri üç ekseninde göz önüne alan 12 parametrelili (3 öteleme, 3 döndürme, 3 ölçekleme, 3 kesme) afin dönüşümü ve afin dönüşüm ile düzeltilemeyen anatomik değişiklikleri düzelten doğrusal olmayan dönüşüm modeli kullanılmaktadır. Normalizasyon fonksiyonu olarak yoğunluk farklarının kareleri toplamını en aza indiren en küçük kareler fonksiyonu kullanılmaktadır (S. Ulmer et al. 2013). Koordinatları aktarılan görüntü 4.dereceden spline interpolasyon yöntemi ile yeniden örneklenmektedir.

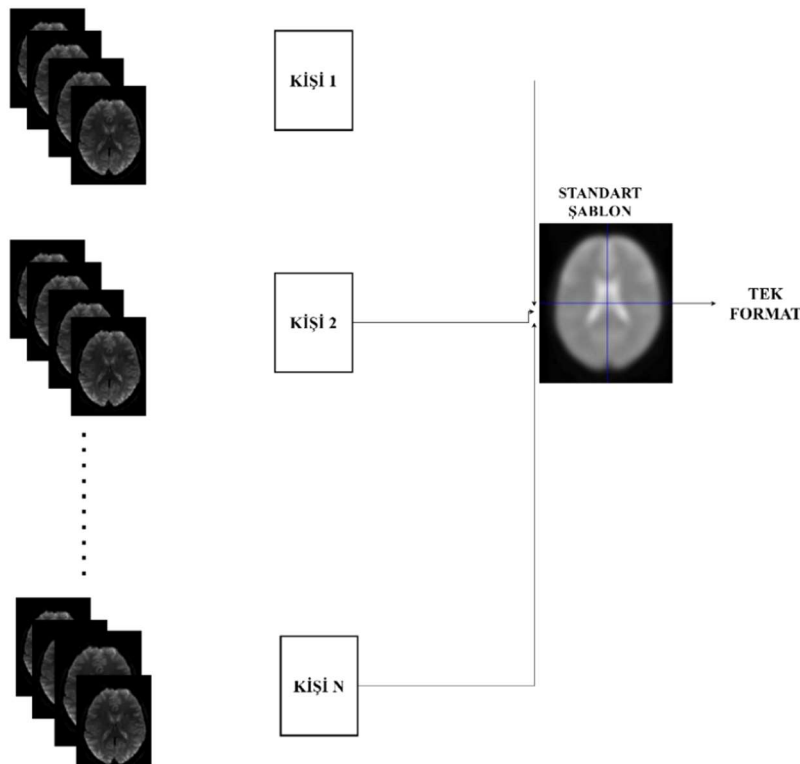
Kırmızı kontur çizgileri MNI şablonunu temsil etmektedir ve görüntüye uygulanan normalizasyon işlemi Şekil 3.22’de verilmiştir.





**Şekil 3.22.** MNI şablonu üzerinde görüntülerin normalizasyon işleminden önce ve sonraki durumlarının konturlar ile çizilmesi

Normalizasyon işlemi sayesinde bulgular genelleştirilebilmekte, grup istatistiği yapılabilenekte, gruplar arasında benzerlik ve farklılıklar incelenebilmekte, standart şablonlar ile anatomik konumlar standart uzayda belirlenebilmektedir. Evrensel olarak tüm fMRG analizlerinin ortak değerlendirilmesi için çok yararlı bir önışleme adımıdır. Şekil 3.23'te grup analizleri için farklı kişilerden alınan görüntülerin ortak şablonda gösterilmesi işlemi görselleştirilmiştir.



**Şekil 3.23.** Grup analizi için uygulanan normalizasyon işlemi

### 3.4.6. Yumuşatma

Veri kaydı sırasında cihaz ve ortamın ideal olmaması, donanımdaki kısıtlamalar, tarama süreleri, kişi hareketlerinden dolayı görüntü üzerinde analizi olumsuz etkileyen istenmeyen işaretler yani gürültüler oluşmaktadır. Çoğu görüntü işleme uygulamasında bir ön işleme adımı olan gürültü giderme aşaması fMRG veri analizinin de son ön işleme adımıdır ve gürültülerin ortadan kaldırılması analiz için önemli bir etkiye sahiptir (Coupé et al. 2012).

Bir veya birden fazla kaynaktan gelen rastgele işaretlerden oluşan gürültüleri modellemek için gaussian, poisson, rayleigh, rician, gamma gibi olasılık yoğunluk fonksiyonları kullanılır. Tanımlanan gürültüler daha sonra gürültü giderme algoritmaları ile uzaklaştırılır.

$$I = I_0 + n \quad (3.10)$$

En sık karşılaşılan gürültü modeline ait denklem eşitlik 3.10'da verilmiştir.  $n$  sıfır ortalamalı Gauss dağılımına sahip ek gürültüyü temsil etmektedir. Görüntüye eklenen gürültüler BOLD sinyalinin etkilemekte, analizdeki hata oranını arttırmaktadır. Görüntünün sinyal gürültü oranının yüksek olması istenir fakat gürültüler oranı düşürmektedir. Görüntü pikselleri ile işlem yapan Gaussian, Medyan, Wiener, Difüzyon gibi uzaysal filtreleme yöntemlerinden en çok tercih edilen Gauss çekirdeği ile hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüler filtrelenerek düzeltilir, sinyal gürültü oranı arttırılır. 3.11 eşitliğinde Gauss'a ait uzaysal yumuşatma denklemi verilmiştir.

$$f(x, y, z) = \exp\left(-\left(\frac{x^2}{2s_x^2} + \frac{y^2}{2s_y^2} + \frac{z^2}{2s_z^2}\right)\right) \quad (3.11)$$

Yaygın olarak kullanılan gauss filtresinde yapılan işlem gauss çekirdeği ile görüntü konvolüsyonuna dayanmaktadır. İşlem sonucunda ise görüntü üzerindeki bozucu etkiler giderilir, görüntünün keskinliği azalır, görüntü bulanıklaşır yani pürüzsüzleşir. Bulanıklaştırma işlemi, hataların olasılık dağılımını normal dağılıma yaklaştırdığı için kişiler arasındaki farkları azaltmakta, sinyal gürültü oranını arttırmakta, istatistiksel test gücünü arttırmaktadır. Sinyal içerisinde sinyalden daha yüksek frekanslarda gürültü bileşeni var ise bu bileşenler yumuşatma ile çıkarılmaktadır. Uygulamasının basit olması ve sinyal-gürültü oranını arttırmasının yanında gürültünün sinyal ile ortalamasını alması, sinyal ve gürültüyü birbirinden ayırmayı zorlaştırması ve gerçek yoğunluk değerlerinde değişiklikler oluşturması ise dezavantajlarındandır.

Yumuşatma miktarı gauss çekirdeğinin yarı maksimumdaki tam genişliği (Full-Width Half Maximum, FWHM) ile mm cinsinden  $x$ ,  $y$ ,  $z$  koordinatlarında girilen üç değer ile belirlenmektedir. FWHM ne kadar büyük olursa pürüzsüzleştirme o kadar fazla olur. Bu yüzden iyi ayarlanması gereken bir değerdir. FWHM değeri genellikle vokselle boyutunun en az 2 katı olacak şekilde 8 mm ya da 6 mm olarak seçilmektedir. Bu seçimlerin yapıldığı örnek çalışmalar kaynak taramasında verilmiştir.

Ön işleme aşamasında yumuşatma adımının uygulandığı ve uygulanmadığı durumlar için yapılan bir analiz çalışmasında yumuşatmanın verileri istatistiksel olarak

daha normal hale getirdiği, sinyal gürültü oranını arttırdığı, daha güvenilir sonuçlar sağladığı belirtilmiştir (Daşgin, Yaman, and Akdi 2019).

### 3.5. Gürültü Azaltma

Beyin araştırmaları için vazgeçilmez bir araç haline gelen fMRG’de yüksek manyetik alanların kullanılmasıyla oluşan gürültüler çalışmaların duyarlılığını azaltan ve uygulamaları sınırlayan önemli bir faktör haline gelmiştir (Krüger and Glover 2001; C.-S. J. Liu et al. 2006).

Uygulanan standart ön işleme adımlarından sonra ölçülen BOLD sinyali fizyolojik etkiler, aykırı değerler (outliers) ve kişi hareketlerinden kalan faktörlerin bir kombinasyonu sebebiyle gürültü ve nöral olmayan değişiklikler içermektedir. Gürültüler eğer hesaba katılmadan işlem yapılırsa fonksiyonel bağlantı ölçümlerinde güçlü ve göze çarpan etkiler oluşturmaktadır. Bu yüzden bağlantı analizinde nöral olmayan kaynaklara dayalı geçersiz korelasyonlar gibi bozucu faktörlerden kaçınmak için gürültü kaynakları ele alınmaktadır.

Analizin geçerliliği ve sağlamlığını arttırmak amacıyla uzak vokseller arasında sahte korelasyonlar oluşturmaya, yanlış pozitif şansını arttırmaya ve analiz sonuçlarının yanlış yorumlanmasına sebep olan hareket ve fizyolojik gürültü kaynaklarının etkisini azaltan ek ön işleme adımları uygulanmalıdır. Bu bağlamda gürültüleri doğru adreslemek oldukça önemlidir (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b). Bu konuda kullanılan standart metotlar, gürültü kaynaklarının kısmen çıkartılması, uzaklaştırılması aktivasyon çalışmalarında duyarlılığı azaltarak tip-2 hatalarının artmasına sebep olurken bağlantı çalışmalarında ise geçerliliği azaltarak tip-1 hatasının artmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden bağlantı analizindeki ön işleme adımlarına ek olarak BOLD sinyalindeki kalan gürültü bileşenlerinin etkisini kaldırmaya en azından indirmeye odaklanarak aktivasyon analizinde uygulanan yaklaşımlara kıyasla daha konservatif yaklaşımlar tercih edilmektedir. Geriye kalan nöral olmayan gürültü kaynaklarının etkisini gidermek için söz edilen ek adımlar gelişmiş bir gürültü giderme adımı altında bozucu faktörlerin doğrusal regresyonu ve bant geçiren filtreleme adımlarını birleştirilmesiyle uygulanmaktadır (Behzadi et al. 2007).

Bu mantık ile sadece geçerliliği değil aynı zamanda analizin hassasiyetini ve özgüllüğünü de artırarak özellikle fonksiyonel bağlantı analizinde yararlı olacağı düşünülen gürültünün azaltılması için bileşen tabanlı bir yöntem (A Component Based Noise Correction, aCompCor) önerilmektedir. Global sinyali ilgilenilen gürültü bölgelerinden çıkaran yöntemler ile karşılaştırıldığında aCompCor, gürültünün tanımlanması ve karakterizasyonu için daha uygun bir yöntemdir. aCompCor algoritması, bir gürültü bölgesinden gelen sinyalin, gri madde bölgelerindeki fizyolojik dalgalanmaları modelleyebileceği varsayımına dayanmaktadır. Yöntemde zaman serisi verilerinin nöral aktivite tarafından oluşturulamayacağı gürültü ilgi bölgelerinden önemli ana bileşenler türetilir. Türetilen bileşenlerin gri madde bölgelerindeki fizyolojik gürültü süreçlerini doğru tanımlayabildiği belirtilmektedir. Gürültü bölgeleri olarak tanımlanan bölgeler, oluşan zamansal dalgalanma sebebinin nöral aktivite olma olasılığının düşük olduğu, fizyolojik gürültünün yansıması olan beyaz madde, beyin omurilik sıvısı, ventriküller, büyük damarlar gibi alanları temsil etmektedir. Kardiyak etkiler damar yakınlarında görülürken, solunumsal etkiler görüntüde daha güçlü ve yakın kenarlarda

görülmektedir (Behzadi et al. 2007). Böylece, gürültü ROI'lerinin tanımlanması için ilk yöntem anatomik fMRG verilerinden oluşturulan beyaz madde ve beyin omurilik sıvısından oluşan vokselleri tanımlayabilmek için anatomik verileri kullanarak önileme aşamasında uygulanan bölümlendirme işlemidir. Gri maddede oluşan aktivasyon nöral olaylar sonucu oluşmaktayken, BM ve BOS bölgelerinde oluşan dalgalanmalar nöral olmayan sinyalleri yansıtmaktadır. İkinci yöntemde ise yüksek zamansal standart sapmaya (tSTD) sahip vokseller kullanılmasıyla gürültünün baskın olduğu bölgeler belirlenmektedir. Bu bölgeleri Lund ve arkadaşları (Lundborg 2000b) damarlara, ventiküllere, kenar bölgelere karşılık geldiğini belirtmiştir. İkinci yöntemin avantajı ise anatomik bir tarama gerektirmeden zaman serisi verilerini kullanmasıdır. Yöntemler ile belirlenen gürültü ROI'lerinden gelen verileri karakterize etmek için temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA) kullanılmakta ve daha sonra türetilen bileşenler genel doğrusal modele ortak değişken olarak dahil edilmektedir. Ek olarak ilk ve yüksek derecede türevleri de kullanıcı tarafından tanımlanabilmektedir.

Fizyolojik artefaktların yanında kafa hareketleri de fonksiyonel bağlantı ölçümlerini etkilemektedir (Dijk, Sabuncu, and Buckner 2012; Satterthwaite et al. 2012). Hareket tahminlerinin regresyona dahil edilmesi bağlantı analiz sonuçlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır (Power et al. 2012). Bu bilgiler hareket regresyonuna ek olarak konservatif bir artefakt algılamının daha faydalı olacağını göstermektedir. aCompCor gürültü azaltma yönteminde önileme adımlarında uygulanan artefat belirleme ve yeniden hizalama işlemleri sonucunda oluşan parametreleri de regresyona birinci seviye değişken olarak dahil etmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasına izin vermektedir. Bu yüzden yöntem, ön işleme adımlarında uygulanan artefat belirleme ve yeniden hizalama işlemleri sonucunda oluşan parametreleriregresyona birinci seviye değişken olarak dahil etmektedir (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b).

Özetle, serebral beyaz madde ve serebrospinal alanlardan gelen gürültü bileşenleri, tahmin edilen kişi hareket parametreleri, belirlenen aykırı değer taramaları (outlier),-sabit ve birinci dereceden doğrusal oturum etkileri ve varsa görev etkileri olası bozucu faktörler olarak belirlenmektedir. Belirlenen bozucu faktörlerin oluşturduğu genel doğrusal model denklemi 3.12 eşitliğinde verilmiştir.

$$b = Xh + Sd + Pc + n \quad (3.12)$$

$b$ , ölçülen BOLD sinyalini;  $Xh$ , uyaran tepkisini;  $Sd$ , bozucu faktörleri temsil eden sabit ve doğrusal bir parametre vektörünü;  $Pc$ , fizyolojik gürültü terimlerini;  $n$  ise ek gürültü terimini temsil etmektedir.

BOLD sinyalindeki olası bozucu etkiler olarak tanımlanan faktörler sıradan en küçük kareler (Ordinary Least Square, OLS) kullanılarak her kişi, her fonksiyonel çalışma / oturum ve her voksel için ayrı ayrı tahmin edilmekte ardından kaldırılmaktadır.

Tahmin edilen bozucu faktörlerin her biri her oturum için ayrı ayrı olmak üzere her vokseldeki BOLD sinyalinden çıkarılmakta kalan zaman serileri ise bant geçiren filtre ile filtrelenmektedir. 3.13 eşitliği, BOLD sinyalinden bozucu faktörlerin çıkarılması işlemini açıklamaktadır.

$$BOLD(v, t) = BOLD^*(v, t) - \sum_{n=1}^N \widehat{a}_n(v) \cdot c_n(t) - \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{M_k} \widehat{b}_{kn}(v) \cdot d_{kn}(t) \quad (3.13)$$

$BOLD(v, t)$ ,  $v$  vokseli ve  $t$  zamanında ölçülen BOLD sinyali;  $c_n(t)$ , kişiye ve oturma özü zaman serilerinden ve bu sinyallerin zamansal türevlerini temsil eden  $N$  bozucu faktörleri (örneğin; kişinin hareket parametreleri);  $d_{kn}(t)$ , gürültü ROI'sinden  $M_k$  bileşen zaman serileri ile karakterize edilen her  $K$  gürültü ROI'sinden tanımlanan bozucu faktörleri (örneğin; ortalama sinyal, ana bileşenler veya BOS ve BM içindeki zamansal türevleri);  $\widehat{a}_n(v)$  ve  $\widehat{b}_{kn}(v)$  doğrusal regresyon kullanılarak tahmin edilen faktörlerin her biri için voksele özü ağırlıkları temsil etmektedir.

Deneyssel olarak araştırma konusuna dahil olmasa da ilgilenilmeyen veya bozucu regresörlerin de sinyal değışikliğinde etkisi olabileceğini hesaba katıp sinyali etkileyen tüm değışkenlerin doğruluğı, duyarlılığı ve hassasiyeti arttırmak için genel doğrusal modele (GDM) regresör olarak dahil edilip modellenmesi daha iyi istatistiksel sonuç ve hata varyansını azaltmak için faydalı bir yaklaşımdır. Uyarılar dışında BOLD sinyal yanıtını etkileyen parametreler mevcuttur. Bu yüzden bozucu parametrelerin modele dahil edilmesiyle BOLD sinyal yanıtındaki anlamlı farklılıkların sebebini uyarılar ile ilişkilendirip yanlış sonuç alınmasının önüne geçilmektedir.

Fizyolojik etkiler, kafa hareketi ve diğer gürültü kaynaklarının etkisini en aza indirirken düşük frekans dalgalanmalarına odaklanmak için BOLD sinyalinden 0.008 Hz altındaki ve 0.09 Hz üzerindeki zamansal frekanslar çıkartılmaktadır. Filtreleme işlemi sınır etkisini en aza indirmek için ayrık kosinüs dönüşümü ile pencereleme işlemi kullanılarak uygulanmakta ve regresyon prosedüründe frekans uyumsuzluğundan kaçınmak için regresyondan sonra gerçekleştirilmektedir. BOLD sinyaline uygulanan zamansal filtreleme ve pencereleme işlemi olası bozucu faktörlere karşı daha fazla koruma sağlamaktadır (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b).

### 3.6. Bağlantı Analizi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme aracılığıyla beyin anatomik ve işlevsel yapısı ile beyin bölgeleri arasındaki bağlantı durumu incelenilmektedir. Bağlantı, farklı bölgeler arasındaki etkileşimin incelenmesidir. Beynin karmaşık yapısı sebebiyle beyin işlev ve farklı bölgeler arasındaki bağlantısalılığı hakkında yapılan çalışmalarda tıp, mühendislik, istatistik, psikoloji ve fizik, kimya, matematik gibi temel bilimlerin bir arada olduğu disiplinler arası bir çalışma gerekmektedir. Beyindeki bağlantı yapısı, beyinde fiziksel bölgeler arasındaki anatomik bağlantı ve etkileşimin incelendiği “anatomik bağlantı”, istatistiksel olarak uzamsal bölgeler arasındaki işlevsel bağlantının incelendiği “fonksiyonel bağlantı” ve işlevsel olarak bağlı bölgeler arasındaki etkileşimin sebepleriyle incelendiği “etkili bağlantı” olmak üzere üç alanda incelenmektedir (Lang et al. 2012).

Özellikle fMRG verilerine dayanan fonksiyonel bağlantı analizleri beyin araştırmaları için oldukça önemli bir konuma sahiptir ve temeli birbiriyle etkileşen beyin bölgelerine ait BOLD sinyalleri arasındaki zamansal uyuma dayanmaktadır. Fonksiyonel bağlantısalılık kavramı BOLD sinyal değışikliklerinin eş zamanlı gerçekleştiği alanların birbiriyle ilişkili olabileceğinden kaynaklı ortaya çıkmıştır ve iki veya daha fazla

anatomik olarak farklı bölgeler ya da uzak nörofizyolojik olaylar arasındaki istatistiksel ilişki ya da zamansal korelasyon olarak tanımlanmaktadır (Karl J. Friston 1994; Horwitz 2003; Salvador et al. 2005). Bağlantısallık analizi beyin bölgeleri arasındaki korelasyon hakkında bilgi verir fakat korelasyonun nasıl oluştuğu hakkında bilgi sağlamaz.

Fonksiyonel bağlantısallık hakkında yapılan tanımlar hem dinlenme durumu hem de görev durumu fMRG kayıtları için geçerlidir. Beyindeki birçok bölgenin görev ya da uyaran durumu olsa da olmasa da fonksiyonel olarak bağlantı gösterdiği yapılan çalışmalarca belirlenmiştir. Hatta fonksiyonel bağlantı analizi kapsamındaki birçok çalışmanın odağını beynin dinlenme durumundayken yani herhangi bir fiziksel ya da zihinsel aktivite gerçekleştirmediği durumdaki sinyalleri ölçmek, eş zamanlı aktive olan bölgeleri tespit etmek oluşturmıştır. Nöral fonksiyonel mimariyi oluşturabilmek için BOLD sinyalindeki spontan ve dinlenme durum dalgalanmaları güçlü bir veri kaynağıdır (Cole, Smith, and Beckmann 2010).

Gün geçtikçe fonksiyonel bağlantı analiz çalışmalarının artmasıyla birlikte dinlenme durumu fMRG verileri ile beynin nörokognitif ağlarının ortaya koyulabilmesi, hastalık durumlarında ağlardaki değişimin incelenebilmesi, psikolojik ve nörolojik hastalıklarda biyobelirteç olarak kabul edilmesi araştırma yöntemine olan ilgiyi arttırmıştır. Beynin işlevsel mimarisini keşfetmek ve nörolojik ya da zihinsel bozukluklar ile mimarinin değişip değişmediğini incelemek için faydalı bir yöntemdir. Örneğin, parkinson hastalığının tedavisinde anatomik yapıdaki değişimlerin incelenmesinin yerini artık yapısal ve fonksiyonel bağlantı çalışmaları almaktadır. Dinlenme durumunda kayıt alınan fMRG verilerinin bağlantı analizi sonucunda ise parkinson hastalarında sağlıklı bireylere göre kortikal ağlarda azalan fonksiyonel bağlantısallık ve bazı motor ağlarda değişimler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Beyin tümörü olan hastalarda dinlenme durumu ağları tespit edilip ameliyat öncesi planlama aşamasında kullanılabilmektedir. Beyin haritalama için ve kişinin herhangi bir görevi yapması gerekmeyeceği için iş birliği yapamayan, bilinç bozukluğu olan hastalar için dinlenme durumu fMRG oldukça uygun bir yöntemdir.

Dinlenme durumu fMRG ile yapılan bağlantısal analizler görev tabanlı fMRG tabanlı yapılan analizlere faydalı çıkarımlar ve kavramsal tamamlayıcılar sağlayarak insan beynindeki temel organizasyon hakkındaki bilgi ve anlayışı arttırmaktadır (Cole, Smith, and Beckmann 2010). Dinlenme durumu fMRG'nin görev tabanlı fMRG'de olduğu gibi karmaşık deneysel tasarım gerektirmemesi, sinyal alımının daha kolay olması, analiz görevden etkilenmediği için yorumlanmasının görev tabanlı fMRG'den daha basit olması, görev olmadığı için zaman ve çaba açısından daha kolay olması gibi avantajları olsa da bir uyarıya ya da görev durumuna bağlı olarak incelenmek istenen beyin bölgesi davranışları için görev durumu fMRG verilerine uygulanan bağlantı analizleri kullanılmaktadır (Hariri et al. 2020a). Kısacası dil, hafıza, dikkat, motor görev ya da duyuşal işlev gibi bir fonksiyon sonucunda fonksiyonel alanların bağlantısal analizini incelemek için görev tabanlı fMRG kullanılmaktadır (Smith et al. 2017).

Fonksiyonel bağlantı çalışmaları ile farklı beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel entegrasyon seviyesi, bu bölgelerdeki BOLD sinyalleri arasındaki korelasyon hesaplamaları ile ölçülmeye çalışılmaktadır. Tez kapsamında önceden belirlenmiş tohum ya da bölgelerden fonksiyonel bağlantı özelliklerinin araştırılmasını amaçlayan tohum bazı bağlantı ölçümleri değerlendirilmektedir.

Tohum tabanlı fonksiyonel bağlantısal analiz yöntemleri; tohum olarak nitelendirilen anatomik bir bölgenin, ilgi alanının (Region of Interest, ROI) BOLD sinyali ile zaman serisi ile diğer tüm vokseller ya da diğer belirlenmiş tüm bölgeler arasındaki korelasyonlarının hesaplanmasına dayanmaktadır (Harı et al. 2020a). Beyindeki bağlantısallığı inceleyen tohum tabanlı bölgesel analiz yöntemleri tohumdan voksele “Seed-to-Voxel” ve ilgi bölgeleri arasında “ROI-to-ROI” olmak üzere ayrılan model tabanlı yaklaşımlardır (Cole, Smith, and Beckmann 2010).

Tohum tabanlı korelasyon analiz yöntemlerinin diğer yöntemlere göre birincil avantajı doğrudan bir soruya yanıt vermesidir. Araştırmacılar bu yöntem ile basit soru sorabilmenin avantajını kullanabilmektedirler. Bağlantısal analiz için açık, anlaşılır, kuvvetli ve yorumlanması kolay bir yaklaşımdır. Yöntemin test-tekrar-test güvenilirliğine ilişkin yapılan bir değerlendirmede ise orta ila yüksek güvenilirlik gösterdiği belirlenmiştir (Metwali and Samii 2019). Bu özellikleri ile tohum bazlı yöntemler klinik uygulamalar için oldukça çekici yaklaşımlardır. Bağlantı özelliklerini ortaya çıkarmada faydalı olduğu düşünülen tohum tabanlı yöntemler literatürde 2.4 başlığında olduğu gibi birçok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır (Fox et al. 2005; Greicius et al. 2003; Margulies et al. 2007).

Yöntem, seçilen tohum ile en çok ilişkili olan ve işlevsel olarak bağlı beyin bölgelerine ait sonuç vermektedir. Tohum seçimi anatomik bölgelere dayandığından mevcut literatür bilgilerine göre tohum bazlı bağlantısallık analizi hipoteze dayalı bir yaklaşımdır. Hipotez testi için literatür taraması sonucu seçilen anatomik ilgi alanlarına dayanan tohum tabanlı yöntemler fonksiyonel bağlantı analizi için güçlü bir yaklaşımdır. Tohum olarak seçilen alan tek bir vokselle, voksel kümeleri, daha önceden tanımlanmış atlas bölgelerinden bir tanesi ya da literatür çalışmalarına dayalı bir beyin bölgesi olabilmektedir (Harı et al. 2020a). Genelde tohum olarak tek bir vokselle seçmek yerine voksel kümeleri ya da alanları seçilmektedir. Bu durumda seçilen alandaki voksellerin ortalama BOLD zaman serisi tohumu temsil eden sinyali oluşturmaktadır. Bir ROI'deki ortalama BOLD zaman serisi, bir ROI içerisindeki tüm voksellere ait sinyallerden hesaplanmaktadır. Eşitlik 3.14'te ortalama BOLD sinyalinin hesaplanmasına yönelik denklem gösterilmiştir.

$$x_{n,m}(t) = \sum_{v \in \Omega_x} w_m(v) \cdot \frac{d^n}{dt^n} BOLD(v, t) \quad (3.14)$$

$BOLD(v, t)$ ,  $v$  vokseli ve  $t$  zamanındaki BOLD zaman serisini;  $\Omega_x$ , tohum alanındaki vokselleri,  $m$ , TBA bileşenlerinin sırasını (düzgün ortalama için 0);  $n$ , zamansal türevlerin sırasını (orijinal sinyal için 0) temsil etmektedir.

Tohum bölgesinin seçimi kritik öneme sahiptir çünkü tohum tabanlı bağlantısal analiz yöntemlerinde seçilen tohum ile diğer bölgelerin ilişkisi incelenmektedir. Bu yüzden tohum bölgesi literatür taraması gereğince incelenmek istenen fonksiyona ait bölge olmalıdır. Tohum tabanlı yöntemler literatür taramaları ve önceden yapılan çalışmalara göre tohum bölgesinin belirlenmesine dayanmaktadır. Tohum bölgesindeki BOLD sinyali ile diğer vokseller ya da diğer ROI bölgeleri arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanır, katsayıların tutarlılığı istatistiksel olarak test edilir. Anlamlı olarak kabul edilen değeri aşan vokselle veya ROI'ler ile tohum bölgesinin fonksiyonel olarak

bağlantılı olduğu sonucuna ulaşılır. Daha sonra ise ikinci seviye genel doğrusal model analizine izin vermek için korelasyon katsayıları Fisher dönüşümü ile normal dağılıma dönüştürülmektedir (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b).

Tohum tabanlı bağlantısal analiz çalışmaları için çeşitli açık kaynaklı yazılımlar bulunmakla birlikte MATLAB ortamında geliştirilen ve fMRG analizinde yaygın kullanılan SPM (Statistical Parametric Mapping) yazılımının temelini oluşturduğu CONN (Functional Connectivity Toolbox) yazılımı öne çıkmakta ve yaygın kullanılmaktadır (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012b).

### 3.6.1. Tohumdan voksele bağlantı analizi

Model temelli bir analiz yöntemlerinden tohum bazlı bağlantı haritaları, önceden belirlenen bir tohum yani seçilen ROI (Region of Interest) bölgesi ile beyin geriye kalan her vokseli arasındaki işlevsel bağlantıyı temsil etmektedir. Genellikle araştırılmak istenen bir veya birkaç bölge ile beyin geriye kalanı arasındaki bağlantı modellerinin ayrıntılı olarak analiz edilmek istendiğinde kullanılan bir yaklaşımdır. Bu bağlamda en yaygın kullanılan tohum bazlı işlevsel bağlantıyı ölçme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Önceden tohum olarak tanımlanmış bir ROI (Region of Interest) bölgesi ile tüm beyin bağlantı modellerini karakterize eden yöntemin farklı varyasyonları mevcuttur. Tohum bazlı bağlantı analiz yaklaşımının temel denklemleri 3.15 ve 3.16 eşitliğinde verilmiştir.

$$r(x) = \frac{\int S(x, t)R(t)dt}{(\int R^2(t)dt \int S^2(x, t)dt)^{1/2}} \quad (3.15)$$

$$Z(x) = \tanh^{-1}(r(x)) \quad (3.16)$$

$S$ , her vokseldeki BOLD zaman serisidir ve basit olması açısından tüm sinyallerin sıfır ortalamaya alındığı kabul edilmektedir.  $R$ , ROI içerisindeki ortalama BOLD sinyalini;  $r$ , pearson korelasyon katsayılarının uzaysal haritasını;  $Z$ , seçilen ROI için Fisher ile dönüştürülmüş korelasyon katsayılarının tohum bazlı bağlantı haritasını temsil etmektedir.

Göreve ya da koşula bağlı fonksiyonel bağlantı gücünü yani her görev ya da koşul durumundaki işlevsel bağlantıyı karakterize etmek için ise ağırlıklandırılmış tohum bazlı bağlantı haritaları kullanılmaktadır. Tez kapsamında değerlendirilen yapı için tohum bazlı bağlantı analizinin ağırlıklandırılmış versiyonu tercih edilmektedir.

Ağırlıklı tohum bazlı bağlantı haritaları da standart tohum bazlı bağlantı haritaları gibi yorumlanabilmektedir ancak belirli bir görev ya da koşul süresi ile sınırlı olarak oluşturulmaktadır. Koşulların sinyali etkileme derecesini belirten ve en küçük kareler yöntemine göre hesaplanan  $\beta$  (Beta) değerleri kullanılmaktadır. Blok ya da olay ile ilgili görev tasarımlarında ağırlıklar kanonik hermodinamik yanıt fonksiyonu ile deney tasarımının konvolüsyonu ile tanımlanmaktadır. Ağırlıklandırılmış tohum bazlı bağlantı analiz yaklaşımının temel bağlantıları aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir.



$$S(x, t) = \beta_n(x)R(t) + \varepsilon(x, t) \quad (3.17)$$

$$\beta_n(x) \mid \min \beta_n(x) \int w_n^2(t) \varepsilon^2(t) dt \quad (3.18)$$

$$w_n(t) = [h_n(t) * f(t)]^+ \quad (3.19)$$

$$Z_n(x) = \tanh^{-1}(\beta_n(x)c^{1/2}) \quad (3.20)$$

$$c = \frac{\int R^2(t) dt}{\int S^2(x, t) dt} \quad (3.21)$$

$S$ , her vokseldeki BOLD zaman serisini;  $R$ , her ROI içerisindeki ortalama BOLD sinyali;  $w$ , her koşul için zamansal ağırlık fonksiyonunu;  $\beta$ , doğrusal modelde ağırlıklı en küçük kareler yöntemi kullanılarak tahmin edilen her koşul için iki değişkenli regresyon katsayılarının haritasını;  $Z$ , her görev ya da koşul için Fisher ile dönüştürülmüş iki değişkenli korelasyon katsayılarının ağırlıklandırılmış tohum bazlı bağlantı haritasını temsil etmektedir.

3.17 eşitliği genel doğrusal model denklemdir. 3.18 eşitliğinde integral değeri hesaplanır ve sonuçlar arasından minimum değeri  $\beta_n(x)$  olarak belirlenir. 3.19 eşitliğinde kanonik hermodinamik yanıt fonksiyonu “ $f(t)$ ” ile deney tasarımına ait zaman serisinin “ $h_n(t)$ ” düzeltilmiş konvolüsyonu ile hesaplanmaktadır.

Koşul etkilerini dahil ettiği ve aralarında karşılaştırma yapmamıza izin verecek şekilde her koşul için ayrı harita oluşturan bu yöntem tez kapsamında kullanılması gereken yöntemdir. Böylelikle her koşul, kişi ve tohum için tohum bazlı bağlantı haritaları oluşturulmaktadır.

### 3.6.2. ROI-ROI Bağlantı Analizi

ROI-ROI bağlantı ölçümleri önceden tanımlanmış olan ROI bölgeleri arasından seçilmiş olan bir ROI ile beyindeki tüm ROI’ler arasındaki bağlantıyı ifade etmektedir. Tohum tabanlı bağlantı analiz yöntemi ile aynı özelliklere sahip olmakla birlikte seçilen ROI bölgesi ile beyindeki tüm vokseller arasındaki ilişki değil, ROI’ler arasındaki ilişki incelenmektedir. Böylece tohumlar yani ROI’ler ile hedef vokseller arasındaki asimetri önlenmektedir. ROI-ROI bağlantı ölçümleri ise beyindeki tüm bağlantı ağlarının eş zamanlı olarak incelenmesi ile ilgilenildiği durumlarda tercih edilen bir yaklaşımdır.

ROI çiftleri arasındaki fonksiyonel bağlantı düzeyini temsil eden ROI-ROI bağlantı matrisindeki her öge bir çift ROI’ye ait BOLD sinyalleri arasındaki Fisher ile dönüştürülmüş iki değişkenli korelasyon katsayısı olarak tanımlanmaktadır. ROI-ROI bağlantı analiz yaklaşımının temel bağıntıları 3.22 ve 3.23 eşitliklerinde verilmiştir.

$$r(i, j) = \frac{\int R_i(t)R_j(t) dt}{\left(\int R_i^2(t)dt \int R_j^2(t)dt\right)^{1/2}} \quad (3.22)$$

$$Z(i, j) = \tanh^{-1}(r(i, j)) \quad (3.23)$$

$R$ , her ROI içerisindeki ortalama BOLD sinyalinin zaman serisidir, basit olması açısından tüm sinyallerin sıfır ortalamaya alındığı kabul edilmektedir.  $r$ , Pearson korelasyon katsayılarının matrisini;  $Z$ , Fisher ile dönüştürülmüş korelasyon katsayılarının ROI-ROI simetrik matrisini temsil etmektedir.

Uygulanan göreve dayalı deneysel tasarıma uygun olarak uygulanan yaklaşım ağırlıklandırılmış ROI-ROI bağlantı analizidir. Çünkü göreve ya da koşula bağlı işlevsel bağlantı gücünü yani her görev ya da koşul durumundaki işlevsel bağlantıyı karakterize etmek için ise ağırlıklandırılmış ROI-ROI bağlantı matrisleri kullanılmaktadır.

Ağırlıklı ROI-ROI bağlantı matrisleri de standart ROI-ROI bağlantı matrisleri gibi yorumlanabilmektedir ancak belirli bir görev ya da koşul süresi ile sınırlı olarak oluşturulmaktadır. Ağırlıklandırılmış ROI-ROI bağlantı matrisleri her bir deneysel görev ya da koşulu tanımlayan kullanıcı tanımlı zamansal ağırlıklar ile ağırlıklı en küçük kareler yöntemi (Weighted Least Squares, WLS) kullanılarak hesaplanmaktadır. Koşulların sinyali etkileme derecesini belirten ve en küçük kareler yöntemine göre hesaplanan  $\beta$  (Beta) değerleri kullanılmaktadır. Blok ya da olay ile ilgili görev tasarımlarında ağırlıklar kanonik hermodinamik yanıt fonksiyonu ile deney tasarımının konvolüsyonu ile tanımlanmaktadır. Ağırlıklandırılmış ROI-ROI bağlantı analiz yaklaşımının temel bağıntıları aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir.

$$R_j(t) = \beta_n(i, j)R_i(t) + \varepsilon_{i,j}(t) \quad (3.24)$$

$$\beta_n(i, j) \mid \min \beta_n(i, j) \int w_n^2(t) \varepsilon_{i,j}^2(t) dt \quad (3.25)$$

$$w_n(t) = [h_n(t) * f(t)]^+ \quad (3.26)$$

$$Z_n(i, j) = \tanh^{-1} \left( \beta_n(i, j) c^{1/2} \right) \quad (3.27)$$

$$c = \frac{\int R_i^2(t) dt}{\int S_j^2(t) dt} \quad (3.28)$$

$R$ , her ROI içerisindeki ortalama BOLD sinyalini;  $w$ , her koşul için zamansal ağırlık fonksiyonunu;  $\beta$ , doğrusal modelde ağırlıklı en küçük kareler yöntemi kullanılarak tahmin edilen her koşul için iki değişkenli regresyon katsayılarının matrisini;  $Z$ , her görev ya da koşul için Fisher ile dönüştürülmüş iki değişkenli korelasyon katsayılarının ağırlıklandırılmış ROI-ROI simetrik bağlantı matrisini temsil etmektedir.

3.24 eşitliği genel doğrusal model denklemdir. 3.25 eşitliğinde integral değeri hesaplanır ve sonuçlar arasından minimum değeri  $\beta_n(x)$  olarak belirlenir. 3.26 eşitliğinde

kanonik hermodinamik yanıt fonksiyonu “ $f(t)$ ” ile deney tasarımına ait zaman serisinin “ $h_n(t)$ ” düzeltilmiş konvolüsyonu ile hesaplanmaktadır.

Koşul etkilerini dahil ettiği ve aralarında karşılaştırma yapmamıza izin verecek şekilde her koşul için ayrı matris oluşturan bu yöntem tez kapsamında kullanılması gereken yöntemdir. Böylelikle her koşul, kişi ve tohum için ROI’den ROI’ye bağlantı matrisleri oluşturulmaktadır.

### 3.7. Genel Doğrusal Model

Doğrusal olmayan doğasına rağmen, hermodinamik yanıtın doğrusal olduğu ve önceki yanıtlardan bağımsız olduğu varsayımlarıyla analiz doğrusal yöntemlere dayanmaktadır. Genel doğrusal model sistem girdisi ile sistem çıkışı arasındaki önemli ilişkiyi bulmayı hedeflemektedir (X. Li et al. 2014). Genel doğrusal model (General Linear Model, GLM) oldukça esnek olmasından dolayı çoğu nörogörüntüleme alanında modelleme ve istatistiksel hipotez testi için kullanılmaktadır. GDM, fMRG verilerinin analizi için en yaygın kullanılan modeldir (K.J. Friston et al. 1995).

İşlevsel bağlantı ölçümlerinin grup ve koşul özellikleri hakkında çıkarımlar yapmaya olanak tanıyan ikinci seviye analizler için genel doğrusal model kullanılmaktadır. Araştırma sorularına yanıt bulmak için kullanılan oldukça önemli bir yaklaşımdır (Nieto-Castanon 2020a). Aynı zamanda nöral aktivitenin istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan yöntem de genel doğrusal modele dayanan vokselle tabanlı ve tek değişkenli bir yaklaşımdır.

Aktivasyon analizinde, bağlantı analizinin sonuçlarının incelenmesinde hatta gürültü giderme adımı dahi kullanılan GDM’nin nasıl çalıştığını anlamak ve yorumlamak oldukça önemlidir. Bu yüzden bu bölümde sadece bağlantı analizi kapsamında değil örnek olması açısından öncelikle hem aktivasyon analizi hem de örnekler üzerinden incelenmesine daha sonra bağlantı analizi için kullanımına değinilmiştir. Aktivasyon analizinde kullanılan genel doğrusal modelin incelenmesi ve yorumlanması bağlantı analizi için bir temel oluşturmaktadır. Aktivasyon analizi için uygulanan bu modelde her vokselle içerisindeki değişiklikler ayrı ayrı incelenmektedir. GDM, zaman serisi olarak ölçülen BOLD sinyalinde olması beklenen modelleri temsil eden ve regresör olarak tanımlanan açıklayıcı değişkenler açısından modeller.

Beynin doğrusal ve zamanla değişmeyen bir sistem olduğu kabul edilirse ilgilenilen bölgeye bir impuls uyarı gönderildiğinde çıkışta “Hermodinamik Tepki Fonksiyonunun (HTF)” oluşması beklenir. Uyarıdan etkilenen vokselin vereceği BOLD sinyal cevabı deney tasarımı ve temel fonksiyon olarak kullanılan hermodinamik yanıt fonksiyonunun konvolüsyonu ile tahmin edilir. Çıkışta oluşan beklenen BOLD sinyal yanıtı; deney tasarımına bağlı olarak ideal şartlarda olması gereken çıktıdır. Hermodinamik yanıt fonksiyonu ve çıkışta beklenen BOLD sinyali hakkındaki detaylı bilgi 3.2.2 başlığında açıklanmıştır.

GDM, regresyon analizinin bir uzantısıdır ve ilk adım regresyon denklemine dayalı modeli oluşturmaktır. Regresyon analizi iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkinin varlığı ve gücünü ölçmek için kullanılmaktadır. Değişkenlerden biri bağımlı değişkendir ve diğer bağımsız değişkenlerden etkilenmektedir. Bağımsız değişkenler

diğer değişkenlerden etkilenmemektedir. Kullanılan genel doğrusal model denklemi incelendiğinde bir regresyon denklemi olduğu açıktır. Eşitliğin solunda yer alan Y bağımlı değişkeni, eşitliğin sağında yer alan X bağımsız değişkenlerinden etkilenmekte, X değişkenleri ise kendi aralarında birbirinden etkilenmemektedir. Doğrusal regresyona dayanan genel doğrusal modelin genel denklemi 3.29 eşitliğinde verilmiştir.

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (3.29)$$

Birden fazla değişkene sahip model denklemleri 3.30 eşitliğindeki gibi ifade edilmektedir. Denklemler tüm voksel için ayrı ayrı tüm zamanlarda yani her bir taramada tekrar edilir. Her bir voksel bağımsız bir gözlem olarak kabul edilmektedir.

$$\begin{aligned} Y_1 &= \beta_0 + \beta_1 X_{11} + \dots + \beta_p X_{1p} + \varepsilon_1 \\ Y_2 &= \beta_0 + \beta_1 X_{21} + \dots + \beta_p X_{2p} + \varepsilon_2 \\ &\vdots \\ Y_n &= \beta_0 + \beta_1 X_{n1} + \dots + \beta_p X_{np} + \varepsilon_n \end{aligned} \quad (3.30)$$

Y, bir vokselde alınan zamanın bir fonksiyonu olarak tek vokselde ölçülen fMRG sinyalini; X, deney yapısına bağlı olarak değişen ve beklenen BOLD sinyalini içeren tasarım matrisini diğer bir ifade ile regresörleri veya açıklayıcı değişkenleri temsil etmektedir. Tasarım matrisi; her tarama için bir satır, her açıklayıcı değişken için bir sütun içeren, deneysel tasarımı tanımlamaktadır.  $\beta$ , tahmin edilmesi gereken değişkenlerin sinyali ne kadar etkilediğini belirten ölçeklendirme parametresini;  $\varepsilon$ , ölçülen sinyal ile tahmin edilen sinyal arasındaki farkı temsil etmektedir. Tasarım matrisinde ilk sütunun sabit 1 olması sinyali elde ederken DC faktöründe etkili olmasından kaynaklı belirlenen  $\beta_0$  parametresi, deney boyunca sabit olan uyarılmış bir aktivasyonu temsil etmektedir. n, deneydeki zaman noktalarının sayısını; p, regresör sayısını temsil etmektedir. Tasarım matrisinin boyutu  $(n \times (p+1))$ , beta ve hata matris boyutu  $((p+1) \times 1)$ , işlem sonucunda oluşan Y gözlem matris boyutu ise  $n \times 1$ 'dir.

Şekil 3.24'de bir voksele ait 6 zaman noktasından düzenli aralıklarla alınmış basit bir blok tasarıma ait genel doğrusal modelin matris formu verilmiştir. Deneyde ilk üç zaman noktasındaki görevin hareket sonraki üç zaman noktasındaki görevin görsel uyarıyı temsil ettiği varsayımı üzerine tasarım matrisi oluşturulmuştur. Tasarım matrisindeki sütunlar gerçekleştirilen görevleri temsilen sırasıyla ilk sütun sabit parametre, ikinci sütun hareket uyarı, son sütun ise görsel uyarıya aittir. Hareket görevini temsil eden sütunda hareket görevinin olduğu tarama zamanları için 1, dinlenme durumu için 0, görsel uyarıyı temsil eden sütunda hareket görevinin olduğu durumda dinlenme durumu olduğu için 0, görsel uyarı sütununda görsel uyarı tarama zamanına ait kısım için 1 değeri girilmiştir. Tasarım matrisinde her uyarı değerini belirli bir zaman diliminde göstermek için siyah beyaz ve gri tonlarından oluşan bir renk haritası kullanılmaktadır. Her bir regresör sütunu bir uyarı çeşidini temsil etmektedir. Regresörün en küçük değeri "0" siyah ile, en büyük değeri "1" beyaz ile, ara değerleri ise gri ile temsil edilmektedir. Model ve denklemlerin anlaşılabilmesi için Şekil 3.24'te sadece 1 ve 0 değerleri kullanılmıştır. Tasarım matrisindeki satır sayısı ise tarama sürelerinden oluşmaktadır. Örnek olarak 6 zaman noktası olarak varsaydığımız için  $Y_1$ 'den  $Y_6$ 'ya kadar oluşturulmuştur. Tasarım matrisindeki her sütun için, uyarıları temsilen Beta parametreleri oluşturulmaktadır.  $\beta_1$ , ilk sütundaki sabit etkiyi;  $\beta_2$ , ikinci

sütunda oluşturulan hareket uyarana ait etkiyi;  $\beta_3$ , üçüncü sütunda oluşturulan görsel uyarana ait etkiyi modellemek için oluşturulmuştur. Tasarım matrisindeki her regresör için bir adet ölçeklendirme parametresi bulunmaktadır. Ölçülen sinyal ve oluşturulan model arasındaki farkı temsilen denkleme hata matrisi eklenmektedir.

$$\begin{array}{c}
 \text{Tarama} \rightarrow \begin{bmatrix} v1 \\ v2 \\ v3 \\ v4 \\ v5 \\ v6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta1 \\ \beta2 \\ \beta3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon1 \\ \varepsilon2 \\ \varepsilon3 \\ \varepsilon4 \\ \varepsilon5 \\ \varepsilon6 \end{bmatrix} \rightarrow \text{Hata}
 \end{array}$$

$\beta1$ : Sabit için  
 $\beta2$ : Hareket için  
 $\beta3$ : Görsel için

Sabit      Hareket      Görsel

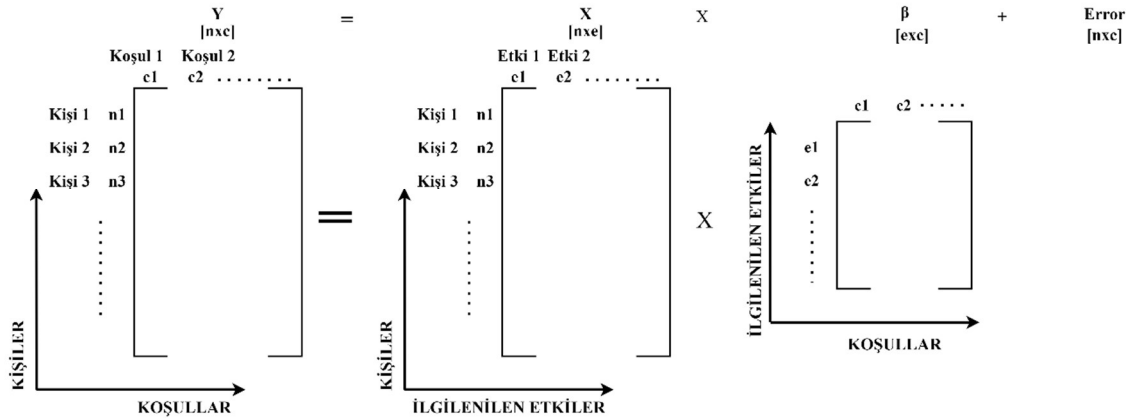
**Şekil 3.24.** Örnek GDM uygulaması

Aktivasyon analizinde kullanılan GDM işleminin özü, bir vokselden ölçülen bir sinyalin sinyal alınırken uygulanan uyarıların sinyali etkileyip etkilemediği, etkilediği durumlar için etkileme derecesini belirlemektir. Bu yüzden her regresör için bir adet tanımlanan etkiyi gösteren  $\beta$  parametrelerinin tahmini yapılmaktadır. Oluşturulan sinyal ve model birebir uyuşmayacağı için hesaplanan sinyal ile gerçek sinyal arasındaki fark denkleme hata payı olarak eklenmektedir.

İşlevsel bağlantı ölçümlerinin grup, koşul ve tohum özellikleri hakkında çıkarımlar yapmaya olanak tanıyan ikinci seviye analizler için de “Genel Doğrusal Model (GDM)” kullanılmaktadır. Araştırma sorularına yanıt bulmak için kullanılan oldukça önemli bir yaklaşımdır (Nieto-Castanon 2020b). Bağlantı analiz sonuçlarının yorumlanması ve kontrastların karşılaştırılabilmesi için kullanılan genel doğrusal model tohumdan voksele bağlantı haritalarının ve ROI’den ROI’ye bağlantı matrislerinin oluşturulması için hesaplanan fonksiyonel bağlantı ölçümlerinin ardından çıkarım ve tahminler yapmak için ölçümlerin her birinin incelenmesi ile özel hipotezler oluşturulmasını sağlar. Daha sonrasında oluşturulan özel hipotezlerin her biri kişiler arası kontrast (iki grup arasındaki fonksiyonel bağlantının karşılaştırılması), koşul kontrastları (iki koşul arasındaki fonksiyonel bağlantının karşılaştırılması), kaynak kontrastları (iki tohum arasındaki fonksiyonel bağlantının karşılaştırılması) ve bu kontrastların kombinasyonları kullanılarak test edilmektedir. Bağlantı analizinde kullanılan genel doğrusal model denklemi de açıklayıcı ya da bağımsız ölçümleri tanımlayan X değişkenleri ile sonuç ya da bağımlı ölçümler olarak tanımlanan Y değişkenleri arasındaki doğrusal ilişkiyi tanımlamaktadır.

Bağlantı analizi bağlamında değerlendirilen GDM denkleminde  $Y[n]$ ; bir veya daha fazla deneysel koşuldan oluşan bir çalışmada n. kişiye ait fonksiyonel bağlantı değerlerinin satır vektörünü,  $X[n]$ ; bir veya daha fazla grubu ya da aynı kişi için uyarın

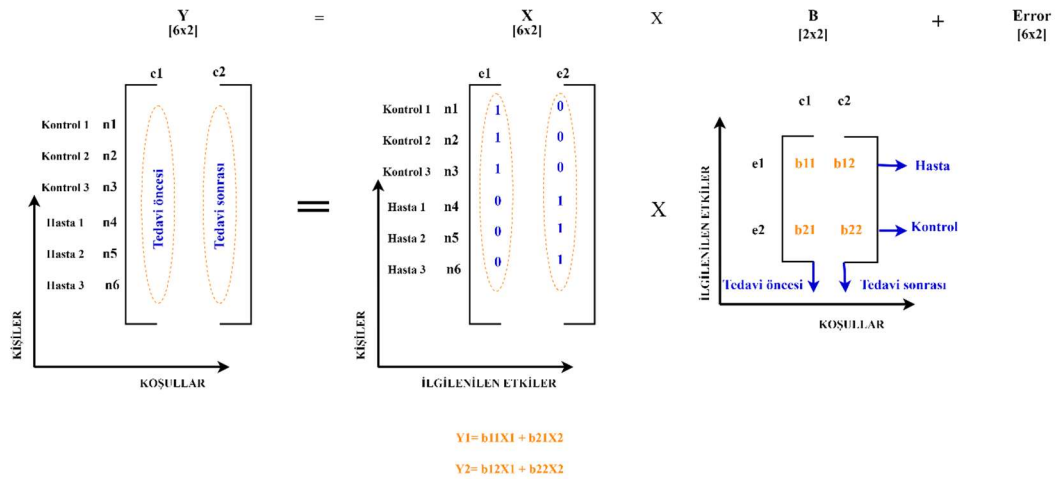
modelleri gibi değişkenlere ait değerlerin olduğu bir satır vektörünü temsil etmektedir. Veriyi etkileyebilecek kişi bilgileri bu matris içinde yer almaktadır.  $Y[n]$  ve  $X[n]$  arasındaki ilişki ise  $\beta$  matrisi ile temsil edilmektedir.  $\varepsilon$  vektörü ise tahmin edilen model ve gerçek model arasındaki hata vektörüdür. Merkezi Limit Teoremine göre  $\varepsilon$  vektörü normal dağılmış rastgele bir terim olarak modellenmektedir ve GDM'ye göre kişiler arasında birbirinden bağımsızdır. Bağlantı analiz ölçümlerinin ikinci seviye sonuçlarını yorumlamak için oluşturulan genel doğrusal model Şekil 3.25'teki gibidir.



**Şekil 3.25.** Bağlantı analizi için oluşturulan genel doğrusal model

$Y[nxc]$ , koşul matrisine göre kişiler olarak düzenlenmiş bir dizi işlevsel görüntüyü temsil eden veri matrisidir.  $n$ , kişi sayısını  $c$  ise koşul sayısını temsil etmekte olup veri matrisinin boyutu  $[nxc]$ 'dir.  $X[nxe]$ , etki matrisine göre kişiler olarak düzenlenmiş bir dizi değişkeni temsil eden tasarım matrisidir. Kişiler hakkında verileri etkileyecek bilgiler matris sütunlarını oluşturmaktadır.  $n$ , kişi sayısını,  $e$  ise etki sayısını temsil etmekte olup tasarım matrisinin boyutu  $[nxe]$ 'dir. Bu bilgiler ile tasarım ve veri matrisi arasındaki ilişkiyi açıklayan model oluşturulur. Bu model Şekil 3.25'te örneklenmiştir. Oluşturulan genel doğrusal model ile verilerin bir kısmı bilinmeyen ağırlıklar ile tasarım matrisinde bulunan etkilerin bir kombinasyonu ile yaklaşık olarak tahmin edilmektedir.  $\beta[exc]$ , koşul matrisine göre ilgilenilen etkiler olarak düzenlenmiş bir dizi ağırlığı temsil eden model parametrelerine ait matristir. Genel olarak önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi ağırlıklar, beta parametreleri, regresör katsayıları olan tanımlanmaktadır. Tahmin modeli ve gerçek veri arasında kalan fark ise hata matrisi olarak modele eklenmektedir.

Bir örnek modeli olarak çalışmaya katılan 6 kişiden 3 tanesi kontrol, 3 tanesi de hasta grubuna aittir. Kayıtlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki şekilde alınmıştır. Bu bilgilere uygun model ise Şekil 3.26'de oluşturulmuştur.



Şekil 3.26. Bağlantı analizi için örnek GDM uygulaması

### 3.7.1. Beta parametrelerinin tahmini

Tasarım matrisinde bulunan her sütun için yani her regresör için bir beta parametresi tahmin edilmektedir ve her regresörün kaydedilen veriye olan katkısı belirlenmektedir. Beta ( $\beta$ ) parametrelerinin tahmini veriye en iyi uyumu sağlaması için regresyon fonksiyonunun ölçeklendirmesi olarak düşünülebilmektedir. İşlem sonunda tasarım matrisindeki her sütun için bir beta görüntüsü tahmin edilir. Tüm model için hatayı gösteren tek bir hata görüntüsü oluşturulur. Genelde en küçük kareler yöntemiyle beta parametreleri hesaplanır ancak maksimum olabilirlik (ML), kısıtlı maksimum olabilirlik (ReML)'de kullanılan diğer yöntemlerdir. Kötü kestirim yapılan beta parametreleri sonucunda ölçülen sinyal ve oluşturulan sinyal arasında çok fazla fark var iken başarılı bir kestirim ile iki sinyal arasındaki fark minimize edilebilmektedir. Özetle beta parametresinin kestirimi yani tahmini ile tasarım matrisine en uygun olan parametre bulunmaktadır.

Ölçeklendirme parametresi olan betayı değiştirmek model ile sinyal uyumunu aynı zamanda hata parametresini değiştirmektedir. Amaç beta parametrelerine ait en iyi kestirimi yapabilmektir ve en yaygın kullanılan yöntem ise gözlemlenen ve tahmin edilen değerler arasındaki farkın karelerinin toplamını en aza indiren beta değerlerini bulmaktır. Bu işlem sıradan en küçük kareler yöntemi (Ordinary Least Squares, OLS) kullanılarak yapılmaktadır.

Normal dağılımlı rastgele bir değişken olan ve  $\varepsilon$  ile temsil edilen parametre eşitlik 3.31'deki denkleme göre,  $i$ . gözlem değeri ( $Y_i$ ) ile  $i$ . beklenen değer ( $\hat{Y}_i$ ) arasındaki farkı temsil etmektedir. Beta tahmini ise bu değerlerin karelerinin toplamının minimum değerde olacağı şekilde hesaplanmaktadır.

$$\hat{\varepsilon} = Y_i - \hat{Y}_i \quad (3.31)$$

$\hat{\beta}$ ; tahmin edilen beta parametre değerini,  $\beta$ , pratikte bilinmeyen gerçek beta değerini temsil eder. Bu durumda hesaplanan zaman serisi değerleri  $\hat{Y}$ , eşitlik 3.32'deki gibi yazılabilir.

$$\hat{Y} = X\hat{\beta} \quad (3.32)$$

Dolayısıyla kalan hata değerine ait denklem 3.31 ve 3.32 eşitlikleri kullanılarak eşitlik 3.33'deki gibi oluşmaktadır..

$$\hat{\varepsilon} = Y - X\hat{\beta} \quad (3.33)$$

Hata değerleri pozitif ve negatif değerde olabileceğinden dolayı, GDM hata değerinin toplamının en az olacağı durum için beta değerlerini tahmin etmez, hata değerinin karelerinin toplamını en aza indiren beta parametrelerini hesaplar. Tüm zamanlar için denklem eşitlik 3.34'teki gibidir.

$$\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 \quad (3.34)$$

3.34 denklemini minimum yapan beta değerleri hesaplanmalı, seçilmelidir.  $\varepsilon^T$ ,  $\varepsilon$  vektörünün transpozunu olmakla birlikte 3.34'deki eşitliğin vektörel gösterimi 3.35 eşitliğindeki gibidir. Bu ifade aslında yanıt ve tahmin arasındaki Öklid mesafesini hesaplamaktadır (X. Li et al. 2014).

$$\varepsilon^T \varepsilon = (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) \rightarrow \min \quad (3.35)$$

Betaya bağlı bir fonksiyon olan eşitliği minimum yapacak değer için kısmi türev denkleminde faydalanılmaktadır.

$$\varepsilon^T \varepsilon = (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) = (Y^T - \hat{\beta}^T X^T)(Y - X\hat{\beta}) \quad (3.36)$$

$$\varepsilon^T \varepsilon = Y^T Y - Y^T X\hat{\beta} - \hat{\beta}^T X^T Y + \hat{\beta}^T X^T X\hat{\beta} = Y^T Y - 2\hat{\beta}^T X^T Y + \hat{\beta}^T X^T X\hat{\beta} \quad (3.37)$$

$$\frac{\partial \varepsilon^T \varepsilon}{\partial \hat{\beta}} = -2X^T Y + X^T X\hat{\beta} = 0 \quad (3.38)$$

Mesafeyi sıfıra indirmek için yani tahmin ortalama kare hatasını (Mean Squared Error, MSE) en aza indiren beta parametreleri 3.38 eşitliğindeki kısmi türev sıfıra eşitlendiğinde 3.39 eşitliğinde verilen denklem ile bulunmaktadır.

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (3.39)$$



### 3.8. İstatistiksel Analiz

Hipotez testlerinin GDM ile ilişkisini belirlemek için ilk adım ilgilenilen durum ve istatistiğin belirlenmesidir. GDM’de regresörler ile tanımlanan model ilgilenilen sorun ya da durumlardan bağımsızdır. İlgilenilen soru veya alternatif hipotezler ile matematiksel eşitsizlikler oluşturmak için farklı parametreleri bir araya getiren kontrastlar kullanılmaktadır. Örneğin pozitif bir etkinin var olup olmadığı ile ilgili soru  $\beta_1 > 0$  olarak ifade edilirken bir regresöre ilişkin etki büyüklüğünün diğerinden daha büyük olup olmadığı  $\beta_1 > \beta_2$  ile ifade edilmektedir. Kontrastların GDM’de tanımlanan parametrelere dayalı olarak farklı kombinasyonlar ile tanımlanabilmesi tek bir modelden birçok soru sorma esnekliği sağlamaktadır. Aynı zamanda bu durum modellemeyi hipotez testinden ayırmakta ve analizin doğru kurulmasını sağlamaktadır.

#### 3.8.1. Kontrast belirleme

Analiz için oluşturulan regresyon modelinde aslında temel amaç deneysel tasarımın sinyalde yarattığı etkiyi değerlendirmek, bağlantı analizini kişiler ya da gruplar açısından karşılaştırılmak ve yorumlamaktır. Bu işlem ölçüm sonuçlarının araştırma sorusuna uygun olarak belirlenen kontrast vektörleri ile özelleştirilerek gerçekleştirilmektedir. Aslında kontrastlar alternatif hipotezleri oluşturmak için kullanılmaktadır. Diğer bir ifadeyle aslında tahmin edilen beta parametrelerinin doğrusal kombinasyonları kontrast olarak tanımlanmaktadır.

GDM modeli ve hesaplamalar hakkında detaylı bilgiye gerek olmasa da analizi araştırma sorusuna göre uyarlamak ve yorumlayabilmek için kontrast değerlerinin nasıl eşitsizliklere dönüştüğü ve bu eşitsizliklerin sorular veya hipotezlerle olan ilişkisi hakkında gerekli çalışma bilgisine sahip olmak önemlidir. Kontrast her bir beta için bir tane olmak ve eşitsizliği belirtmek üzere ağırlık vektörü olarak tanımlanır. Örneğin üç parametre varsa eşitsizlik “ $c_1\beta_1 + c_2\beta_2 + c_3\beta_3 > 0$ ” şeklinde tanımlanır. Bu formun avantajı  $c_1$ ,  $c_2$  ve  $c_3$  ağırlıklarının istenilen kontrast formatında yazılabilecek bir liste halinde olmasıdır. Kontrastlar yazılırken örneğin üç regresör için  $[c_1 \ c_2 \ c_3]$  kısaltma notasyonu kullanılmaktadır.

Kontrast vektörleri oluşturulurken “1” pozitif aktivasyon, “-1” negatif aktivasyon, “0” ise sonuçları ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Örneğin:  $c_1 = 1$ ,  $c_2 = 0$ ,  $c_3 = 0$  değerlerine sahip olan kontrast eşitsizlikte yerine yazıldığında  $\beta_1 > 0$  ile ilk regresöre ait etki büyüklüğünün pozitifliği test edilmektedir.  $c_1 = 1$ ,  $c_2 = 1$ ,  $c_3 = -1$  kontrastları ile ise denklem sadeleştirilerek  $\beta_2 - \beta_3 > 0$  ve dolayısıyla  $\beta_2 > \beta_3$  durumuna gelir. Bu kontrastlar ile ise ikinci regresörle ilişkili etkinin üçüncü regresörle ilişkili etkiden büyük olup olmaması test edilmektedir.

Kontrast oluşturma şekli tasarım matrisindeki regresörlerin anlam ve sırasına göre belirlenmektedir. Kontrastlar uygulanan iki koşuldan yalnız birinin etkisi görmek  $[1 \ 0]$ , iki koşulun da ortalamasını alarak sonucu görmek  $[1 \ 1]$  ve iki koşul arasındaki farkı incelemek  $[1 \ -1]$  olarak tanımlanabilir. Koşullar arasındaki farkı test ederken kontrast ağırlıkları 0’ a eşit olmalıdır. Tanımlanan ifadeler ile analiz konusuna uygun tasarım yapılabilmektedir.

Kontrast tanımlamaları ve yorumlamalarının daha net anlaşılabilmesi için ilki hasta grubunu temsil eden birinci regresör ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu temsil eden ikinci regresörün olduğu iki grup için gruplar arası yapılan bir analiz örneğine ait oluşturulabilecek kontrastların genel ve örneğe özel ifadeleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.

**Çizelge 3.2.** Hasta ve sağlıklı grup için oluşturulabilecek kontrast örnekleri ve anlamları

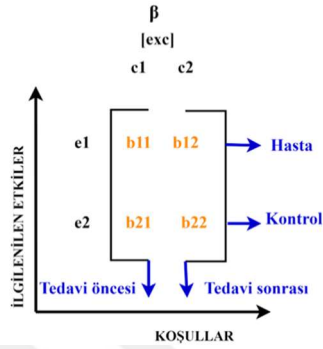
| Kontrast | Parametre           | Kontrast Genel Anlamı                                       | Örneğe Özel Anlamı                                                                            |
|----------|---------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| [ 1 0]   | $\beta_1$           | Birinci etkinin büyük olduğu durum                          | Hasta grubunun ortalamasının olup olmadığını test eder.                                       |
| [ 0 1]   | $\beta_2$           | İkinci etkinin büyük olduğu durum                           | Kontrol grubunun ortalamasının pozitif olup olmadığını test eder.                             |
| [-1 1]   | $\beta_2 - \beta_1$ | İkinci etkinin birinci etkiden büyük olduğu durum           | Kontrol grubunun ortalamasının hasta grubunun ortalamasından büyük olup olmadığını test eder. |
| [1 -1]   | $\beta_1 - \beta_2$ | Birinci etkinin ikinci etkiden büyük olduğu durum           | Hasta grubunun ortalamasının kontrol grubunun ortalamasından büyük olup olmadığını test eder. |
| [-1 0]   | $-\beta_1$          | Birinci etkinin negatif olduğu durum                        | Hasta grubunun ortalamasının negatif (sıfırdan küçük) olup olmadığını test eder               |
| [ 0 -1]  | $-\beta_2$          | İkinci etkinin negatif olduğu durum                         | Kontrol grubunun ortalamasının negatif olup olmadığını test eder.                             |
| [ 1 1]   | $\beta_1 + \beta_2$ | Her iki durumda da ortalama etkin aktivasyonun olduğu durum | Her iki gruptaki ortalamaların pozitif olup olmadığını test eder.                             |

[1 1] kontrastı iki grubun sayısal ortalamasını verir ve sıfırdan büyük olup olmadığı test edilir. Fakat sonuca göre iki grubunda ortalamasının sıfırdan büyük olduğu anlamı taşımaz. Çünkü bir grubun ortalamasının sıfırdan çok büyük olması diğer grubun ortalamasının sıfıra yakın ya da çok az negatif olması genel ortalamayı sıfırın üzerine çekebilir. Bu yüzden bu kontrast yerine F testte kullanılan [1 0] ve [0 1] kontrastı tercih edilmektedir.

Bağlantı analizine ait oluşturulan GDM modeli Şekil 3.25’te verilmiştir. Verilen modelde tasarım matrisi X’in sütunlarında kişi etkileri, veri matrisi Y’nin sütunlarında

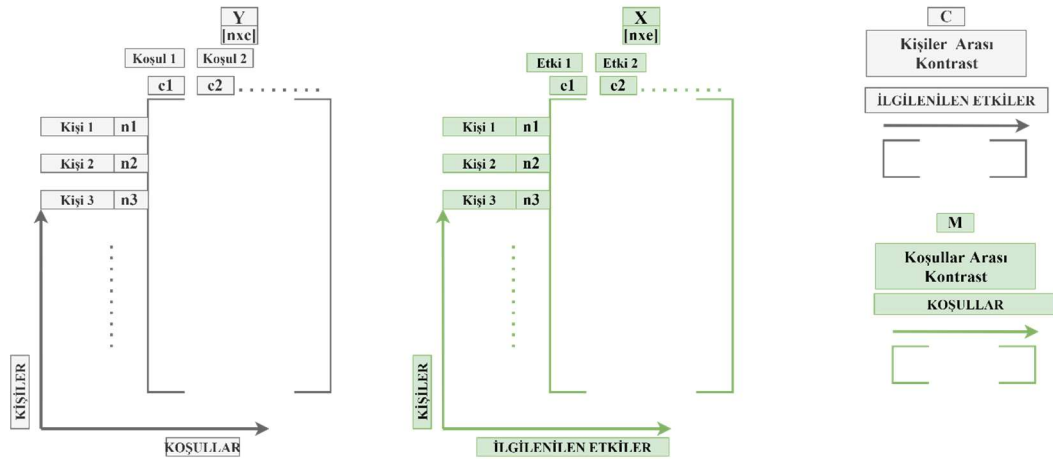
koşullar tanımlanmaktadır. Model ile X ve Y arasındaki bağlantı için  $\beta$  model parametresinin satırları ve sütunları için kontrast vektörleri tanımlanabilmektedir.

İlgilenilen etki ve koşullara bağlı olarak model parametre verileri ve sayısı değişmektedir. Daha iyi yorumlanabilmesi açısından Şekil 3.26’da verilen örneğe göre oluşturulmuş model parametreleri matrisi görsel olarak Şekil 3.27’de verilmiştir.



Şekil 3.27. Bağlantı analizinde oluşturulan beta matrisi

Tasarım matrisi X’in sütunlarına bağlı olarak  $\beta$ ’nın satırlarını seçen ve kişiler arasındaki kontrast vektörü olarak tanımlanan C ile veri matrisi Y’nin sütunlarına bağlı olarak  $\beta$ ’nın sütunlarını seçen ve koşullar arasındaki kontrast vektörü olarak tanımlanan M vektörleri araştırma sorusuna uygun olarak oluşturulmalıdır. Hipotez testleri bölümünde detaylı olarak belirtildiği üzere GDM geniş kapsamda bir analiz dizisi sunmaktadır. Bir analizi tanımlamak için belirtilen X, Y, C, M öğelerine ait değerlerin belirtilmesi gerekmektedir. Şekil 3.28’de bu değerlere ait oluşturulan matrisler verilmiştir.



Şekil 3.28. GDM modelinde X, Y, C, M matrisleri

Analize dahil edilmek istenen kişi etkileri açıklayıcı ölçüm listesinin sütunlarını oluşturmaktadır. Genellikle hastalar ve kontroller gibi veri gruplarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Tüm verilerin dahil olduğu bir değişken ile ayırım yapmadan tüm veriler incelenebilmektedir. Tasarım matrisindeki değişkenler ya da kombinasyonların değerlendirilmesi, incelenmesi ve test edilmesi C kontrast vektörü ile belirlenmektedir. C

kontrast vektörü  $X$  matrisindeki açıklayıcı değişkenler yani sütun sayısı kadar bileşene sahiptir ve değerlendirilmek istenen değişkenler için “1”, diğer tüm parametreler için “0” değeri verilerek oluşturulmaktadır. Diğer bir durumda ise kontrast vektörüne 1 ve -1 değerleri verilerek iki etki karşılaştırılabilmektedir. Örneğin sırasıyla hasta ve kontrol gruplarını tanımlayan iki grup oluşturulduysa  $[1 \ 0]$  kontrast vektörü, etkinin sadece hasta grup için değerlendirmesi anlamına gelmektedir.  $[-1 \ 1]$  şeklinde girilen kontrast vektörü kontrol grubundaki etkiyi hasta grubu ile karşılaştırır. Kontrat vektörü istenen doğrusal kombinasyonun ağırlıkları olarak da belirtilebilir. Örneğin verilen bir önceki örnek için  $[0.5 \ 0.5]$  değerlerine sahip kontrast vektörü hasta ve kontrol grubuna ait ortalama etkiyi tahmin etmektedir. Kontrast vektörleri aynı zamanda birden fazla etkiyi değerlendirmek için de kullanılabilir. Değerlendirilmek istenen her etki kontrast vektörü olarak tanımlanmaktadır ve daha sonra vektörler matriste birleştirilmektedir. Örneğin üç gruplu bir modelde  $[1 \ -1 \ 0; 0 \ 1 \ -1; 1 \ 0 \ -1]$  kontrast vektörü gruplar arasında oluşan herhangi bir farklılığı değerlendirmektedir. Analizdeki koşullar veri matrisi  $Y$ 'nin sütunlarını oluşturmaktadır. Araştırılmak istenen sonuç değişkenlerinin listesi olarak tanımlanmaktadır. Koşullar arasındaki kontrast, ölçümler arası kontrast olarak da tanımlanmaktadır. Sonuç ölçümleri arasındaki değişkenler ya da kombinasyonların değerlendirilmesi, incelenmesi ve test edilmesi  $M$  kontrast vektörü ile belirlenmektedir. Veri grupları arasındaki kontrastlar da aynı şekilde tanımlanmaktadır. Örneğin bağlantı analizi tanımlayan iki koşul seçildiyse bu iki koşul arasındaki  $[-1 \ 1]$  kontrast vektörü, iki koşul arasındaki bağlantıyı karşılaştırmaktadır. Bu konu hakkında verilen örnekler Çizelge 3.2 incelenerek çoğaltılabilmektedir.

### 3.8.2. Hipotez testi

Genel doğrusal model veri matrisi ile tasarım matrisi arasındaki ilişkiyi açıklamayı sağlayan esnek bir modeldir. Hipotez testi ise kişiler, gruplar, koşullar arasında kontrastlar ile tanımlanan model parametre kombinasyonları hakkında çıkarımlar yapmayı sağlamaktadır. Parametreler tahmin edildikten sonra tasarlanan kontrast vektörleri için beyindeki her vokselde ya da bağlantıda  $T$  ya da  $F$  istatistiği ayrı ayrı hesaplanmaktadır.

Genel olarak hipotez testleri ile kurulan iki hipotezden hangisinin sonuçlar ile daha uyumlu olduğu karşılaştırılmakta, araştırılmaktadır. Hipotezlerden ilki  $H_0$  ile gösterilir ve yokluk, boş, sıfır hipotez olarak adlandırılır. Diğeri ise  $H_1$  ile gösterilir ve alternatif, karşıt hipotez olarak adlandırılan araştırma hipotezidir.

Hipotez testi istatistiksel çıkarımın temelini oluşturur ve model parametreleri hakkında çıkarım yapmamıza olanak tanımaktadır.  $\beta$  matrisinin tahminine ek olarak bilinmeyen  $\beta$  matrisi hakkında bazı hipotezler oluşturulur ve değerlendirilir. Genel doğrusal model kullanıcı tanımlı rastgele  $C$ ,  $M$  ve  $D$  kontrast matrisleri için 3.40 eşitliğindeki hipotezi değerlendirmek için Olabilirlik Oran Testi (Likelihood Ratio Test, LRT) kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

$$C\beta M^t = D? \quad (3.40)$$

$C$ , kişiler arasındaki kontrastı;  $M$ , koşullar arasındaki kontrastı;  $\beta$ , model parametrelerini;  $D$ , genel kontrast matrisini temsil etmektedir. 3.40 eşitliği oluşturulan herhangi bir hipotezi değerlendirir.

C matrisindeki her sütun, tasarım matrisi X'deki aynı sütunla eşleştiği için C matrisinin farklı biçimleri ile X açıklayıcı değişkenlerinin belirlenen kombinasyonlarını ele alan hipotezler oluşturulabilmektedir. Aynı şekilde M matrisindeki her sütun veri matrisi Y'deki aynı sütunla eşleştiği için M matrisinin farklı biçimleri ile Y'nin farklı kombinasyonlarını ele alan hipotezler oluşturulabilmektedir. Kontrast matrisi D ise açıklayıcı ölçüm kombinasyonunun, sonuç ölçüm kombinasyonu üzerindeki net etkisini belirlemektedir. Çoğu sıfır hipotez senaryosunda D sıfıra ayarlanmıştır. Genel yapı için işlemler D üzerine kurulu olarak verilmiştir.

“ $C\beta M^t = D$ ” hipotezi,  $C\beta M^t$  değerinin tam olarak D'ye eşit olduğu bir model ile  $C\beta M^t$ 'nin herhangi bir değer alabileceği modeli karşılaştırarak Olabilirlik Oran Testi (Likelihood Ratio Test, LRT) bağlamında tanımlanan “Wilks’ Lambda” istatistiği ile değerlendirmektedir. Olabilirlik oran testi, gözlemlerin sıfır hipotez yani kısıtlı model altındaki olasılığı, kısıtlanmamış tam model ile karşılaştırmaktadır.

Wilks’ Lambda değerleri 0 ve 1 arasında değişmektedir. 0'a yakın düşük değerler hipotezin yanlış olabileceğini gösterirken ( $C\beta M^t$  muhtemelen D ye eşit veya yakın olmadığı sonucuna varılmaktadır) 1'e yakın yüksek değerler test edilen hipotezi reddetmek için yeterli kanıtın olmadığı anlamına gelmektedir. Bu sonuç hipotezin muhtemelen doğru olduğu anlamına gelmektedir.

0 ve 1 arasında değişen lambda değerlerinin hipotezi reddetmek için yeterince düşük olup olmadığını daha kesin olarak tanımlamak için önceden belirlenen bir lambda değeri ile karşılaştırılır. Lambda değeri, önceden belirlenen lambda değerinin yanlış pozitif seviyesinin altındaysa hipotez reddedilir. Örneğin “ $p < 0.05$ ” eşliğini kullanmak, gözlenen lambda değerinin Wilks’ Lambda dağılımında %5'in altına düşmesi durumunda hipotezin reddedileceği anlamına gelmektedir. Wilks’ Lambda istatistiği tabanlı olabilirlik oran testi aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir (Nieto-Castanon 2020b).

$$\Lambda = \frac{|E|}{|E + H|} \quad (3.41)$$

$$E = M \cdot (Y - X\hat{\beta})^t \cdot (Y - X\hat{\beta}) \cdot M^t \quad (3.42)$$

$$H = M \cdot \hat{\beta}^t \cdot C^t (C \cdot (X^t \cdot X)^{-1} \cdot C^t)^{-1} \cdot C \cdot \hat{\beta} \cdot M^t \quad (3.43)$$

$$\hat{\beta} = (X^t \cdot X)^{-1} \cdot X^t \cdot Y \quad (3.44)$$

$$0 \leq \Lambda \leq 1 \quad (3.45)$$

E, kısıtlanmamış modelin ortalama kare hatasını temsil eder ve model parametrelerinin ( $\beta$ ) istenilen değerleri almasına izin vermektedir. H, kısıtlanmış modelin ortalama kare hatasını temsil eder ve sadece  $C\beta M^t = 0$  olacak şekilde model parametreleri ( $\beta$ ) belirlenmektedir.

Olabilirlik oran testi farklı senaryolar için bazı dönüşümler ile yaygın kullanılan T-Test ve F-Test'e indirgenerek kullanılmaktadır. Wilks’ Lambda dağılımının kontrast matrisinin seçiminden, orijinal verilerin boyutundan ve derecesinden belirlenen hipotez serbestlik derecesi olarak tanımlanan “c”, hata serbestlik derecesi olarak tanımlanan “b”,

boyut sayısı “a” olarak tanımlanan üç parametresi mevcuttur. Parametre hesaplamaları eşitlik 3.46’da verilmiştir.

$$\begin{aligned}\lambda &\sim \Lambda_{a,b,c} \\ a &= \text{rank}(M) \\ b &= N - \text{rank}(X) \\ c &= \text{rank}(X.C^t)\end{aligned}\quad (3.46)$$

Wilks’ Lambda dağılımının a,b,c parametrelerine bağlı olarak belirlenen dönüşüm durumlarından bazıları Çizelde 3.3’de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Wilks’ Lambda dağılımının dönüşüm durumları ve formülleri

| İsim                                             | Koşul ve Formüller                                                                                                                                                                                                                         | Örnekler                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Student’s t- Dağılıma Dayalı İstatistik          | $\Lambda_{1,b,1}$ ; <b>a=1, c=1 ; M,C: vektör ; D skaler</b><br>$\sqrt{\frac{1-\lambda}{\lambda}} = \frac{C\hat{\beta}M^t - D}{\sqrt{WC(X^tX)^{-1}.C^t}} \sim \frac{1}{\sqrt{b}}T_b$                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>İki yönlü t-test</li> <li>Lineer regresyon</li> </ul>                                                                  |
| F- Dağılıma Dayalı İstatistik                    | $\Lambda_{a,b,1}$ ; <b>a&gt;1, c=1 ; M matris ; C ve D vektör</b><br>$\frac{1-\lambda}{\lambda} = \frac{(C\hat{\beta}M^t - D)W^{-1}(C\hat{\beta}M^t - D)^t}{C(X^tX)^{-1}.C^t}$ $\sim \frac{a}{b-a+1}F_{a,b-a+1}$                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hotelling’in iki örnekli t kare testi</li> <li>Tekrarlanan ölçümler ANOVA</li> <li>Çok değişkenli regresyon</li> </ul> |
| F- Dağılıma Dayalı İstatistik                    | $\Lambda_{1,b,c}$ ; <b>a=1, c&gt;1 ; C matris ; M ve D vektör</b><br>$\frac{1-\lambda}{\lambda} = \frac{H}{W} \sim \frac{c}{b}F_{c,b}$                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ANOVA</li> <li>ANCOVA</li> <li>Çoklu regresyon çok amaçlı test</li> </ul>                                              |
| Rao’nun yaklaşım F- Dağılımına Dayalı İstatistik | $\Lambda_{a,b,c}$ ; <b>a&gt;1 , c&gt;1 ; M,C ve D matris</b><br>$\frac{1-\lambda^{1/e}}{\lambda^{1/e}} \sim \frac{ac}{d}F_{ac,d}$ $d = \left(b - \frac{a-c+1}{2}\right)c - \frac{ac}{2} + 1$ $e = \sqrt{\frac{a^2c^2 - 4}{a^2 + c^2 - 5}}$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>MANOVA</li> <li>MANCOVA</li> <li>Çoklu regresyon çok amaçlı test</li> </ul>                                            |

Fakat boş hipotezin reddedilmesi, gerçek bir etkinin olduğunu, alternatif hipotezin kesinlikle doğru olduğunu garanti edemez. Gerçekte sıfır hipotez doğru olduğunda yani gerçek bir etki olmadığında sıfır hipotezin reddedilmesi gürültüye bağlı bir durum olabilir. Gözlenen herhangi bir istatistik değeri gürültü tarafından oluşturulmuş olabilir. Bu olasılık hakkında “p” değeri bilgi verir. Hesaplanan sonuçlar anlamlı istatistiksel sonuçlar için önceden belirlenmiş bir eşik değeri ile karşılaştırılır. Aynı şekilde boş hipotez reddedilmediğinde de gerçek bir etkinin var olma ihtimali vardır. Bu durumlar sıfır hipotez testlerinde kaynaklanan iki temel hatayı temsil etmektedir. Yanlış pozitifler hatası, gerçek bir etki olmamasına rağmen boş hipotezin reddedilmesi, aktivasyon olmamasına rağmen var sayılmasıdır. Yanlış negatifler hatası, gerçek bir etki olmasına rağmen boş hipotezin reddedilmemesi, aktivasyon olmasına rağmen yok sayılmasıdır. Yanlış pozitif hatasıyla ilişkili olarak önceden belirlenmiş olan eşik değeri, istatistiksel olasılığın anlamlı olarak kabul edilebilecek kadar küçük olup olmadığına karar vermek için kullanılmaktadır. Yanlış negatif olasılığı genellikle bilinmemektedir fakat yanlış pozitif hata oranını düşürmek negatif hata olasılığının artmasına sebep olmaktadır. Geleneksel olarak nörogörüntüleme veya diğer birçok çalışmada p değerinin 0.05’ten küçük olarak belirlenmesi kabul edilmiş bir değerdir.

Diğer önemli kavram ise yanlış negatif elde etme şansı ile ters orantılı olan istatistiksel güç terimidir. Bir hipotez testinin yorumlanması olası hataların anlaşılmasına bağlıdır. Şöyle ki, boş hipotezin reddedilmesi gerçek bir etkinin olması ya da etkinin yanlış pozitif olması sonucu olabilir. Diğer bir ihtimal ile boş hipotezin reddedilmemesi, gerçek bir etkinin olmaması ya da etkinin yanlış negatif olması yani gerçek bir etkinin olması fakat tespit edilememesi olabilir. Yanlış pozitif olma ihtimalinin 0.05 olarak kabul edilmesi hata ihtimalinin olacağının kabul edilmesi anlamına gelmektedir. Yanlış negatif olasılığı bilinmediğinden dolayı bu hata için standart uygulama yorumlamamaktır.

Yanlış pozitiflik olarak tanımlanan tip 1 hataları ile yanlış negatiflik olarak tanımlanan tip 2 hatalarının güvenilirliği zayıf olarak değerlendirilen fMRG analizlerinde göz önüne alınması gereken konulardır. Sadece tip 1 hatalarını azaltmaya çözüm olarak p eşik değerini küçültme işlemi uygulanabilmektedir. 1962 yılında Fisher  $p < 0.05$  değerinin yeterli olabileceğini bildirmiş ve kaynak taramasında da belirtilen birçok uygulamada p eşik değeri 0.05 olarak belirlenmiş ve uygulanmıştır.

0.05 değeri 100.000 voksel analizine denk olarak belirlenmiştir fakat fMRG verilerinde bu değeri yeniden üretmek zordur bu yüzden yaklaşık 5000 voksel analizine denk olan fMRG uygulamalarında 100 voksel baz alınarak belirlenen 0.001 p eşik değerini kullanıldığında verilerin tekrarlanabilirliği sağlanabilmektedir.

p değerinin 0.005 ( $p < 0.005$ ) olarak belirlenmesi ise en iyi tekrarlanabilir değer olduğu yapılan araştırmalarca belirlenmiştir. Tip 1 hatalarını azaltmak için azaltılan p değerleri yanlış pozitif oranını yani tip 2 hatalarının artmasına sebep olmaktadır. Yanlış pozitif oranını azaltmak için belirlenen p değerinin 0.0005 olarak belirlendiği durumda tip 1 hata olasılığı % 30 iken, tip 2 hata olasılığı % 67’dir. Bu yüzden yakınsal bilgi hatası (Family Wise Error, FWE) ve yanlış keşif oranı (False Discovery Rate, FDR) ile tip1 ve tip2 hatasının azaltılması için çalışmalar yapılmaktadır. Tip 1 hatalarına çözüm olarak FWE kullanılırken tip 2 hatalarına çözüm için ise FDR kullanılmaktadır (Lieberman and Cunningham 2009).

Voksellerin sayısı ve dolayısıyla istatistiksel testlerin sayısı oldukça fazladır ve bu fazlalık yanlış pozitif oranı için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Her test yani her vokselle için 0.05 yanlış pozitif oranına bağlı kalmak beyinde binlerce yanlış pozitif sonuçlanır. Veri içerisinde çok sayıda vokselin istatistiksel analizinin olması istatistiksel olarak düzeltme gereksinimine yol açmaktadır. Örneğin, sadece  $p < 0.05$  ile sonuçlar değerlendirilirse bu eşik 100.000 vokselin ortalama 5.000 tanesinde gözlemlenen anlamlılığın şans eseri olacağı anlamına gelmektedir. Bu yüzden çoklu karşılaştırmalar için sonuçların düzeltilmesi önemli bir konudur. Çoklu test düzeltmesinin birçok yöntemi vardır ve bu yöntemler genelde sinyalin uzaysal dağılımını hesaba katan istatistiksel testlerle birleştirilmektedir. Çoklu test düzeltmesi içeren uzaysal istatistiksel testlere örnekler arasından Gauss Rastgele Alan Teorisine dayanan parametrik yöntemler ve küme boyutu ya da kütesine dayalı parametrik olmayan yöntemler mevcuttur.

Birbirinden bağımsız olan  $n$  test için düzeltilmiş  $p$  değeri, düzeltilmemiş  $p$  değerinin karşılaştırma sayısına bölünmesi ile Bonferroni düzeltmesi uygulanır.

$$p_{\text{düzeltmiş}} = \frac{p_{\text{düzeltilmemiş}}}{n_{\text{karşılaştırma}}} \quad (3.47)$$

100 vokselden 5 tanesinin yanlış pozitif olmasında izin verilen eşik değerinde 100.000 voksel için 5.000 yanlış pozitif göstiren voksele izin verilmiş olunur. Bonferroni düzeltmesi ile  $p$  eşik 100.000 voksel için 0.0000005 olur. Bağımsız olan testlerde kullanılan bu yöntem, yakın voksellerin birbiriyle ilişkili olduğu fMRG analizini oldukça konservatif yapar. Yumuşatma işlemi uygulanan vokseller birbirinden bağımsız değildir, yakın vokseller birbiri ile ilişkilidir. Rastgele alan teorisi (Random Field Theory, RFT) daha az konservatif bir eşik kullanılmasını sağlamaktadır.

Tohum bazlı bağlantı analizinin birden fazla kişide yapıldığı durumda ve ROI-ROI bağlantı analizinde yapılan ölçümler bağlamında her birim için ayrı bir istatistiksel test gerçekleştirilmektedir. Bu durumda tek tek voksellerin eşiklenmesi tüm analiz boyunca kabul edilemeyecek kadar yanlış pozitif oranlarına sebep olmakta ve önemli derecede bir çoklu karşılaştırma problemi ortaya çıkarmaktadır.

Fonksiyonel aktivasyon ve fonksiyonel bağlantı haritalarının ikinci seviye GDM analizi her voksel için her konumdaki ilgili etkiyi karakterize eden  $T$  ve  $F$  değerleri ile tek bir istatistiksel parametrik harita üretmektedir. Vokselle tabanlı analizlerde sonuçları bildirirken veya yorumlarken tek tek voksellere odaklanmak yerine benzer etkiyi gösteren alanlara odaklanmak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu alanlar hakkında çıkarım yapmak açısından çoklu karşılaştırma problemini çözen bir dizi yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan Gauss Rastgele Alan Teorisine dayalı parametrik testlere dayanan küme düzeyindeki çıkarımlar, GDM kullanılarak tahmin edilen  $T$  ve  $F$  değerlerinin istatistiksel parametrik haritası ile başlamaktadır. Harita öncelikle bir eşik kullanılarak eşleştirilmektedir. (Örneğin;  $T > 3$  ya da  $p < 0.001$ ) Ortaya çıkan eşik dışı alanlar örtüşmeyen kümeleri tanımlamaktadır. Kümeler boyutu ile yani içerisindeki voksel sayısı ile temsil edilmektedir. Bu boyutlar sıfır hipotez altında beklenen küme boyutlarının bilinen bir dağılımı ile karşılaştırılmaktadır. Daha sonra sonuçlar, sıfır hipotez altında bu boyuta veya daha fazlasına sahip rastgele seçilen bir kümenin olasılığı olarak tanımlanan küme düzeyinde düzeltilmemiş  $p$  değeri ile, tüm analiz hacmi boyunca bu boyuta veya daha



büyük boyutta en az bir veya daha fazla küme gözlemleme olasılığı olarak tanımlanan küme düzeyinde FWE tarafından düzeltilmiş p değeri ile, tüm analiz hacmi boyunca bu boyuta veya daha büyük boyuta sahip kümeler arasında yanlış keşiflerin beklenen oranı olarak tanımlanan küme düzeyinde FDR tarafından düzeltilmiş p değeri ile özetlenmektedir.

Fonksiyonel bağlantı matrislerinin ikinci seviye GDM analizi tüm olası ROI çiftleri arasındaki etkiyi karakterize eden T ve F değerleri ile tek bir istatistiksel matris üretmektedir. Voksel tabanlı analizlere benzer şekilde ROI sayısı fazla olduğunda tüm olası ROI çiftleri arasındaki tekli bağlantılara odaklanmak yerine benzer etkiyi veya sonuçları paylaşan bağlantı gruplarına odaklanmak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu gruplar hakkında çıkarım yapmak açısından çoklu karşılaştırma problemini çözen bir dizi yöntem geliştirilmiştir. Fonksiyonel bağlantı analizi tüm ROI çiftleri arasında hesaplanan bağlantıların her biri için çok değişkenli bir GDM analizi gerçekleştirmektedir. Her ağ çifti için hesaplanan sonuçlar, ağ çiftleri arasında gözlemlenenlere eşit ya da daha büyük etkiler gösteren ve rastgele seçilen bir ağ çiftinin olasılığı olarak tanımlanan küme düzeyinde düzeltilmemiş p değeri ile, bağlantı çiftlerinin tamamında benzer ya da daha büyük etkilere sahip tüm ağ çiftleri arasında beklenen yanlış keşif oranı olarak tanımlanan küme düzeyinde FDR tarafından düzeltilmiş p değeri ile özetlenmektedir.

### 3.9. Veri Tabanının Oluşturulması

Kayıtlar 3T MRG (Spectra, Siemens, Erlangen, Germany) tarayıcısı kullanılarak T1 ağırlıklı anatomik görüntülerden oluşan MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) sekansı ve ardından EPI (Echo Planar Imaging) sekansı ile alınmıştır. Tüm katılımcılardan kayıt boyunca hareket etmemeleri, gözlerini kapalı tutmaları, mümkün olduğunca zihinsel fonksiyonda bulunmamaları istenmiştir ve tüm katılımcılardan sırt üstü pozisyonda, kafaları sabitlenmiş, kolları yanda ve gevşemiş durumda kayıt alınmıştır.

Yapısal görüntülerin; tekrarlama süresi (Repetition Time, TR): 1900 ms, eko süresi (Echo Time, TE): 2.42 ms, inversiyon süresi (Inversion Time, TI): 900 ms, sapma, çevirme açısı  $90^\circ$ , kesit sayısı: 192, kesit kalınlığı (Slice Thickness, SL): 1 mm, voksel boyutları:  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , veri toplama matrisi (acquisition matrix):  $94 \times 94$ 'dir.

Beynin anatomik yapısının görüntülenmesi için oluşturulan kontrast, elde etme hızından çok daha önemlidir. Ancak beyindeki işlevsel bağlantının anlaşılması için görüntüler ilgilenilen fonksiyonel değişikliklere paralel olarak hızlı bir şekilde alınmalıdır. Bu yüzden kısa sürede çok fazla görüntü alabilecek gradyent yankı (Gradient Echo, GRE) ve EPI (Echo Planar Imaging, EPI) puls serileri olmak üzere hızlı puls serileri geliştirilmiştir. EPI puls serisi fMRG'de en yaygın kullanılan hızlı görüntüleme tekniğidir ve bu tez çalışmasında fonksiyonel kayıtlar EPI ile alınmıştır.

Fonksiyonel görüntülerin; tekrarlama süresi (TR): 2800 ms, eko süresi (TE): 30 ms, sapma, çevirme açısı  $90^\circ$ , eksenel (aksiyal) kesit sayısı: 28, kesit kalınlığı (SL): 3mm, kesit aralığı 3.75 mm, voksel boyutları:  $2 \times 2 \times 3.75 \text{ mm}^3$ , veri toplama matrisi (acquisition matrix):  $256 \times 256$ , görüş alanı (field of view, FoV): 192 mm'dir.

### 3.9.1. Veri grupları ve deney protokolü

Kayıtları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda alınan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu, yaşları 19 ile 28 arasında değişen 3 kadın 7 erkek ve yaş ortalaması 23.9 olmak üzere 10 kişiden oluşmaktadır. Yüz lezyonuna sahip hastalardan oluşan yüz lezyon grubu ise yaşları 14 ile 47 arasında değişen 3 kadın 2 erkek ve yaş ortalaması 30 olmak üzere 5 kişiden oluşmaktadır.

Kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet bilgileri ve yüz lezyon grubuna ait yaş, cinsiyet, yaralanma türü ve hasta hakkında özet bilgiler Çizelge 3.3'te verilmiştir. 'C' kontrol grubunu, 'L' yüz lezyon grubunu temsil eden kodlardır.

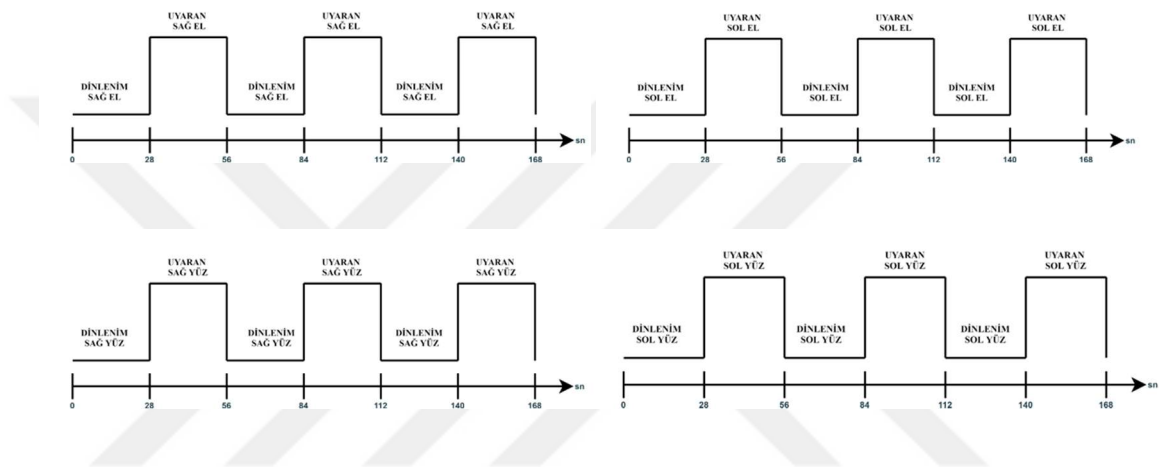
Yüz lezyon grubundan ise L1 kodlu kişinin yüz kemik ve dokusunda total defektler bulunmaktadır. L2 kodlu kişinin 2.5 aylık iken evde çıkan yangın sonucu yüzünde yanık skarları oluşmuştur. L3 kodlu kişinin 9 aylık iken çıkan yangın sonucu yüzünde yanık skarları oluşmuştur. Hastada fantom benzeri algı mevcuttur. L4 kodlu kişinin 45 yaşında benzinle yanma sonrası yüzünde total yanıklar, her iki kolunda ise parsiyel yanık ve doku kayıpları oluşmuştur. Hastanın her iki göz kapağında kontrakte kapanma defektleri bulunmaktadır. Perioral kontraktüler, burun dorsum ve naresler defektiftir. L5 kodlu kişinin ise 1.5 aylık iken yanma sonucu yüz ve kafa derisinde yanık skarları oluşmuştur.

**Çizelge 3.4.** Araştırmaya katılan kişilere ait ayrıntılı bilgiler

| Kontrol Grubu |          |     | Yüz Lezyon Grubu |          |     |                   |
|---------------|----------|-----|------------------|----------|-----|-------------------|
| Kişi Kodları  | Cinsiyet | Yaş | Kişi Kodları     | Cinsiyet | Yaş | Yaralanma Türü    |
| C1            | E        | 24  | L1               | E        | 46  | Silahlı yaralanma |
| C2            | K        | 19  | L2               | K        | 22  | Yanma             |
| C3            | K        | 25  | L3               | K        | 14  | Yanma             |
| C4            | E        | 23  | L4               | E        | 47  | Benzinle yanma    |
| C5            | E        | 23  | L5               | K        | 21  | Yanma             |
| C6            | E        | 24  |                  |          |     |                   |
| C7            | E        | 24  |                  |          |     |                   |
| C8            | E        | 26  |                  |          |     |                   |
| C9            | E        | 28  |                  |          |     |                   |
| C10           | K        | 23  |                  |          |     |                   |

Tez kapsamında uygulanan deney protokolü dört oturum şeklinde tasarlanmıştır. Birinci oturumda katılımcının sağ eline uygulanan duyuşal uyarana verdiği tepki verileri ve dinlenme durumu verileri, ikinci oturumda katılımcının sol eline uygulanan duyuşal uyarana verdiği tepki verileri ve dinlenme durumu verileri, üçüncü oturumda katılımcının sağ yüzüne uygulanan duyuşal uyarana verdiği tepki verileri ve dinlenme durumu verileri ve dördüncü oturumda katılımcının sol yüzüne uygulanan duyuşal uyarana verdiği tepki verileri ve dinlenme durumu verileri kaydedilmiştir.

Blok tasarım deney tasarımı Şekil 3.29’da görüldüğü gibi oluşturulmuştur. 28 saniye aralıklarla dinlenme ve uyarın blokları ile kayıtlar alınmıştır. Deneyin uyarın durumu için başlangıçları 28, 84 ve 140’tır. Deney dinlenme durumu ile başlamış, uyarın durumuyla devam etmiştir ve bu iki durum 3 kez sırasıyla tekrar etmiştir.



Şekil 3.29. Her bir uyarın için oluşturulmuş blok tasarım detayları

Tasarlanan blok tasarım deney paradigmasında bloklar 28 saniye dinlenme durumu, 28 saniye duyuşal uyarın durumu olmaz üzere 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir ve toplam deney süresi 168 saniyedir. Duyuşal uyarınlar her oturum için sırasıyla sağ el, sol el, sağ yüz, sol yüz olmak üzere tekrarlanmıştır. El bölgesi (avuç içi bölgesi) işaret parmağın volar yüzeyinden başlayarak başparmağın volar yüzeyinde sona ermek üzere, yüz bölgesi üst dudak dahil olmak üzere perioral bölgeden başlayarak alt dudakın altındaki perioral bölgede sona ermek üzere MRG cihazında kullanılabilecek manyetik olmayan PVC bir çubuğun ucuna takılmış pamuk ile blok tasarıma uygun süreler boyunca tekrarlı şekilde uyarılmıştır

Tıbbi görüntülerin yüksek çözünürlükte görüntülenmesi, saklanması, depolanması, iletilmesi, çıktıya dönüştürülmesinde tercih edilen ve NEMA (National Electrical Manufacturers Associations) tarafından geliştirilen DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) veri formatı hastadan alınan görüntü bilgisinin yanında hastaya ait isim, yaş, cinsiyet gibi diğer bilgileride içeren kapsamlı bir standartlar bütünüdür. NİFTı (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) ise MR görüntülerinde hacimsel analizinde kullanılması için DICOM formatıyla kaydedilen görüntülerin dönüştürülmesi gereken veri analizi için uygun veri standartıdır. Dönüşüm sonrası DICOM formatıyla kaydedilen görüntüler çözünürlüklerini kaybetmemekte, analiz için gerekli olmayan hastaya ait bazı bilgiler silinmektedir.

Tez kapsamında kesitler halinde saklanan DICOM (3D) formatındaki veriler, görüntülerin olduğu dosya ve görüntü bilgilerinin olduğu diğer bir dosya olmak üzere NIFTI (4D) formatına “MRIConvert” programıyla dönüştürülmüştür. DICOM veri standardı yüksek çözünürlükte görüntü saklamasının yanında hastaya ait isim, yaş, cinsiyet gibi bilgileri de görüntü içerisine sıkıştırılmaktadır. Dönüşüm sonrasında kesitler halinde saklanan DICOM görüntüler, görüntülerin olduğu dosya ve görüntü bilgilerinin olduğu diğer bir dosya olmak üzere iki dosyada sıkıştırılmaktadır.



#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde materyal ve metot başlığında detaylı olarak açıklanan kontrol ve yüz lezyon gruplarına ait fMRG verilerine uygulanan bağlantı analiz ölçümlerinin sonuçları verilmiş ve sonuçların kaynak taramasındaki bilgiler ile değerlendirilmesi yapılmıştır.

10 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile 5 yüz lezyonlu kişiden oluşan hasta grubunun değerlendirilmesi blok deney tasarımında var olan sağ el, sol el, sağ yüz, sol yüz uyaranları için incelenmiştir. Öncelikle kontrol grubuna ait sonuçlar ile uyaranların etkisi değerlendirilmiş daha sonra bu sonuçlar referans alınarak yüz lezyon grubuna ait veriler incelenmiş ve karşılaştırması yapılmıştır.

Daha kapsamlı yargılar çıkarmaya olanak sağlayan ikinci seviye analiz birinci seviye analizden daha çok ilgi görmektedir. Çünkü istenen hem kontrol grubunun tüm verilerini değerlendirerek sağlıklı kişilerde sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı el ve yüz bağlantı haritaları hakkında genel çıkarımlarda bulunmak hem de genellikle her hasta için ayrı ayrı değerlendirmesi yapılan yüz lezyonlu hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırmasını yaparak genel yargılar çıkarmaktır. Özel bir hasta grubu olan potansiyel nakil adayı olarak kabul edilen yüz lezyonuna sahip olan kişilerin de grup olarak değerlendirilmesi ve ikinci seviye analiz sonuçlarının incelenmesi bu alanda yapılan çalışmalar için oldukça önemlidir.

Bağlantısal analiz çalışmaları için çeşitli açık kaynaklı yazılımlar bulunmakla birlikte MATLAB ortamında geliştirilen ve fMRG analizinde yaygın kullanılan SPM (Statistical Parametric Mapping) yazılımının temelini oluşturduğu CONN (Functional Connectivity Toolbox) (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a, 2012b) yazılımı öne çıkmakta ve yaygın kullanılmaktadır. İşlevsel bağlantı analizine artan ilgiyle birlikte kullanılan kesin yöntemler arasında gürültü ön işleme adımlarında oluşan farklılıklar ve laboratuvarlar arasındaki ölçüm farklılıkları bağlantı sonuçlarının çeşitli çalışmalarda değerlendirilmesini, yorumlanmasını ve karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. CONN yazılımı bu sorunu ortadan kaldırarak hem dinlenim hem de görev durumu fMRG verilerinde kullanılmak üzere geniş kapsamda uygulanabilecek bağlantı analizi için ortak bir çerçeve sağlamaktadır. Tez kapsamında kurgulanan bağlantı analizinin sonuçları CONN yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

Bu bölüm, önemli bir adım olan fMRG verilerinin işlenerek analize hazır duruma getirilmesi için yapılan işlemler ve sonuçları ile analiz bulgularının verilmesi ve değerlendirilmesi aşamalarından oluşmaktadır.

#### 4.1. Verilerin Analize Hazır Duruma Getirilmesi

Analiz ve ön işleme adımlarından önce tarayıcıdan elde edilen DICOM formatındaki veriler standart olarak kabul edilen NIfTI formatına MRIConvert yazılımı ile dönüştürülmüştür.

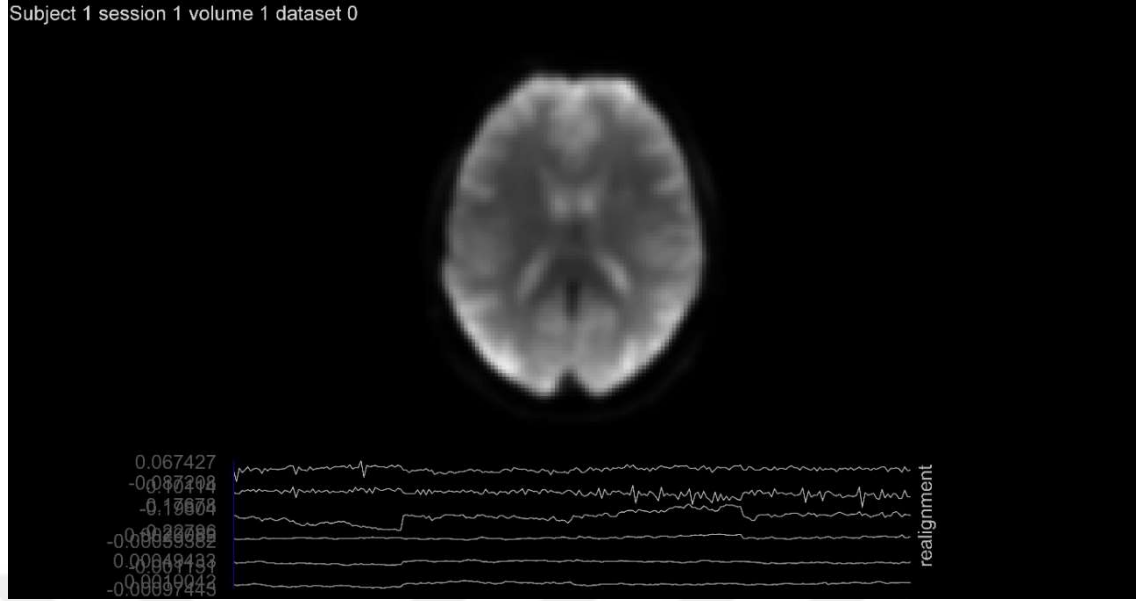


**Şekil 4.1.** Veri formatının dönüşümü

İlgili olmayan değişkenleri veriden uzaklaştırmak, verileri etkileyen olumsuz faktörlerin etkisini azaltmak, kişiler arasındaki farklılıkları en aza indirmek, ortak bir şablon üzerinde analiz yapabilmek amacıyla 3.4. başlığında detaylı anlatılan ön işleme adımları sırasıyla uygulanmıştır. Ön işleme adımlarının her aşamasında veriler incelenmiş ve sonuçların doğruluğu tüm katılımcılar için kontrol edilmiştir. Materyal ve metot bölümünde sebepleri ve matematiksel alt yapıları ile anlatılan bu aşamaların tümü örnek temsil etmesi açısından belirli veriler için sonuçlar sırasıyla verilmiştir.

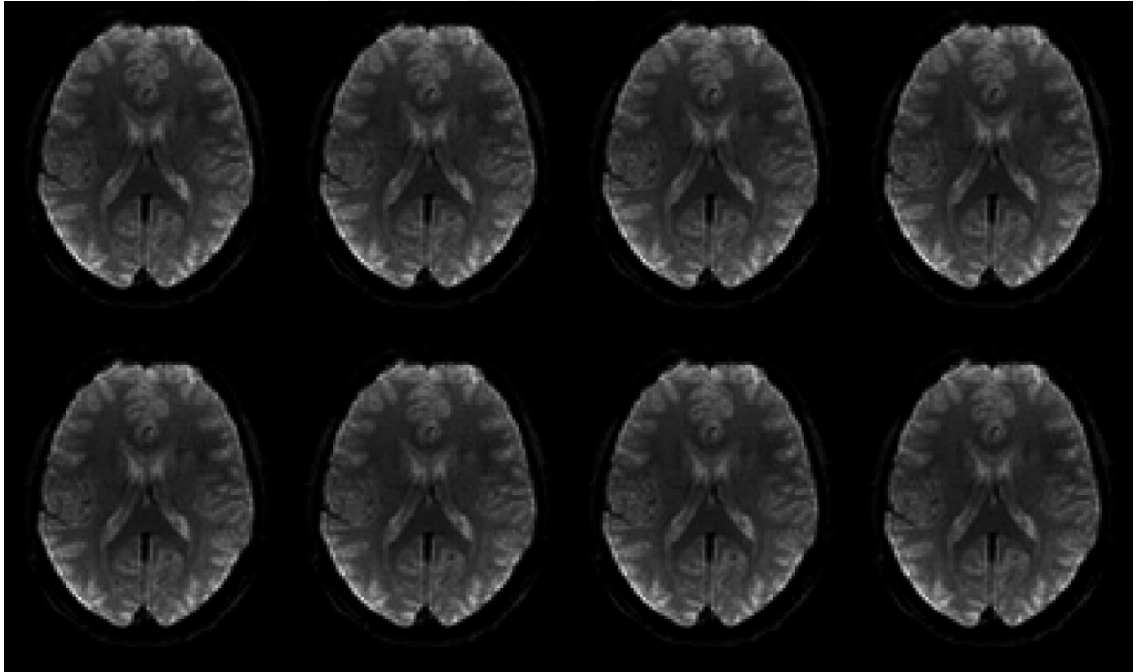
fMRG ile veri edinim protokolünün sıralı yapısı sebebiyle oluşan dilimler arasındaki zamansal yanlış hizalama, dilim zaman düzeltme (Slice Timing Correction) prosedürü ile düzeltilmektedir (Henson et al. 1999). Fonksiyonel veriler zamanda kaydırılmış ve sinc interpolasyonu ile edinim zamanının ortasındaki zamanda yeniden örneklenmiştir (Nieto-Castanon 2020a).

Fonksiyonel görüntüler, yeniden hizalama ve düzeltme prosedürü kullanılarak yeniden hizalanmaktadır. Görüntü üzerindeki hareket artefaktlarını düzeltmek için fonksiyonel görüntülerin tümü birbirine göre hizalanmış ve B-spline interpolasyonu kullanılarak ilk oturumun ilk taraması olan referans görüntüye göre yeniden örneklenmiştir (Nieto-Castanon 2020a; Poldrack, Nichols, and Mumford 2011). Hesaplanan parametreler “realignment” etiketiyle birinci seviye değişken olarak oluşturulmuştur. Görüntülerin yeniden hizalama aşamasında hesaplanan parametrelerin görüntüye uygulanmasına ait sonuçlar Şekil 4.2’de verilmiştir.



**Şekil 4.2.** Yeniden hizalama parametrelerinin C1 kodlu veriye uygulanması

Kontrol grubundan C1 kodlu kişiye ait fonksiyonel görüntülerinin yeniden hizalanmış sonuçları Şekil 4.3'te verilmiştir.

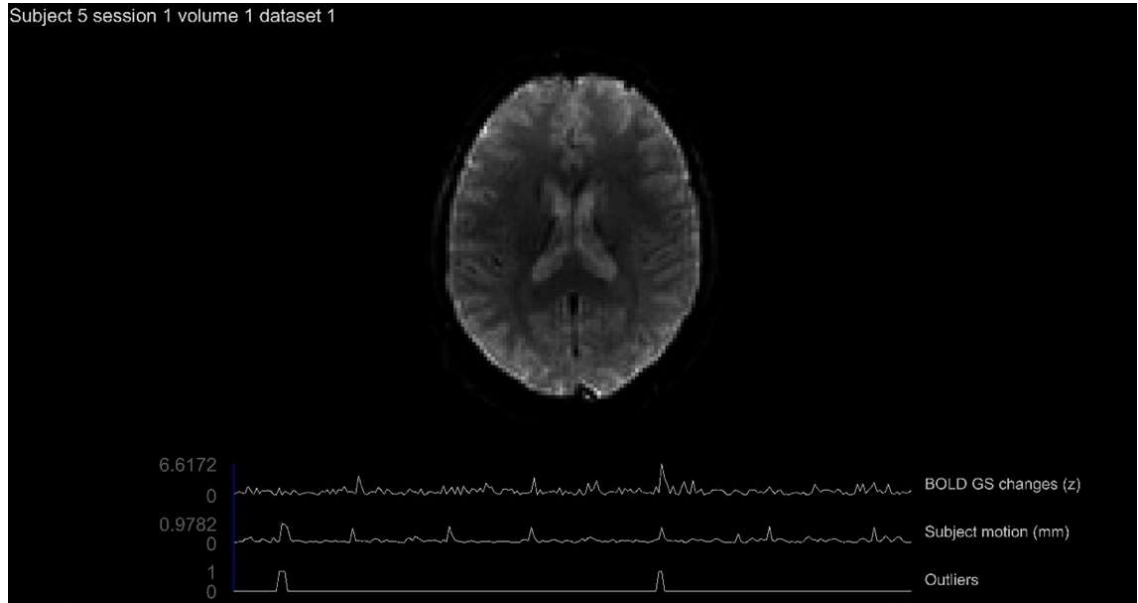


**Şekil 4.3.** C1 kodlu kişinin yeniden hizalanmış görüntüleri

Daha önceki çalışmalarda kullanılan yeniden hizalama yöntemleri hareket artefaktlarını gidermekte yeterli olmaması sebebiyle ve bağlantısal analiz sonuçlarının kafa hareketlerinden etkilenmemesi için hareket artefaktlarını belirlemek ve bunları düzeltmek amacıyla ART temelli fonksiyonel aykırı veri tespit etme yöntemi (ART-Based Scrubbing) kullanılmıştır (Dijk, Sabuncu, and Buckner 2012). Olası aykırı değer (outlier) taramaları BOLD sinyali ve kişi hareket miktarlarından belirlenmektedir. 0.9 mm'nin üzerinde yer değiştirmeye sahip olan veriler ve standart sapması 5'in üzerinde olan global BOLD sinyal değişiklikleri potansiyel aykırı değerler olarak belirlenmiştir. Aykırı değerleri tespit edebilmek amacıyla alınan kesitten kesite değişen BOLD sinyal yanıtı ve kafa hareketleri hakkında bilgi veren yeniden hizalama parametrelerinden oluşan ardışık ölçümler arasında "Framewise Displacement" olarak bilinen hareket ölçümleri kullanılmıştır. Çerçeve şeklindeki yer değiştirme, beyin etrafındaki 140x190x115 mm'lik sınırlayıcı kutu şeklindeki hacmin tüm yüzeylerinin merkezine yerleştirilmiş 6 kontrol noktası arasındaki en büyük yer değiştirme miktarı tüm zaman noktalarında hesaplanmaktadır. Global BOLD sinyal değişimi ise standart sapma birimlerine ölçeklenmiş global ortalama maske içerisindeki ortalama BOLD sinyal değişikliği olarak tüm zaman noktalarında hesaplanmaktadır (Nieto-Castanon 2020a; Poldrack, Nichols, and Mumford 2011).

Her kişi ve koşul için olası aykırı değerlerin listesi "scrubbing" etiketiyle, taramadan taramaya oluşan BOLD değişim ve kafa hareket ölçümleri "QC\_timeseries" etiketiyle bozucu regresörler olarak daha sonra analize dahil edilmiştir. Aykırı verilerin modele dahil edilmesiyle verilerin zamansal yapısı bozulmamıştır. Eğer görüntüler tamamen uzaklaştırılmış olsalardı yapısı bozulurdu, etkiler giderilmeden analize devam edilmiş olsaydı ise bulguların doğruluğu azalır.

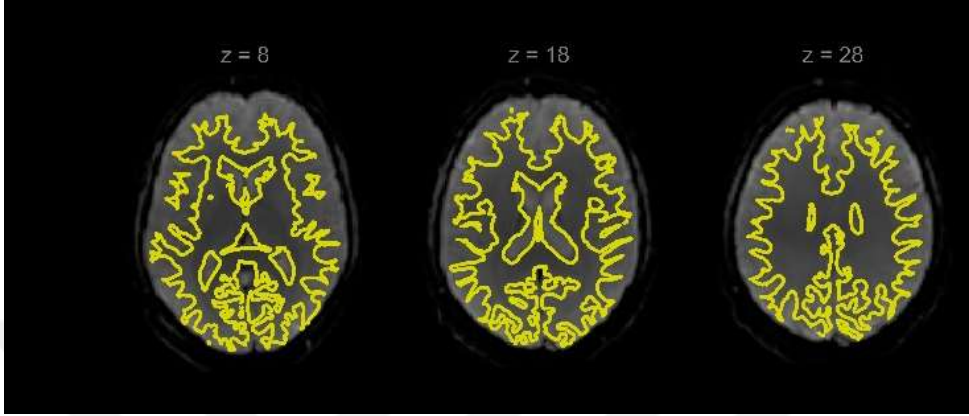
Kontrol grubundan C5 kodlu kişinin sağ el taramasına ait BOLD sinyal değişimleri ve kişi hareketine bağlı olarak belirlenen aykırı değer sonuçları örnek olarak Şekil 4.4'de verilmiştir.



**Şekil 4.4.** C5 kodlu kişinin sağ el taramasına ait BOLD sinyal değişimleri

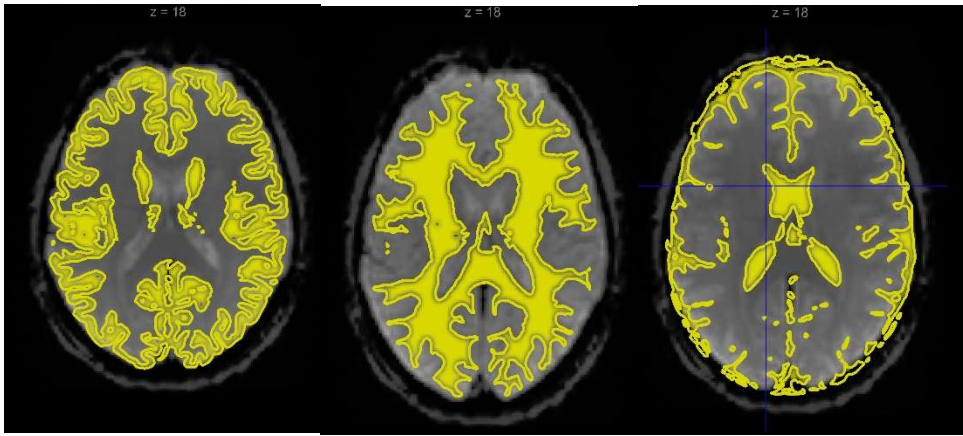


Yapısal görüntüler ile kaydedilen fonksiyonel görüntüler aralarındaki karşılıklı bilgiyi en üst düzeye çıkaran afin dönüşüm parametrelerini tahmin ederek fonksiyonel görüntüler yapısal görüntülere göre hizalanmıştır. Kontrol grubundan C5 kodlu kişinin fonksiyonel görüntülerinin yapısal görüntüye göre yeniden hizalama sonuçları Şekil 4.5'te verilmiştir. Fonksiyonel görüntüler üzerinde gösterilen sarı şablon, birlikte kaydedilen yapısal görüntüyü temsil etmektedir.



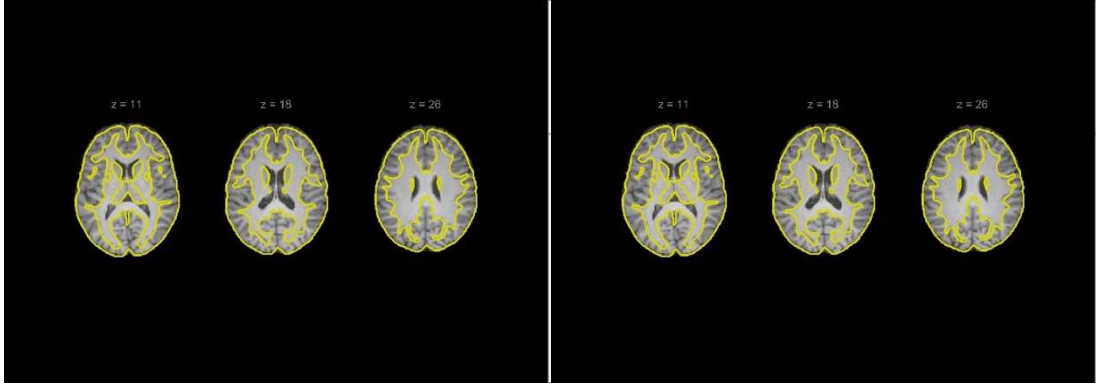
**Şekil 4.5.** C5 kodlu kişinin sağ el taramasına ait yeniden hizalama sonuçları

Yapısal görüntüler bölümlendirme adımıyla doku olasılık haritalarıyla beyaz madde (BM), gri madde (GM) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) olarak bölünmüştür. Örnek olması için sağlıklı bireylerden C1 kodlu kişiye ait kayıtlardan elde edilen sırasıyla GM, BM ve BOS bölgelerini temsil eden görüntüler Şekil 4.6'da verilmiştir.



**Şekil 4.6.** C1 kodlu kişinin GM, BM ve BOS bölgeleri

Yapısal ve fonksiyonel görüntülerin tüm ölçümler ile karşılaştırılabilir, genelleştirilebilir hale gelmesi amacıyla hem fonksiyonel hem de anatomik veriler standartlaştırılmış MNI uzayına fonksiyonel veriler için 2 mm izotropik vokselle, anatomik veriler için 1 mm izotropik vokselle olmak üzere varsayılan  $180 \times 216 \times 180 \text{ mm}^3$  boyutlarındaki sınırlayıcı kutuya göre yeniden hizalanarak 4.dereceden spline interpolasyon ile yeniden örneklenmiştir. Yapısal ve fonksiyonel görüntülerin MNI şablonuna göre normalizasyonu Şekil 4.7'de verilmiştir.



**Şekil 4.7.** Yapısal ve fonksiyonel görüntülerin MNI şablonuna göre normalizasyonu

Önişlemenin son aşamada ise sinyal gürültü oranını yükselterek istatistiksel gücü arttırmak amacıyla fonksiyonel görüntüler yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width Half Maximum, FWHM) 8 mm ya da 6 mm olan Gauss kerneli ile yumuşatılmıştır. 8 mm ya da 6 mm olarak seçilen çalışmalar kaynak taramasında belirtilmiştir. Aralarındaki değişimi gözlemleyebilmek için iki seçenekte tez kapsamında değerlendirilmiş ve kullanılmıştır.

Ölçülen BOLD sinyalinin fizyolojik etkiler, aykırı değerler ve kişi hareketlerinden kalan faktörlerin bir kombinasyonu sebebiyle oluşan gürültü ve nöral olmayan değişiklikler bağlantı analizinde geçersiz korelasyonlar oluşturmaktadır. Eğer ön işlemede giderilemeyen bu gürültü kaynakları bağlantı analizinde göz ardı edilerek analiz gerçekleştirilirse fonksiyonel bağlantı ölçümlerinde güçlü ve göze çarpan etkilerin oluşması kaçınılmazdır. Bu yüzden bağlantı analizinde aktivasyon analizinde de ortak kullanılan ön işleme adımlarına ek olarak BOLD sinyalinde ön işleme adımından kalan gürültü bileşenlerini kaldırmaya ya da en aza indirmeye odaklanarak daha konservatif stratejiler uygulanmalıdır. Bu konu hakkındaki detaylı bilgi 3.5 başlığında verilmiştir.

Gürültü azaltma adımı BOLD sinyalindeki olası karıştırıcı etkilerin doğrusal regresyonu ve zamansal bant geçiren filtreleme adımlarından oluşmaktadır. Olası bozucu faktörler; beyaz madde ve BOS posterior olasılık haritalarından %50'nin üzerinde değere sahip voksellerin küçültülmesiyle tanımlanmış her alandan bir tanesi ortalama BOLD sinyali olmak üzere dört tanesi ise ortalama BOLD sinyaline ve diğer tüm olası bozucu etkilere ortagonal olan alt uzayda temel bileşen analiziyle hesaplanan 5 parametre (Behzadi et al. 2007), hareketin BOLD sinyalindeki değişiklik ile ilişkisini en aza indirmek için tahmin edilen kişi hareket parametrelerinden 3 öteleme ve 3 döndürme parametresi ile bunlarla ilişkili birinci dereceden türevlerin toplamı olan 12 parametre (K.J. Friston et al. 1995) olası gürültü faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca BOLD sinyali üzerindeki aykırı değer taramalarının etkisini ortadan kaldırmak için, aykırı değerleri belirleme önişleme adımında tanımlanan her aykırı değer için bir tane olmak üzere değişken sayıdaki parametre (Power et al. 2014) olası gürültü faktörleri olarak belirlenmiştir. Her oturumdaki sabit ve doğrusal BOLD sinyal eğilimleri ile kanonik hermodinamik fonksiyon ile birleştirilmiş ana görev ve oturum etkileri, başlangıçtaki mıknatıslanma geçişlerinin yavaş eğilimleri ile BOLD sinyalindeki sabit görevden kaynaklı yanıtların etkisini azaltmak amacıyla belirlenen koşul parametreleri de

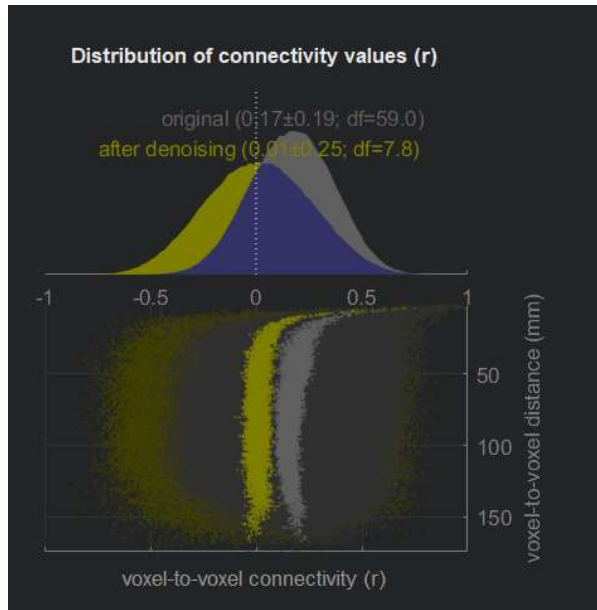
(Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a) olası gürültü faktörleri olarak belirlenmiştir.

Anatomik bileşen tabanlı gürültü düzeltme yöntemi (aCompCor) ile ilgili gürültü bölgelerindeki sinyallerden türetilen bileşenler genel doğrusal modele bozucu faktör olarak dahil edilerek gürültünün etkisini modellenmiştir. BOLD sinyalindeki olası karıştırıcı etkiler olarak tanımlanan ve belirlenen faktörler sıradan en küçük kareler (Ordinary Least Square, OLS) kullanılarak her kişi ve oturum ile her vokselle için ayrı ayrı tahmin edilmiş ve kaldırılmıştır.

Gürültü etkilerini modelleyip etkisini en aza indirme işleminde daha sonra ilgisiz sinyallerden kurtulmak için BOLD sinyalinden 0.008 Hz altındaki ve 0.09 Hz üzerindeki zamansal frekanslar çıkartılmıştır. Filtreleme adımı, regresyon işlemindeki frekans uyumsuzluğundan kaçınmak için regresyondan daha sonra gerçekleştirilmiştir. Regresyondan sonra uygulanan zamansal bant geçiren filtreleme analizi olası bozucu faktörlere karşı daha fazla korumaktadır.

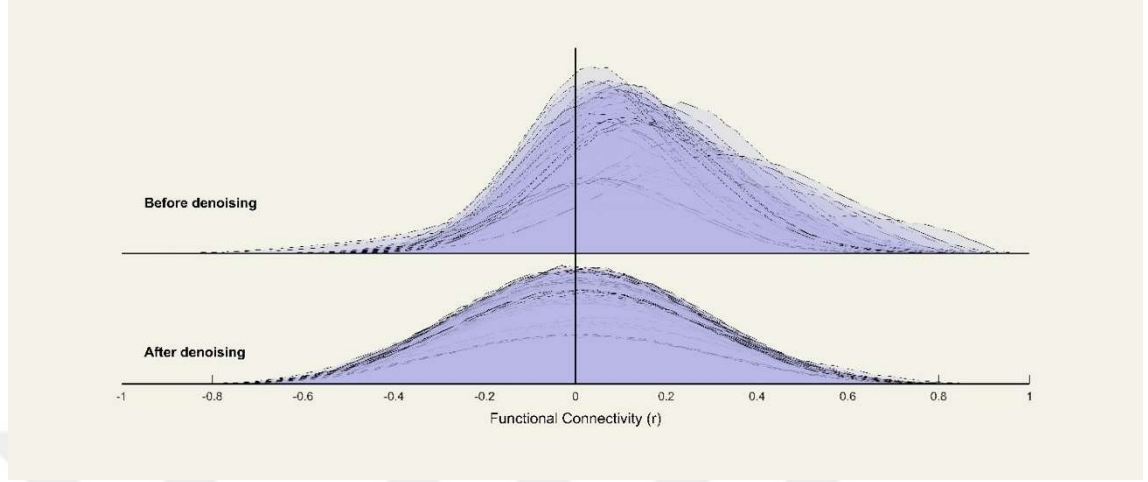
Uygulanan gürültü düzeltme işlemlerinin ardından yapılan işlem değerlendirilmiş, değişim incelenmiş ve yorumlanmıştır. Gürültü azaltma adımının analize etkisi incelenmiş, gürültü azaltma adımının etkisi incelenerek anormal kişi ya da oturumların tespiti sağlanmıştır. Gürültü azaltmanın etkisi gürültü azaltma işleminden önce ve sonra beyinde rastgele seçilen iki nokta arasında hesaplanan korelasyon katsayılarına bağlı işlevsel bağlantı dağılımının tahmini ile karakterize edilebilmektedir.

Sağlıklı bireylerden C7 kodlu kişinin sağ el kayıtları için gürültü azaltmadan önce ve sonraki bağlantı değerlerinin dağılımı ile vokseller arasında ölçülen bağlantı değerlerinin vokseller arasındaki mesafe ile ilişkisi Şekil 4.8’de verilmiştir. Gri renk ile gürültü azaltma işleminden önceki dağılım, sarı renk ile gürültü azaltma işleminden sonraki ortalama dağılım, mavi renk ile ise kesişim temsil edilmiştir.



**Şekil 4.8.** Vokseller arasında ölçülen bağlantı değerlerinin gürültü azaltma işleminden önce ve sonra dağılımı ile vokseller arasındaki mesafe ilişkisi

Tüm kişi ve oturumlar için hesaplanan işlevsel bağlantı dağılımlarının gürültü giderme işleminden önce ve sonraki durumları Şekil 4.9’ da tüm kişi ve oturumların aynı düzlemde gösterilmesiyle verilmiştir.



**Şekil 4.9.** Gürültü azaltma işleminden önce ve sonraki fonksiyonel bağlantı değerlerinin dağılımı

Standart ön işleme adımından sonra ve gürültü azaltma işleminden önceki BOLD sinyali ve işlevsel bağlantı dağılımları göz önüne alındığında kişiler arasında ve koşullar arasında büyük değişkenlik gösterdiği, global ya da büyük ölçekli fizyolojik ve kişi hareket etkileriyle tutarlı, pozitif eğilimin değişen dereceleriyle yamuk dağılımlar göstermektedir (Nieto-Castanon 2020a; Poldrack, Nichols, and Mumford 2011). Gürültü azaltma işleminden önceki yamuk dağılım gürültü azaltma işlemiyle birlikte düzeltilmiştir.

Şekil 4.10’da ise gürültü azaltma işleminden önceki BOLD sinyalinden alınan ölçüm ile gürültü azaltma işleminden sonra sinyalden alınan ölçümler karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda sapmaya sebep olan faktörler gürültü azaltma ile ortadan kaldırılmıştır.



**Şekil 4.10.** Gürültü azaltma işleminden önce ve sonraki BOLD sinyal değişimi

Gürültü azaltmadan önceki BOLD sinyalinin alınan ölçüm ile gürültü azaltma işleminden sonra alınan sinyalden alınan ölçümler karşılaştırıldığından gürültü azaltma adımından sonra hesaplanan işlevsel bağlantı tahminlerinde sapmada bir azalma ve güvenilirlikte bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca aCompCor yöntemi hiç düzeltme yapılmaması ile karşılaştırıldığında aktif voksellerin sayısını önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla aCompCor uygulamasının fizyolojik dalgalanmalar ve kişi hareketi gibi kaynaklardan oluşan gürültüyü azaltmak için önemli bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Behzadi et al. 2007). aCompCor yöntemi fonksiyonel bağlantı analizinin hassasiyet ve seçiciliğini arttırmasının yanında taramalar arasında yüksek güvenilirlik gösterdiği sonucuna da varılmıştır (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012a).

Verilerin yüksek doğruluk için analize hazır duruma gelmesi ve işlemlerin kontrolünün ardından verilere uygulanan deney tasarımı modellenmiş ve gruplar arasındaki analiz için ikinci seviye eş değişkenler 10 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ve 5 yüz lezyon hastasından oluşan hasta grubu olarak tanımlanmış ve analiz gerçekleştirilmiştir.

#### 4.2. Analiz Sonuçları

Fonksiyonel bağlantı çalışmaları ile farklı beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel entegrasyon seviyesi, bu bölgelerdeki BOLD sinyalleri arasındaki korelasyon hesaplamaları ile ölçülmeye çalışılmaktadır. Tanımın göreceli basitliği altında farklı işlevsel bağlantı ölçütleri ve analitik yaklaşımlar mevcuttur. Tez kapsamında önceden belirlenmiş tohum ya da bölgelerden fonksiyonel bağlantı özelliklerinin araştırılmasını amaçlayan tohum bazlı bağlantı ölçümleri ile birden çok bölge arasındaki bağlantı modellerini araştırmayı amaçlayan ROI'den ROI'ye işlevsel bağlantı ölçümleri uygulanmıştır.

Birinci seviye analizde “Seed-to-Voxel” ile seçilen tohum ROI'ler ile tüm beyin vokselleri arasındaki korelasyon değerleri hesaplanmış, “ROI-to-ROI” ile seçilen tohum ROI'ler ile beyinde oluşturulan tüm ROI'ler arasındaki korelasyon değerleri hesaplanmış ve hesaplanan korelasyon değerlerinden ikinci seviye analiz için Fisher ile dönüştürülmüş z değerleri elde edilmiştir. Tek katılımcıya ait oluşturulan birinci seviye tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye bağlantı değerinin hesaplanmasının ardından sonuçlar kişiler arasında, koşullar arasında, seçilen tohum bölgeleri arasında karşılaştırma yapabilmeye olanak sağlayan bir genel doğrusal model aracılığı ile ikinci seviye analiz gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz uyaranlarına karşı beyinde oluşan bağlantı modellerinin çıkarılması ve incelenmesi için sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu toplu olarak değerlendirilmiş ve genel yargılar çıkarılmıştır. Aynı şekilde hasta grubundaki kişilerin yara ve yaralanma şekilleri birbirinden farklı olmasına rağmen grup olarak değerlendirilmiş, grup içerisindeki ortak noktalar ve grup karşılaştırmalarına bağlı ikinci seviye analiz sonuçları bu bölümde verilmiştir.

Başlık 3.8'de detaylı olarak anlatılan çoklu karşılaştırma problemini düzeltmek için tohumdan voksele analizlerde vokselle seviyesindeki p değerinin düzeltilmemiş olarak 0.001'den küçük (voxel threshold:  $p\text{-uncorrected} < 0.001$ ), küme seviyesinde belirlenen p değerinin ise FDR ile düzeltilmiş olarak 0.05'den küçük (cluster threshold:  $p\text{-FDR corrected} < 0.05$ ) olarak seçilmesi önerilen ve kaynak taramasında belirtildiği üzere bu

konu hakkında yapılan çalışmalarca kabul edilmiş ve kullanılmış anlamlılık değerleridir. Tohumdan voksele yapılan ölçümlerin küme seviyesinde sonuç görüntülenmesi için kümeler içerisindeki voksel sayısından dolayı çoklu düzeltme yapılması gerekmektedir. ROI'den ROI'ye yapılan bağlantı ölçümleri voksel alanları, kümeleri arasında yapıldığı için sonuçların düzeltme yapılarak verilmesi gerekmektedir. Önerilen ve kaynak taramasında belirtildiği üzere ROI'den ROI'ye analiz sonuçlarında  $p$  değeri FDR ile düzeltilmiş 0.05'den küçük ( $p$ -FDR corrected < 0.05) olarak seçilmiştir. Tez kapsamında değerlendirilen tüm çalışmalarda anlamlılık değeri bu düzeyde uygulanmıştır.

Tohum bazlı bağlantı analiz yöntemlerinin model tabanlı ve hipoteze yönelik olması tohum bölgesi seçimi için deneyim ve kapsamlı literatür bilgisi gerektirmektedir. Bu yüzden kaynak taramasında edinilen bilgilerin yanında hem tohum seçimi hem de analiz yönteminin uygulanması esnasında farklı kombinasyonlar ile denemeler yapılmış ve sonuçlar kanıtlanarak ileriye taşınmıştır. Tohum olarak seçilen bölgenin fonksiyonel bağlantı analizi üzerindeki olası etkileri ve kritikliği göz önüne alınarak kaynak taramasında bölümünde araştırılan daha önceki çalışmalardan yararlanılarak seçilmiştir. Seçilen tohum bölgeleri çok önemlidir çünkü, araştırma sorusuna verilen cevap ile doğrudan bir bağlantısı vardır. Bağlantı ölçümlerinin tohum bölgesine göre değişmesi sonuçların yönünü, analizin seyrini değiştirmektedir.

Birincil motor (M1) ve birincil somatosensöriyel (S1) kortekse ait vücudun fiziksel temsili beyinde oluşturulmuştur ve bu yüzden plastisite varlığını incelemek için bu bölgeler oldukça iyi konumlardır (Song et al. 2017). Somatik hisleri algılayan şiddetini ve konumunu tespit eden, ana duyuşsal alıcı olan birincil somatosensöriyel korteksin anatomik bölgesi olan "Postsantral Girus (PostCG)" incelenmesi gereken temel noktadır. Keskin sınırları olmayan karmaşık ve gizemli bir organ olan beyinde tüm ihtimalleri değerlendirmek adına postsantral girus ile anatomik olarak sınır olan birincil motor korteksin anatomik bölgesi "Presantral Girus (PreCG)" genel anlamda bağlantılı çalışmaktadır ve bu alanında değerlendirilmeye alınması gerektiği düşünülmüştür. Aynı zamanda duyuşsal uyaranlara karşı istemsiz motor hareketleri olabileceği gibi bölgelerin birbiriyle bağlı olmasından kaynaklı tüm bölgeler işaretlenmiş ve tohum olarak seçilmiştir. Tohum bölgesi olarak belirlenmediği durumlarda bu bölgenin bağlantılı bölge olarak oluşması literatür taramasında beklenen bir sonuçtur. Bu yüzden tohum olarak seçilerek araştırılması gereken bölgeler arasında dahil edilmiştir.

Parietal lobun bir bölümü olan "Supramarginal Girus (SMG)", Brodmann'ın oluşturduğu beyin haritasına göre 40 numarayı temsil etmektedir ve anatomik olarak postsantral girus'un alt bölgesi ile birleşmektedir. Dokunsal ve duyuşsal uyaranlardan gelen verileri yorumlayan ve vücut bölge ve uzuvlarına ait konumların algılanmasında rol almaktadır. Duyuşsal sistemlerden aldığı girdiler sebebiyle beyinde bir birleşme (asosiyasyon) merkezi olarak bilinmektedir. Alt parietal lobun iki parçasından biridir. Bu yüzden uyaran türüne uygun olarak SMG'nin ön ve arka olarak ayrılmış atlas bölgeleri de tohum olarak seçilip incelenmesi gerektiği belirlenmiştir.

Yatay kısmı ile inferior (alt) parietal lob'dan ayrılan "Superior Parietal Lob (SPL)" uzamsal yönelim ile ilgili olan bölge ise kişinin el bölgesinden büyük miktarda duyuşsal girdi almaktadır.



Kaynak taramasında detaylı olarak belirtildiği üzere beyin ile vücut arasındaki bilgi akışı çapraz yönlü gelişmektedir fakat, deneye katılan kişilerde sağ ya da sol baskınlık olabileceği göz önüne alındığında tüm tohumlar için sağ ve sol iki bölgenin de incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Böylece bu konu hakkında bir yorum ve çıkarımda bulunulabilmesi hedeflenmiştir.

Tohum alanı seçimleri için beynin bölgelere ayrılması gerekmektedir. Çalışmanın tekrarlanabilirliği ve farklı çalışmalar ile karşılaştırılabilirliğini arttırmak amacıyla tohum seçimi öncelikle CONN yazılımında tanımlanan “atlas” ve “network” bölgelerinden seçilmiştir.

“Atlas” isimli ROI dosyası içerisindeki FSL Harvard-Oxford Atlas maksimum olasılık kortikal atlasından elde edilen kortikal ROI’ler sağ ve sol hemisfere bölünmüş şekilde 91 ROI’ye ve subkortikal atlasından elde edilen subkortikal ROI’ler serebral beyaz madde, serebral korteks ve yanal ventriküler alanları dikkat almadan 15 ROI’ye aynı zamanda AAL (Automated Anatomical Labelling) atlasın serebral bölümlenme ile elde edilen 26 ROI’den oluşacak şekilde bölümlenmiştir. “Network” isimli ROI dosyası içerisindeki “Default Mode Network (4 ROI)”, “Sensorimotor Network (3 ROI)”, “Visual (4 ROI)”, “Salience / Cingula Opercular (7 ROI)”, “Dorsal Attention (4 ROI)”, “Fronto Parietal / Central Executive (4 ROI)”, “Language (4 ROI)”, “Cerebellar (2 ROI)” alanlar ile beyin toplam 32 ROI içeren 8 ağdan oluşacak şekilde bölümlenmiştir.

Kapsamlı literatür bilgisi ve deneyim gerektiren tohum bazlı bağlantı analiz yöntemlerinin uygulanması sırasında düşünülen, yorumlanan hipotezlerin tümü bazı deneyler ile kanıtlanarak ve “Neden?” sorusuna cevap bulunarak ilerlenmiştir. Böylece varsayımlar hakkında deneyimler oluşturulmuştur.

İlk olarak tohum bölgesinin network ya da atlas olarak ayrılan bölgelerden hangisinin seçilmesinin daha duyarlı olacağına dair araştırma için bir deney yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan çalışma sadece kontrol grubuna ait sağ el koşulunun değerlendirilmesini kapsamaktadır. Birincil somatosensöriyel korteks ve birincil motor korteks arasında bağlantı sebebiyle birincil somatosensöriyel korteks’in anatomik konumu olan postsantral girus ile birincil motor korteksin anatomik konumu olan presantral girus ve iki bölgeyi birlikte değerlendiren “Sensorimotor Lateral Network (SMN)” bölgesinin iki bölgeyi de kapsaması sebebiyle tohum olarak seçilmesi seçeneklerinden hangisinin daha etkili olabileceğini sorgulamak için tasarlanan deney sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. “Sensorimotor Lateral” olarak seçilen bölge aslında kaynak taramasında belirtilen postsantral girus ve presantral girus bölgelerinin birleşimi olan somatosensöri alanı temsil etmektedir.

Sensorimotor ağı Biswall ve arkadaşları tarafından tohum tabanlı analiz kullanılarak incelenen ilk dinlenim durum fMRG ağıdır (B. B. Biswal 2012). Bağlantısal analizi incelendiğinde ise sağ ve sol bölgeler arasında yüksek korelasyon göstermiştir. Kaynak taramasında detaylı olarak bahsedilen 3,2,1 Broadmann alanları ile el, yüz, bacak gibi alanlardan gelen sinyalleri temsil eden sensörimotor korteks bölgesini temsil etmektedir.

**Çizelge 4.1.** PostCG R, PostCG L, PreCG R, PreCG L, SMN R ve SMN L tohumları için tohumdan voksele detaylı analiz sonuçları

| Tohum Bölgesi | Küme Koordinatları (x, y, z) | Küme Boyutu | Beta Değeri | T Değeri | p-unc     | p-FDR     | Toplam Boyut | Bağlantılı Olan Bölgeler                                                                                                                                                                 | Bölge Voksel Sayısı | Bölge Yüzdesi | T(9)min k_min                 |
|---------------|------------------------------|-------------|-------------|----------|-----------|-----------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|-------------------------------|
| PostCG R      | +48 -08 +52                  | 498         | 0.45        | 16.12    | 0.000000  | 0.000000  | 947          | PostCG R<br>PreCG R<br>PostCG L<br>SPL R<br>aSMG R                                                                                                                                       | 514                 | 16            | T(9)min = 4.30<br>k_min = 25  |
|               | +20 -22 +72                  | 269         | 0.41        | 14.91    | 0.000000  | 0.000000  |              |                                                                                                                                                                                          | 285                 | 7             |                               |
|               | +16 -28 +44                  | 47          | 0.35        | 9.80     | 0.000004  | 0.000010  |              |                                                                                                                                                                                          | 22                  | 1             |                               |
|               | +34 -36 +44                  | 43          | 0.37        | 8.93     | 0.000009  | 0.000016  |              |                                                                                                                                                                                          | 4                   | 0             |                               |
|               | +18 -34 +60                  | 38          | 0.32        | 8.21     | 0.000018  | 0.000025  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +30 -32 +58                  | 27          | 0.34        | 6.85     | 0.000074  | 0.000087  |              |                                                                                                                                                                                          |                     |               |                               |
| PostCG L      | -62 -08 +28                  | 25          | 0.40        | 6.06     | 0.000189  | 0.000189  | 1265         | PostCG L<br>PreCG R<br>aSMG L<br>SPL L<br>SFG L                                                                                                                                          | 775                 | 21            | T(9)min = 4.30<br>k_min = 103 |
|               | -56 -16 +32                  | 1162        | 0.46        | 12.57    | 0.000001  | 0.000001  |              |                                                                                                                                                                                          | 366                 | 8             |                               |
|               | -22 -32 +72                  | 103         | 0.43        | 9.63     | 0.000005  | 0.000005  |              |                                                                                                                                                                                          | 27                  | 3             |                               |
| PreCG R       | +44 -20 +48                  | 790         | 0.45        | 15.65    | 0.000000  | 0.000000  | 937          | PreCG R<br>PostCG R<br>iLOC R<br>sLOC R<br>SMA R<br>SMA L<br>MidFG R                                                                                                                     | 580                 | 14            | T(9)min = 4.30<br>k_min = 39  |
|               | +50 -66 +08                  | 63          | 0.33        | 12.42    | 0.000001  | 0.000001  |              |                                                                                                                                                                                          | 128                 | 4             |                               |
|               | +30 -66 +28                  | 45          | 0.33        | 8.80     | 0.000010  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                          | 63                  | 3             |                               |
|               | +00 +04 +62                  | 39          | 0.36        | 7.89     | 0.000025  | 0.000025  |              |                                                                                                                                                                                          | 37                  | 1             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 20                  | 3             |                               |
| PreCG L       | -30 -12 +70                  | 691         | 0.48        | 11.80    | 0.000001  | 0.000014  | 1639         | PreCG L<br>PostCG L<br>SMA R<br>SPL L<br>ICC R<br>sLOC R<br>SMA L<br>PreCG R<br>SFG L<br>sLOC L<br>CO L<br>LG R<br>OP L<br>PO L<br>Cuneal R<br>IFG oper L<br>SCC R<br>PC<br>PP L<br>HG L | 3                   | 0             | T(9)min = 4.30<br>k_min = 19  |
|               | -44 -06 +56                  | 313         | 0.35        | 10.83    | 0.000002  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -48 -26 +42                  | 89          | 0.46        | 10.41    | 0.000003  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -38 -42 +58                  | 76          | 0.37        | 9.38     | 0.000006  | 0.000022  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +08 -80 +18                  | 76          | 0.44        | 9.24     | 0.000007  | 0.000022  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +00 -06 +56                  | 73          | 0.41        | 8.47     | 0.000014  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +00 -12 +64                  | 49          | 0.28        | 8.25     | 0.000017  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -22 -90 +20                  | 47          | 0.34        | 8.25     | 0.000017  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +32 -74 +22                  | 41          | 0.37        | 8.10     | 0.000020  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +00 -20 +50                  | 39          | 0.34        | 8.04     | 0.000021  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -64 -20 +12                  | 29          | 0.29        | 7.80     | 0.000027  | 0.000037  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +16 -68 +00                  | 29          | 0.33        | 7.77     | 0.000028  | 0.000037  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -46 -26 +22                  | 26          | 0.37        | 7.55     | 0.000035  | 0.000043  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | +40 +04 +30                  | 21          | 0.36        | 7.21     | 0.000050  | 0.000058  |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -54 +04 +00                  | 21          | 0.40        | 6.56     | 0.0000104 | 0.0000111 |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               | -04 -18 +76                  | 19          | 0.35        | 6.18     | 0.0000162 | 0.0000162 |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |
|               |                              |             |             |          |           |           |              |                                                                                                                                                                                          | 1                   | 0             |                               |



Çizelge 4.1'in devamı.

|    |       |             |     |      |       |          |          |      |          |     |    |                                                            |
|----|-------|-------------|-----|------|-------|----------|----------|------|----------|-----|----|------------------------------------------------------------|
| 88 | SMN R | +66 -22 +32 | 907 | 0.44 | 16.86 | 0.000000 | 0.000000 | 1144 | PostCG R | 331 | 10 | T(9) <sub>min</sub> =<br>4.30<br><br>k <sub>min</sub> = 31 |
|    |       | +62 +10 +28 | 67  | 0.40 | 13.80 | 0.000000 | 0.000000 |      | PreCG R  | 199 | 5  |                                                            |
|    |       | -48 -12 +48 | 56  | 0.38 | 11.36 | 0.000001 | 0.000002 |      | CO R     | 169 | 19 |                                                            |
|    |       | -60 -12 +28 | 50  | 0.36 | 8.05  | 0.000021 | 0.000032 |      | PreCG L  | 59  | 1  |                                                            |
|    |       | +02 +04 +70 | 33  | 0.31 | 7.37  | 0.000042 | 0.000051 |      | aSMG R   | 51  | 6  |                                                            |
|    |       | -66 -28 +28 | 31  | 0.38 | 6.79  | 0.000080 | 0.000080 |      | PostCG L | 46  | 1  |                                                            |
|    | SMN L | -52 -14 +36 | 999 | 0.50 | 13.73 | 0.000000 | 0.000003 | 1453 | PT R     | 37  | 8  | T(9) <sub>min</sub> =<br>4.30<br><br>k <sub>min</sub> = 20 |
|    |       | -60 -32 +42 | 59  | 0.35 | 9.38  | 0.000006 | 0.000026 |      | HG R     | 27  | 10 |                                                            |
|    |       | -40 -10 +36 | 49  | 0.40 | 9.17  | 0.000007 | 0.000026 |      | aSMG L   | 21  | 2  |                                                            |
|    |       | -22 -06 +70 | 45  | 0.28 | 9.14  | 0.000008 | 0.000026 |      | PO R     | 21  | 4  |                                                            |
|    |       | -36 -06 +14 | 39  | 0.37 | 8.77  | 0.000011 | 0.000028 |      | PP R     | 21  | 6  |                                                            |
|    |       | -42 -16 +60 | 37  | 0.28 | 8.53  | 0.000013 | 0.000028 |      | IC R     | 16  | 1  |                                                            |
|    |       | +38 -42 +48 | 37  | 0.33 | 8.34  | 0.000016 | 0.000028 |      | SMA R    | 16  | 2  |                                                            |
|    |       | +14 -22 +38 | 36  | 0.32 | 8.31  | 0.000016 | 0.000028 |      | IFG R    | 8   | 1  |                                                            |
|    |       | +66 -12 +38 | 34  | 0.34 | 7.66  | 0.000031 | 0.000048 |      | TP R     | 3   | 0  |                                                            |
|    |       | -16 -28 -16 | 32  | 0.45 | 7.20  | 0.000051 | 0.000071 |      | SMA L    | 2   | 0  |                                                            |
|    |       | +08 -72 +02 | 24  | 0.39 | 6.86  | 0.000074 | 0.000094 |      | aSTG R   | 1   | 0  |                                                            |
|    |       | -50 -30 +56 | 22  | 0.37 | 6.68  | 0.000091 | 0.000106 |      | PostCG L | 487 | 13 |                                                            |
|    |       | +46 -14 +62 | 20  | 0.43 | 6.28  | 0.000145 | 0.000154 |      | PreCG L  | 377 | 9  |                                                            |
|    |       | -34 +02 -20 | 20  | 0.39 | 6.22  | 0.000154 | 0.000154 |      | CO L     | 133 | 14 |                                                            |

Yoğun olarak duyuşsal uyararı temşili için ilgilenilen alanları kapsayan “network” alanını mı yoksa daha küçük sınırlı bölgeler olan “atlas” bölgelerinin mi seçilmesi gerektiğinin karşılaştırılması aynı grup ve aynı koşul için tek yönlü pozitif korelasyon tabanlı tohumdan voksele bağlantı ölçümleri ile test edilmiştir. Sonuç olarak artan bölge alanı ile BOLD sinyalinin değışmesi beklenmeyen bölgeler ile bağlantı oluşmasına sebep olmuştur. Bu durum yanlış pozitif şansını arttırmıştır. Tohum seçimi olarak her ne kadar istenilen bölgeleri kapsayan bir alan olarak tanımlansa da analiz kaynak bölgenin ortalama BOLD sinyali ile hedef bölgenin BOLD sinyali arasına hesaplandığı için büyük alanlar BOLD sinyalini değıştirmekte, aranan bulguları elde etmemizi engellemekte ve sonuçları kısıtlamaktadır. Network olarak tanımlanan bölgelerin daha geniş alanları kapsaması ve değerdendirilmek istenen özel alanların atlas bölgeleri ile belirlenebilmesi sebebiyle iki bölgeyi aynı alan içerisinde birlikte değerdendirmek yerine iki bölgeye ait olan sinyallerin ayrı ayrı değerdendirilmesi gerektiğı sonucuna ulaşılmış, tohum bölgeleri atlas bölgelerinden seçilmiş ve bu bölgeler arasında ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Daha sonra herhangi bir dokunsal uyarana karşılık oluşabilecek noktaları belirlemek için sağ el uyararında her bölgenin etkisi ayrı ayrı incelenmiş literatür bilgisinin analiz üzerindeki geçerliliğı kontrol edilmiştir. Analizlere başlamadan önce bilgi ve tecrübe gerektiren tohum bazlı bağlantı analiz yöntemleri için “atlas.PreCG R (Precentral Gyrus Right), atlas.PreCG L (Precentral Gyrus Left), atlas.PostCG R (Postcentral Gyrus Right), atlas.PostCG L (Postcentral Gyrus Left), atlas.aSMG R (Supramarginal Gyrus, anterior division Right), atlas.aSMG L (Supramarginal Gyrus, anterior division Left), atlas.pSMG R (Supramarginal Gyrus, posterior division Right), atlas.pSMG L (Supramarginal Gyrus, posterior division Left), atlas.SPL R (Superior Parietal Lobule Right), atlas.SPL L (Superior Parietal Lobule Left)” bölgeleri sebepleri ile birlikte tohum olarak seçilmesi gereken alanlar olarak belirlenmiştir. Ardından sadece kontrol grubuna ait sağ el uyararı tüm tohumlar için ayrı ayrı tohumdan voksele bağlantı haritası incelenmiş. Seçilen tohumlar karşısında aktive olan bölgeler ve voksel yoğunlukları detaylı incelenmiştir. Bu deneyde ise literatür bilgisi ile yöntem ve analiz karşılaştırılmış, tez kapsamında asıl değerdendirilecek olan analizde seçilecek tohum bölgelerinin kararının desteklenmesi ve kesinleştirilmesi amaçlanmıştır.

Kontrol grubunun sağ el uyararı için yapılan analiz tek taraflı uygulanmış olup pozitif korelasyonlar dikkate alınarak tohum olarak incelenmesi gerektiğı belirlenen tüm ROI'ler tek tek ve detaylı şekilde incelenmiştir. Çizelge 4.2'de seçilen tohum ile korelasyon gösteren ve konum olarak yakın olan voksellerin oluşturduğu küme sayısı, konumu, boyutu, her küme için hesaplanan p-unc, p-FDR, T değeri ve Beta değeri ile bağlantı oluşturan tüm voksellerin boyutu, voksellerin anatomik konumlarına bağlı ROI isimleri ve bölgelerdeki bağlantı gösteren voksel sayısı ile voksellerin ROI'nin ne kadarını kapsadığına dair bilgiler verilmiştir.

Çizelge 4.2. Kontrol grubu sağ el uyararı için tüm tohumların ayrı ayrı tohumdan voksele analiz sonuçları

| Tohum Bölgesi | Küme Koordinatları (x, y, z) | Küme Boyutu | Beta Değeri | T Değeri | p-unc     | p-FDR     | Toplam Boyut | Bağılantılı olan Bölgeler                                                                                                                                                                      | Bölge Voksel Sayısı                                                                                                    | Bölge Yüzdesi                                                                                     | T(9)min<br>k_min                        |
|---------------|------------------------------|-------------|-------------|----------|-----------|-----------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| PostCG R      | +48 -08 +52                  | 498         | 0.45        | 16.12    | 0.000000  | 0.000000  | 947          | PostCG R<br>PreCG R<br>PostCG L<br>SPL R<br>aSMG R                                                                                                                                             | 514<br>285<br>22<br>4<br>1                                                                                             | 16<br>7<br>1<br>0<br>0                                                                            | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>25  |
|               | +20 -22 +72                  | 269         | 0.41        | 14.91    | 0.000000  | 0.000000  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +16 -28 +44                  | 47          | 0.35        | 9.80     | 0.000004  | 0.000010  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +34 -36 +44                  | 43          | 0.37        | 8.93     | 0.000009  | 0.000016  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +18 -34 +60                  | 38          | 0.32        | 8.21     | 0.000018  | 0.000025  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +30 -32 +58                  | 27          | 0.34        | 6.85     | 0.000074  | 0.000087  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -62 -08 +28                  | 25          | 0.40        | 6.06     | 0.000189  | 0.000189  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
| PostCG L      | -56 -16 +32                  | 1162        | 0.46        | 12.57    | 0.000001  | 0.000001  | 1265         | PostCG L<br>PreCG R<br>aSMG L<br>SPL L<br>SFG L                                                                                                                                                | 775<br>366<br>27<br>19<br>18                                                                                           | 21<br>8<br>3<br>1<br>1                                                                            | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>103 |
|               | -22 -32 +72                  | 103         | 0.43        | 9.63     | 0.000005  | 0.000005  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
| PreCG R       | +44 -20 +48                  | 790         | 0.45        | 15.65    | 0.000000  | 0.000000  | 937          | PreCG R<br>PostCG R<br>iLOC R<br>sLOC R<br>SMA R<br>SMA L<br>MidFG R                                                                                                                           | 580<br>128<br>63<br>37<br>20<br>3<br>1                                                                                 | 14<br>4<br>3<br>1<br>3<br>0<br>0                                                                  | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>39  |
|               | +50 -66 +08                  | 63          | 0.33        | 12.42    | 0.000001  | 0.000001  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +30 -66 +28                  | 45          | 0.33        | 8.80     | 0.000010  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +00 +04 +62                  | 39          | 0.36        | 7.89     | 0.000025  | 0.000025  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -30 -12 +70                  | 691         | 0.48        | 11.80    | 0.000001  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
| PreCG L       | -44 -06 +56                  | 313         | 0.35        | 10.83    | 0.000002  | 0.000014  | 1639         | PreCG L<br>PostCG L<br>SMA R<br>SPL L<br>ICC R<br>sLOC R<br>SMA L<br>PreCG R<br>SFG L<br>sLOC L<br>CO L<br>LG R<br>OP L<br>PO L<br>Cuneal R<br>IFG oper L<br>SCC R<br>PC<br>PP L<br>HG L<br>AC | 882<br>181<br>57<br>45<br>43<br>36<br>35<br>30<br>27<br>27<br>26<br>24<br>20<br>16<br>10<br>8<br>5<br>3<br>2<br>2<br>1 | 20<br>5<br>8<br>3<br>6<br>1<br>5<br>1<br>1<br>3<br>1<br>1<br>3<br>2<br>1<br>3<br>0<br>1<br>1<br>0 | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>19  |
|               | -48 -26 +42                  | 89          | 0.46        | 10.41    | 0.000003  | 0.000014  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -38 -42 +58                  | 76          | 0.37        | 9.38     | 0.000006  | 0.000022  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +08 -80 +18                  | 76          | 0.44        | 9.24     | 0.000007  | 0.000022  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +00 -06 +56                  | 73          | 0.41        | 8.47     | 0.000014  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +00 -12 +64                  | 49          | 0.28        | 8.25     | 0.000017  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -22 -90 +20                  | 47          | 0.34        | 8.25     | 0.000017  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +32 -74 +22                  | 41          | 0.37        | 8.10     | 0.000020  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +00 -20 +50                  | 39          | 0.34        | 8.04     | 0.000021  | 0.000034  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -64 -20 +12                  | 29          | 0.29        | 7.80     | 0.000027  | 0.000037  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +16 -68 +00                  | 29          | 0.33        | 7.77     | 0.000028  | 0.000037  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -46 -26 +22                  | 26          | 0.37        | 7.55     | 0.000035  | 0.000043  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | +40 +04 +30                  | 21          | 0.36        | 7.21     | 0.000050  | 0.000058  |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -54 +04 +00                  | 21          | 0.40        | 6.56     | 0.0000104 | 0.0000111 |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |
|               | -04 -18 +76                  | 19          | 0.35        | 6.18     | 0.0000162 | 0.0000162 |              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                                                                   |                                         |

Çizelge 4.2'nin devamı.

|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |
|--------|-------------|------|------|-------|----------|----------|------|------------|-----|----|-----------------------------------------|
| SPL R  | +28 -54 +66 | 1009 | 0.57 | 15.32 | 0.000000 | 0.000001 | 1386 | SPL R      | 751 | 51 | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>21  |
|        | -18 -50 +64 | 129  | 0.45 | 11.48 | 0.000001 | 0.000005 |      | SPL L      | 115 | 8  |                                         |
|        | -50 -28 +44 | 49   | 0.34 | 10.34 | 0.000003 | 0.000008 |      | PostCG R   | 113 | 3  |                                         |
|        | +16 -68 +50 | 47   | 0.36 | 8.68  | 0.000011 | 0.000026 |      | PostCG L   | 91  | 2  |                                         |
|        | -58 -64 +04 | 45   | 0.37 | 8.11  | 0.000020 | 0.000036 |      | sLOC R     | 70  | 1  |                                         |
|        | -40 -36 +58 | 40   | 0.35 | 7.65  | 0.000031 | 0.000047 |      | iLOC L     | 43  | 2  |                                         |
|        | -04 +08 +36 | 23   | 0.37 | 6.86  | 0.000074 | 0.000095 |      | aSMG R     | 32  | 4  |                                         |
|        | +58 -28 +26 | 23   | 0.46 | 6.22  | 0.000155 | 0.000175 |      | AC         | 23  | 1  |                                         |
| SPL L  | +58 -16 +28 | 21   | 0.42 | 6.03  | 0.000194 | 0.000194 | 1081 | Precuneous | 14  | 0  | T(9)min =<br>430<br><br>k_min =<br>1081 |
|        | -36 -44 +48 | 1081 | 0.57 | 12.94 | 0.000000 | 0.000000 |      | pSMG R     | 12  | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG L     | 11  | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO R       | 4   | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | toMTG L    | 2   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |
| aSMG R | +56 -30 +44 | 897  | 0.60 | 13.22 | 0.000000 | 0.000002 | 1164 | SPL L      | 681 | 47 | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>34  |
|        | -60 -30 +38 | 122  | 0.38 | 10.13 | 0.000003 | 0.000008 |      | PostCG L   | 132 | 4  |                                         |
|        | -42 -28 +44 | 63   | 0.40 | 9.44  | 0.000006 | 0.000010 |      | sLOC L     | 130 | 3  |                                         |
|        | -42 +00 +12 | 48   | 0.37 | 8.92  | 0.000009 | 0.000012 |      | pSMG L     | 47  | 4  |                                         |
|        | +28 +10 +62 | 34   | 0.55 | 7.51  | 0.000037 | 0.000037 |      | aSMG L     | 18  | 2  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | AG L       | 1   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG R     | 598 | 75 |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG L     | 121 | 13 |                                         |
| aSMG L | -62 -38 +40 | 980  | 0.63 | 16.65 | 0.000000 | 0.000000 | 1230 | PostCG R   | 109 | 3  | T(9)min =<br>4.30<br><br>k_min =<br>51  |
|        | +56 -20 +34 | 124  | 0.43 | 12.78 | 0.000000 | 0.000001 |      | pSMG R     | 55  | 4  |                                         |
|        | +64 -32 +30 | 75   | 0.35 | 7.29  | 0.000046 | 0.000051 |      | PostCG L   | 49  | 1  |                                         |
|        | +38 -36 +50 | 51   | 0.45 | 7.20  | 0.000051 | 0.000051 |      | CO L       | 31  | 3  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | SFG R      | 22  | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO R       | 15  | 3  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | MidFG R    | 11  | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | SPL L      | 8   | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | IC L       | 4   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PreCG L    | 3   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | SPL R      | 3   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | IFG oper L | 2   | 0  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG L     | 593 | 62 |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PostCG L   | 202 | 6  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG R     | 125 | 16 |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | pSMG L     | 39  | 4  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | SPL R      | 32  | 2  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | pSMG R     | 32  | 3  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PostCG R   | 23  | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO L       | 18  | 3  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | CO L       | 5   | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO R       | 5   | 1  |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |
|        |             |      |      |       |          |          |      |            |     |    |                                         |

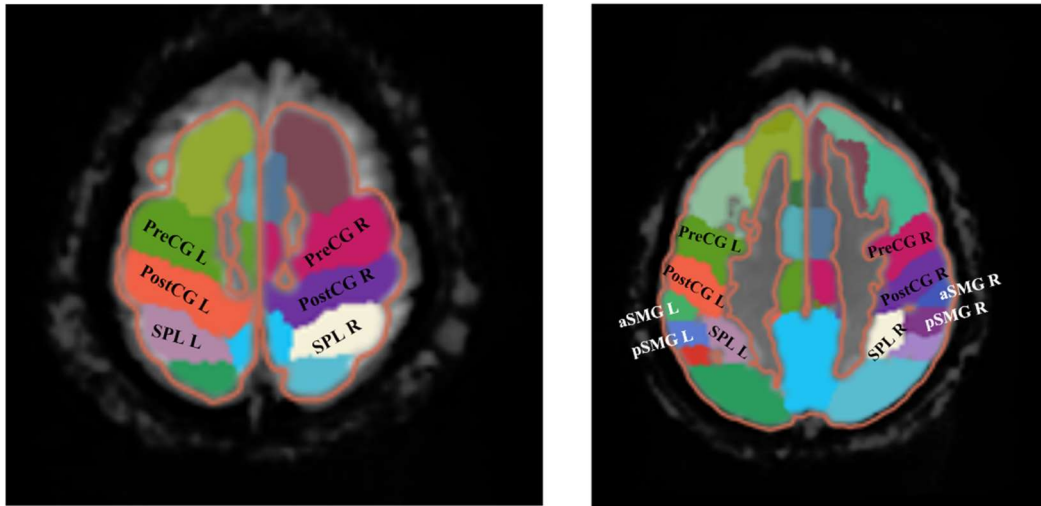
Çizelge 4.2'nin devamı.

|        |             |      |      |       |          |          |      |           |     |    |                                                                |
|--------|-------------|------|------|-------|----------|----------|------|-----------|-----|----|----------------------------------------------------------------|
| pSMG R | +60 -44 +40 | 750  | 0.57 | 12.03 | 0.000001 | 0.000002 | 1042 | pSMG R    | 481 | 39 | T(9) <sub>min</sub><br>= 4.30<br><br>k <sub>min</sub> =<br>144 |
|        | -54 -42 +48 | 148  | 0.51 | 10.71 | 0.000002 | 0.000003 |      | MidFG L   | 121 | 4  |                                                                |
|        | -38 +32 +38 | 144  | 0.46 | 9.06  | 0.000008 | 0.000008 |      | AG R      | 109 | 7  |                                                                |
| pSMG L |             |      |      |       |          |          | 1317 | pSMG L    | 93  | 9  | T(9) <sub>min</sub><br>= 4.30<br><br>k <sub>min</sub> =<br>22  |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG R    | 84  | 10 |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | aSMG L    | 47  | 5  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO L      | 3   | 1  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | FP L      | 2   | 0  |                                                                |
|        | -52 -44 +40 | 1053 | 0.56 | 18.29 | 0.000000 | 0.000000 |      | pSMG L    | 601 | 56 |                                                                |
|        | -44 +36 +06 | 86   | 0.29 | 11.75 | 0.000001 | 0.000003 |      | AG L      | 172 | 18 |                                                                |
|        | -24 +34 -24 | 66   | 0.37 | 10.49 | 0.000002 | 0.000006 |      | aSMG L    | 66  | 7  |                                                                |
|        | -48 +04 +52 | 38   | 0.40 | 9.07  | 0.000008 | 0.000014 |      | FP L      | 57  | 1  | T(9) <sub>min</sub><br>= 4.30<br><br>k <sub>min</sub> =<br>22  |
|        | +50 -40 +42 | 29   | 0.30 | 8.21  | 0.000018 | 0.000025 |      | MidFG L   | 51  | 2  |                                                                |
|        | -10 +22 +48 | 23   | 0.33 | 7.44  | 0.000039 | 0.000046 |      | SPL L     | 40  | 3  |                                                                |
|        | -44 +22 +30 | 22   | 0.37 | 6.00  | 0.000203 | 0.000203 |      | FOrb L    | 32  | 2  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | pSMG R    | 29  | 2  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | IFG tri L | 26  | 4  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | sLOC L    | 20  | 0  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | SFG L     | 13  | 0  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PreCG L   | 7   | 0  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PO L      | 5   | 1  |                                                                |
|        |             |      |      |       |          |          |      | PT L      | 2   | 0  |                                                                |

Seçilen tohum bölgesi ile korelasyon gösteren alanlar içerisinde çok sayıda vokselle içeren ve voksellerin atlas bölgesinin oransal olarak büyük bölümünü oluşturması yani en yüksek beta değerine sahip bu alanın seçilen tohum ile aynı bölge olması, ROI'ye ait ortalama BOLD sinyalin benzerlik gösteren voksellerden oluştuğu anlamına gelmektedir. Bu durum göz önüne alınarak seçilen tohum dışındaki alanlara ait korelasyon gösteren voksellerin incelenmesi gerekmektedir. Çizelge 4.2'de de bu durum desteklenmekte ve sayısal veriler değişmesine rağmen en yüksek vokselle sayısı ve yüzdeliğe yine tohum bölgeleri sahiptir. Örneğin, PostCG R'nin tohum olarak belirlendiği durumda bağlantı gösteren voksellere ait ROI konumları içerisinde maksimum vokselle ve yüzdeliğe sahip bölge yine seçilen tohum bölgesidir.

Bağılantılı bölgeler arasında tohum bölgesi dışında yüksek korelasyon gösteren bölgeler ile tablo genel kapsamda incelendiğinde ise ayrı ayrı analiz edilen tohum bölgelerinin birbiri ile bağlantı göstermesi literatüre bağlı belirlediğimiz tüm bölgeleri tez kapsamında tohum olarak değerlendirebileceğimize dair kanıt oluşturmaktadır.

Karşılaştırma duyarlılığı ve objektifliği için tüm tohum bölgeleri tüm uyarılar ve tüm analizler için aynı şekilde seçilmiştir. Seçilen bölgelerin "atlas" üzerindeki konumları Şekil 4.11'de verilmiştir.



**Şekil 4.11.** Tohum bölgelerinin gösterildiği atlas kesitleri

Sağ el, sol el, sağ yüz, sol yüz uyaran türleri ve her uyarana bağlı dinlenme bloklarından oluşan blok tasarım ile uyaran durumunda incelenmek istenen yapıya ait bir deney tasarlanmıştır. Başlık 3.8.1’de anlatılan kontrast modelleri dikkate alındığında uyaran etkisini incelemek için sırasıyla dinlenme ve uyaran blokları [-1 1] kontrastıyla modellenmelidir. Fakat beyin asla tamamen dinlenmez. Rahatlama ve dinlenme durumunda dahi çalışmaktadır. Hatta şaşırılacak derecede de enerji tüketmektedir (Smitha et al. 2017). Blok tasarımdaki uyaran ve dinlenim durumunda da durum aynı şekildedir. Kişi hayatta olduğu sürece beyin çalışmayı, nöronal sinyalleri tetiklemeyi ve oksijen tüketmeyi bırakmaz. Birbiriyle ilişki olan ağlar hem görev hem de dinlenim durumunda benzer sonuç göstermektedir (Cole, Smith, and Beckmann 2010). Deney tasarımındaki blok sürelerinin kısalığı bu durumu daha geçerli hale getirmektedir.

Bu durumu incelemek için kontrol grubu verilerinde sağ ele ait uygulanan blok tasarımda sağ el ve dinlenim blokları [1 -1] kontrastıyla değerlendirilmiştir ve sonuçlar izelge 4.3’te verilmiştir.

**Çizelge 4.3.** Uyarıların [1 -1] kontrast ile incelenmesi ve tohumdan voksele analiz sonuçları

| Uyarı>Konstrat          | Tohum Bölgesi | İlişkili Kümeler | Küme MNI Koordinatları (x, y, z) | Boyut | size p-FWE | size p-FDR | peak p-FWE | peak p-unc | Bağlantılı olan Bölge ve İçerdiği Voksel Sayıları | T(9)_min k_min                 | Beta     | T     | p-unc    | p-FDR    |
|-------------------------|---------------|------------------|----------------------------------|-------|------------|------------|------------|------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|----------|-------|----------|----------|
| SağEl>restSağEl [1-1]   | PostCG L      |                  |                                  |       |            |            |            |            |                                                   | T(9)_min = 4.78<br>k_min = NaN |          |       |          |          |
|                         | PostCG R      | 1                | -48 -08 +30                      | 44    | 0,020755   | 0,007620   | 0,000200   | 0,000003   | PreCG L<br>28 voksel<br>PostCG L<br>3 voksel      | T(9)_min = 4.78<br>k_min = 44  | 0,300000 | 10,00 | 0,000004 | 0,000004 |
| SolEl>restSolEl [1-1]   | PostCG L      |                  |                                  |       |            |            |            |            |                                                   | T(9)_min = 4.78<br>k_min = NaN |          |       |          |          |
|                         | PostCG R      | 1                | -46 +18 -08                      | 49    | 0,011619   | 0,004168   | 0,000113   | 0,000003   | TP L<br>14 voksel<br>FOrb L<br>10 voksel          | T(9)_min = 4.78<br>k_min = 49  | 0,380000 | 10,68 | 0,000002 | 0,000002 |
| SağYüz>restSağYüz [1-1] | PostCG L      | 1                | -38 -32 +30                      | 34    | 0,080489   | 0,039692   | 0,000810   | 0,000039   | Tanımlanmamış<br>34 voksel                        | T(9)_min = 4.78<br>k_min = 34  | 0,440000 | 7,83  | 0,000026 | 0,000026 |
|                         | PostCG R      |                  |                                  |       |            |            |            |            |                                                   | T(9)_min = 4.78<br>k_min = NaN |          |       |          |          |
| SolYüz>restSolYüz [1-1] | PostCG L      |                  |                                  |       |            |            |            |            |                                                   | T(9)_min = 4.78<br>k_min = NaN |          |       |          |          |
|                         | PostCG R      |                  |                                  |       |            |            |            |            |                                                   | T(9)_min = 4.78<br>k_min = NaN |          |       |          |          |



Hermodinamik yanıt fonksiyonunun uyarandan sonraki 15-20 saniye sonra başlangıç seviyesine geldiği göz önüne alındığında blok tasarım süreleri ve modeli bağlantı analizi yapmak için uygundur, sonuç oluşmaktadır. Fakat uyarın bloğunun sonlarında uygulanan uyarının etkileri dinlenim bloğunda da devam etmektedir. Bu durum iki koşul arasında oluşan farkın fazla olmamasına sebep olmaktadır. Bloklar arasında yapılan karşılaştırma işleminin blok süreleri boyunca beynin çalışmaya devam etmesi sebebiyle de karşılaştırma sonuçlarının hassasiyeti azalmaktadır. Bu yüzden uyarın blokları arasındaki dinlenim durumlarında beynin aynı seviyede aktif olduğu izelge 4.3'te modellendiği için sonuç olarak sadece sağ el, sadece sol el, sadece sağ yüz ve sadece sol yüz için bağlantı ölçümlerinin değerlendirebileceği anlamı çıkarılmıştır. Tez kapsamında tüm sonuçlar bu mantık ile değerlendirilmeye alınmıştır.

Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu için sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz bölgesine uygulanan uyarınların beyinde oluşturduğu bağlantı modelleri incelenmiştir. Öncelikle belirlenen tohum bölgeleri tohumdan voksele analiz daha sonra ise ROI'den ROI'ye ikinci bir analiz gerçekleştirilmiş ve sonuçlar iki analiz türü için değerlendirilmiştir. Tohumdan voksele yapılan analiz tüm uyarınlar için çift yönlü olarak gerçekleştirilmiş olup tohum bölgeleri birlikte değerlendirilmiş böylece sonuçlar genelleştirilmiştir. Çizelge 4.4'te seçilen tohum ile korelasyon gösteren voksellerin oluşturduğu küme sayısı, küme koordinatları ile küme boyutu verilmiştir. Aynı zamanda tohumlar ile korelasyon gösteren voksellerin toplam boyutu, voksellerin anatomik konumlarına bağlı sınıflandırılışı ile voksellerin konumlara bağlı bölgeleri kaplama yüzdesi verilmiştir. Tüm analiz ve sonuçlar tüm uyarın çeşitlerine bağlı tekrarlanmıştır.

**Çizelge 4.4.** Kontrol grubuna uygulanan sağ el ve sol el uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları

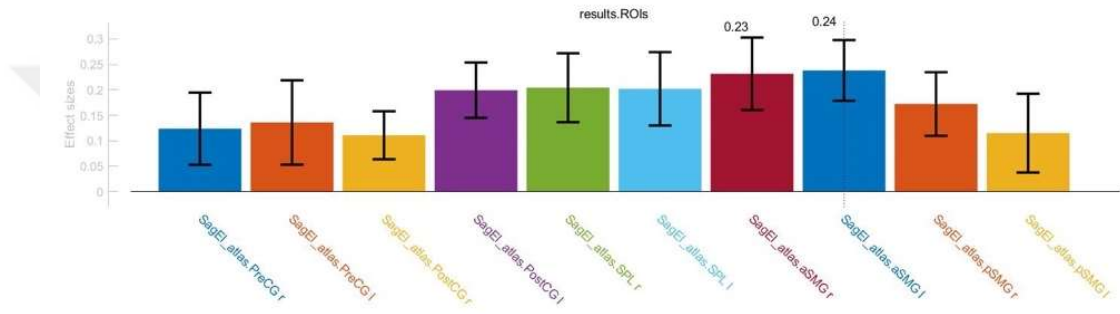
| Sağ El                                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              |                   |                   |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| F(10.90)_min = 3.34 --- k_min = 21                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              |                   |                   |                    |
| Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                                                  | Küme Boyutu                                                                      | Toplam Boyut | İlişkili ROI      | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| PostCG L<br>PostCG R<br>PreCG L<br>PreCG R<br>SPL L<br>SPL R<br>aSMG L<br>aSMG R<br>pSMG L<br>pSMG R | -34 -50 +60<br>+52 -40 +42<br>+38 -16 +42<br>+26 -26 +70<br>-54 -02 +40<br>-48 +04 +50<br>+00 -24 +54<br>-02 +28 -20<br>+16 -68 +58<br>+32 -66 +24<br>+40 -16 +64<br>-36 +34 +36<br>-26 -92 +22 | 2740<br>1560<br>243<br>211<br>42<br>36<br>34<br>26<br>24<br>24<br>23<br>23<br>21 | 5007         | PostCG L          | 650               | 18                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SPL L             | 578               | 40                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | aSMG L            | 552               | 58                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | aSMG R            | 527               | 66                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SPL R             | 452               | 31                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | pSMG L            | 452               | 42                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PreCG L           | 331               | 8                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | pSMG R            | 327               | 26                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PreCG R           | 320               | 7                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PostCG R          | 275               | 9                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | AG L              | 91                | 10                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | sLOC R            | 65                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | MidFG L           | 29                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SubCalC           | 25                | 2                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | sLOC L            | 24                | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | OP L              | 19                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | AG R              | 9                 | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | MedFC             | 1                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PO R              | 1                 | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PO L              | 1                 | 1                  |
| Sol El                                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              |                   |                   |                    |
| F(10.90)_min = 3.34 --- k_min = 31                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              |                   |                   |                    |
| Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                                                  | Küme Boyutu                                                                      | Toplam Boyut | İlişkili ROI      | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| PostCG L<br>PostCG R<br>PreCG L<br>PreCG R<br>SPL L<br>SPL R<br>aSMG L<br>aSMG R<br>pSMG L<br>pSMG R | +54 -40 +44<br>+30 -08 +66<br>+40 -46 +40<br>+04 -14 +52<br>-46 -06 +54<br>-40 -12 +40                                                                                                          | 5385<br>78<br>74<br>36<br>34<br>31                                               | 5638         | PostCG L          | 718               | 20                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SPL L             | 668               | 46                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SPL R             | 638               | 43                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | aSMG L            | 614               | 64                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PostCG R          | 582               | 18                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | pSMG R            | 558               | 45                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | aSMG R            | 537               | 67                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | pSMG L            | 470               | 44                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PreCG R           | 160               | 4                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PreCG L           | 140               | 3                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | AG R              | 59                | 4                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PO R              | 39                | 7                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | sLOC L            | 26                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SMA L             | 15                | 2                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | sLOC R            | 12                | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | Precuneous Cortex | 9                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SMA R             | 8                 | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | PT R              | 8                 | 2                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | SFG R             | 6                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |              | AG L              | 4                 | 0                  |
| PO L                                                                                                 | 4                                                                                                                                                                                               | 1                                                                                |              |                   |                   |                    |

**Çizelge 4.5.** Kontrol grubuna uygulanan sağ yüz ve sol yüz uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları

| Sağ Yüz                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              |              |                   |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------|
| F(10.90)_min = 3.34 --- k_min = 20                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              |              |                   |                    |
| Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                                                                                | Küme Boyutu                                                                                  | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| PostCG L<br>PostCG R<br>PreCG L<br>PreCG R<br>SPL L<br>SPL R<br>aSMG L<br>aSMG R<br>pSMG L<br>pSMG R | -60 -36 +36<br>+62 -20 +42<br>-36 -14 +64<br>+02 -26 +54<br>+62 +00 +28<br>+36 -22 +72<br>+12 -28 +76<br>+64 -44 +20<br>-42 +36 +24<br>+40 +04 +30<br>+50 +02 +22<br>+20 -28 +56<br>-18 -14 +76<br>-24 -30 +50<br>-50 -22 +44 | 2654<br>2192<br>173<br>160<br>58<br>46<br>40<br>38<br>32<br>29<br>23<br>21<br>20<br>20<br>20 | 5526         | SPL L        | 610               | 42                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PostCG L     | 609               | 17                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SPL R        | 583               | 39                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PreCG L      | 567               | 13                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | aSMG R       | 457               | 57                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | aSMG L       | 454               | 48                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | pSMG R       | 410               | 33                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PostCG R     | 358               | 11                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PreCG R      | 347               | 8                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | pSMG L       | 343               | 32                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | sLOC R       | 198               | 4                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | MidFG L      | 78                | 3                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | AG L         | 47                | 5                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | sLOC L       | 47                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | Precuneous C | 37                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | AG R         | 20                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SMA R        | 16                | 2                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SMA L        | 5                 | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PO R         | 3                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PC           | 2                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | FP L         | 1                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SFG L        | 1                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | IFG oper L   | 1                 | 0                  |
| Sol Yüz                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              |              |                   |                    |
| F(10.90)_min = 3.34 --- k_min = 28                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              |              |                   |                    |
| Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                                                                                | Küme Boyutu                                                                                  | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| PostCG L<br>PostCG R<br>PreCG L<br>PreCG R<br>SPL L<br>SPL R<br>aSMG L<br>aSMG R<br>pSMG L<br>pSMG R | +32 -48 +62<br>-62 -34 +36<br>-36 -08 +64<br>+40 -16 +46                                                                                                                                                                      | 2640<br>1892<br>198<br>28                                                                    | 4758         | PostCG R     | 594               | 18                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | aSMG L       | 563               | 59                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | pSMG R       | 551               | 45                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | aSMG R       | 506               | 63                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SPL L        | 503               | 34                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | pSMG L       | 432               | 41                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SPL R        | 402               | 27                 |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PostCG L     | 320               | 9                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PreCG R      | 289               | 7                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PreCG L      | 239               | 5                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | AG R         | 47                | 3                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PO L         | 15                | 3                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | AG L         | 13                | 1                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | sLOC L       | 10                | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | SFG L        | 6                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | sLOC R       | 4                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PO R         | 2                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | MidFG L      | 1                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | Precuneous C | 1                 | 0                  |
|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |              | PT L         | 1                 | 0                  |

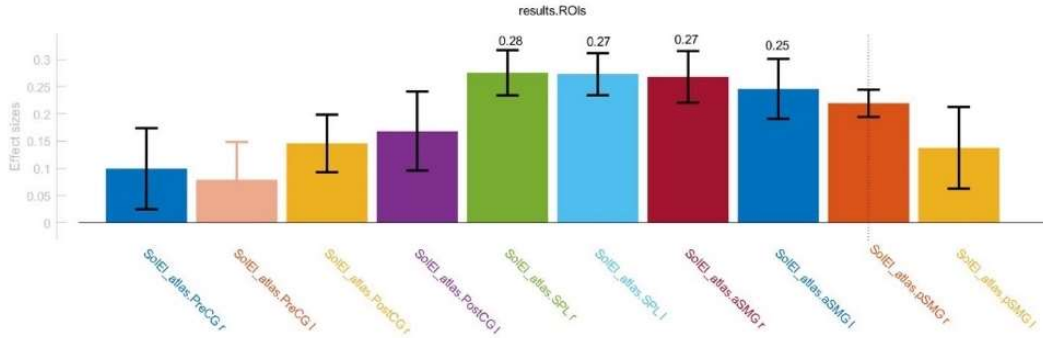
CBM=0 şeklindeki bir hipotezde var olan etkinin gerçek verilerde çok küçük olabileceği ama tam olarak sıfır olamayacağı düşünülmekte ve iddia edilmektedir. Bu yüzden hipotezin reddedilmesindeki başarısızlık değerlendiren etkinin var olmamasından ziyade mevcut deneysel kurulumla örneğin kişi sayısının yetersizliği sebebiyle tespit edilemeyecek kadar küçük olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda yalnızca değerlendirilen hipotezlere güvenmek yerine ölçülen etkileri yani tahmini beta değerlerini de bildirmek ve bu değerleri de göz ardı etmemek tavsiye edilen bir sonuç bildirme yöntemidir (Nieto-Castanon 2020a). Bu yüzden betayı temsilen oluşturulan etki boyutu grafikleri bulgulara eklenmiştir.

Kontrol grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sağ el uyarani için Şekil 4.12’de verilmiştir.



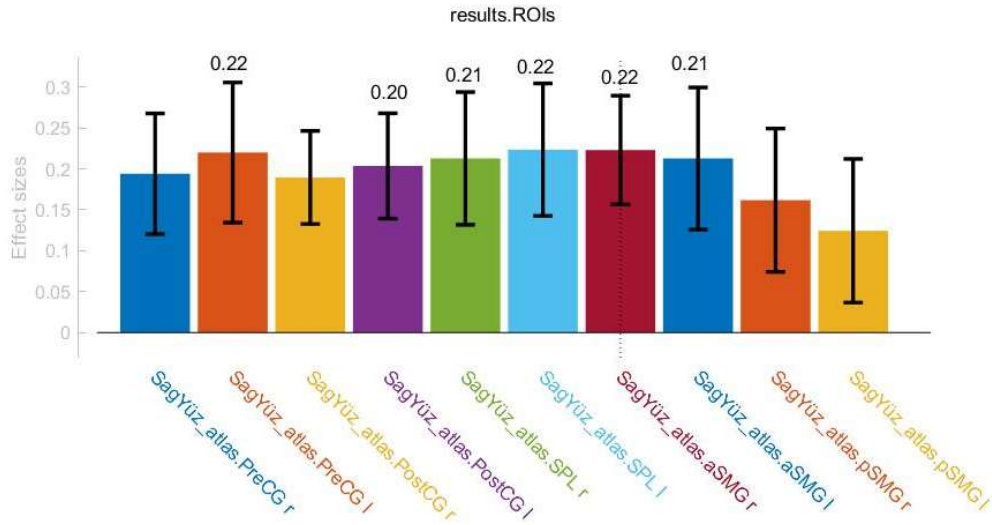
Şekil 4.12. Sağ el uyarani için tohumların etki boyutları

Kontrol grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sol el uyarani için Şekil 4.13’de verilmiştir.



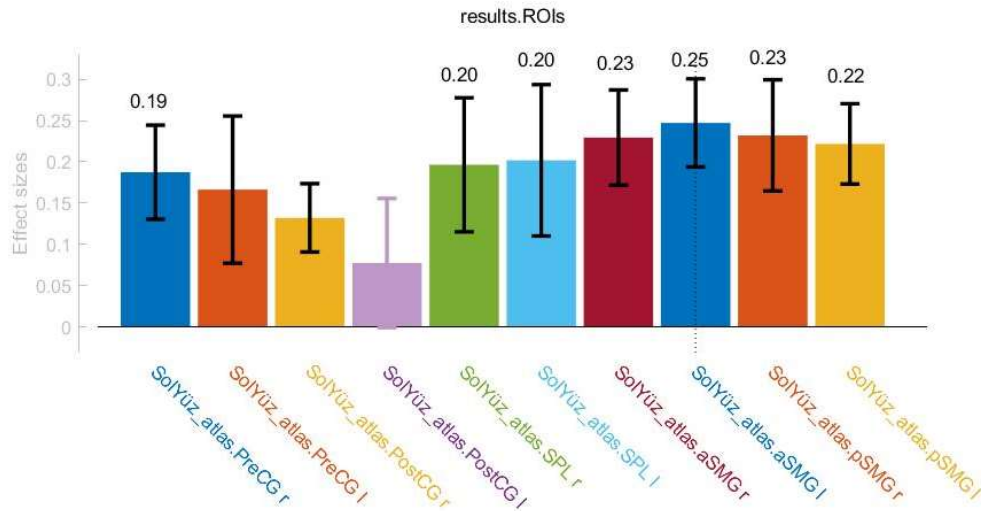
Şekil 4.13. Sol el uyarani için tohumların etki boyutları

Kontrol grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sağ yüz uyarani için Şekil 4.14’te verilmiştir.



**Şekil 4.14.** Sağ yüz uyararı için tohumların etki boyutları

Kontrol grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sol yüz uyararı için Şekil 4.15'te verilmiştir.



**Şekil 4.15.** Sol yüz uyararı için tohumların etki boyutları

Sağ el uyarısına bağlı tohum bölgesi ile bağlantı kuran vokseller 13 küme oluşturmuştur. Sonuçlar incelendiğinde bağlantı kurulan maksimum vokal sayısı PostCG L alanına aittir fakat anatomik bölgenin %66'sını temsil etmesiyle oran olarak bağlantıya en yüksek derecede katılan bölge aSMG R alanı olmuştur. Sağ el için detaylı bir analiz tohum bölgelerinin desteklenmesi için yapılmıştı. Çizelge 4.2 ile yorumlandığında, tüm tohumlar ayrı ayrı incelendiğinde de iki bölgenin bağlantı oluşturan bölgeler arasında olduğu görülmektedir. Sağ ele ait etki boyutu grafiği incelendiğinde, ROI'ler arasında uyarana bağlı en yüksek beta değeri ile temsil edilen bölgenin aSMG L olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bölge Çizelge 4.2'de tohumlar ayrı

ayrı analiz edildiğinde de en yüksek beta değerine sahip bölge olmuştur. Bu bulgu, etki boyutu grafikleriyle uyarana bağlı olarak seçilen tohum bölgelerinin etkisi incelenebilmektedir sonucunu getirmiştir.

Kısacası sağ elin uyarılması durumunda tohum bölgelerinden uyarani en iyi temsil eden bölge aSMG L, uyarani ile en çok korelasyon gösteren voksellerin olduğu alan PostCG L'dir. Fakat PostCG L alanındaki vokselle sayısı toplam alanın sadece %18'ini oluşturmaktadır. İçerdiği vokselle sayısı ile ROI bölgesinin yaklaşık %66'sını oluşturan aSMG R alanı en yüksek yüzdeliğe sahiptir, aSMG R bölgesini takiben %58'lik bir oranla aSMG L bölgesi bulunmaktadır.

Aktivasyon analizi yapılmış olsaydı bu sonuçlara göre maksimum vokselle sayısı dolayısıyla oluşan küme boyutu dikkate alındığında sağ el uyaraniında aktif olan bölge yüksek ihtimal ile PostCG L olurdu. Kısacası aktivasyon analizi sonucunda sağ el uyarani ile eşleştirilen bölge PostCG L alanı olurdu. Bu bilgi literatür ve yapılan çalışmalarca doğrulanmıştır. Aktivasyon analizine ek olarak bağlantı analizinin yapılması duyuusal uyaraniların, duyuusal girdinin ana alanı olan PostCG bölgesi dışındaki bölgeler ile de koordineli çalıştığını ve bağlantı kurduğunu göstermektedir. Özellikle dokunsal uyaranilardan gelen bilgileri yorumlanması ile tanımlanan aSMG bölgesi ile olan ilişkisi faydalı bir sonuç oluşturmıştır. Diğer pSMG bölgeleri de yüksek derecede bağlantı göstermiştir. Tohum bölgesi ile 578 vokseli korelasyon gösteren ve bu sayı bölgenin %40'ını oluşturan SPL L alanı ise genelde kişinin el bölgesinden girdi alan bir bölge olarak bilinmektedir. Tüm önemli bölgelerin sol yarı kürede oluşması dikkat çekmektedir.

Sol el uyaraniına bağlı tohum bölgesi ile bağlantı kuran vokseller ise 6 küme oluşturmıştır. Kümelerden bir tanesi çok büyük diğerleri ise küçük boyutludur. Sonuçlar incelendiğinde maksimum vokselle sayısı PostCG L alanına aittir fakat vokselle sayısı yüksek olarak sırasıyla SPL L, SPL R, aSMG L, PostCG R, pSMG R, aSMG R, pSMG L bölgeleri bağlantı göstermiştir. Bölgelerin sağ ve sol hemisferlerinde yakın vokselle sayılarıyla bağlantı oluşturması dikkat çekici olmuştur. Vokselle yoğunluğu fazla olan bölgelerin literatürde duyuusal girdi alanı, duyuusal girdileri yorumlayan ve kişinin el bölgesinden girdi alan bölgeler olması destekleyici sonuçlar oluşturmıştır. Normalde duyuusal uyarani temsillerinin karşı yarıkürede oluşması beklenmektedir. Sağ el uyaraniında durum yaklaşık olarak bu şekilde oluşmuştur. Fakat insanlarda genelde gelişime, toplumsal alışkanlıklara bağlı olarak sağ el baskınlığı oluşmaktadır (Gut et al. 2007). Sağ el baskınlığı olan insanların örneğin sürekli sağ elini kullanmasından ötürü öncelikle sol hemisferi gelişmeye başlamaktadır. Sol el ile yapılan hareketler ise sağ el ile öğrenilmiş hareketlerin taklidi olarak algılanmaktadır. Sonuç olarak sağ bölge uyaraniaları genellikle sol hemisferde aktivasyon ve bağlantı gösterirken, sol bölge uyaraniaları iki hemisferde ortaklaşa bir dağılım ile ya da sadece sol hemisferde oluşmaktadır. Bu bilgiye bağlı olarak sol el bölgesinde bağlantı gösteren vokselle kümelerinin anatomik konumu ve bölgelerinde içerdikleri vokselle sayılarının birbirine çok yakın olması hem sol el uyaranialarının iki yarı kürede temsil edildiğine hem de ortaklaşa bir dağılım gösterdiğine kanıt oluşturmaktadır.

İçerdiği bağlantı gösteren vokselle sayısına göre bölgenin %67'sini aSMG R bölgesi ve %64'ünü aSMG L bölgesi oluşturmaktadır. Sol el uyaraniına bağlı olarak Şekil 4.13'te en yüksek etki boyutunu SPL R bölgesi oluşturmaktadır. Sol el uyaraniını en iyi temsil eden bölgenin uzamsal yönelimle ilgili el bölgesinden girdi alan alan ve karşı

hemisferde olması, bu alanı takip eden bölgelerin ise SPL L ve aSMG R bölgeleri olması çalışma için faydalı bir sonuç oluşturmıştır.

Sağ yüz uyarana bağlı tohum bölgesi ile bağlantı kuran vokseller 15 küme oluşturmıştır. 2 tanesi kapladığı alan boyutu ile diğer kümelerden daha fazladır. Bölge içerisinde bağlantı kurulan vokal sayısının fazlalığı ile SPL L ve PostCG L ilk iki sıradadır. Uzaysal yönelimle ilgili olarak genelde el bölgesinden girdi aldığı düşünülen SPL bölgesi içerisindeki vokseller yüz uyarana karşısında korelasyon göstermiştir. Hatta aktivasyon analizi yapılmış olsaydı aktivasyon gösteren önemli bölgelerden bir tanesi olacağına dair vokal sayısı bulgusundan yola çıkarak yorum yapılabilir. Kaynak taramasında araştırılan ve uygulanan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ile desteklenen el ve yüz bölgesine ait temsil bölgelerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı tamamen ayırt edilemediği, keskin sınırlar çizilemediği sonucuna ulaşılmıştır. El bölgesinden girdi alan ve sadece el bölgesinde olmalı diye düşünülen SPL bölgesinin yüz uyarana karşısında da oluşması de PostCG alanının bir bölümü ile sınır olan SPL bölgesinde de PostCG bölgesinde olduğu gibi vücudun fiziksel temsillerinin olabileceği ya da PostCG'nin yüzü temsil eden alanı ile komşu olabileceğini düşündürmüştür.

İçerdiği bağlantılı vokal sayısı anatomik bölgenin neredeyse yarısını kaplayan aSMG L ve aSMG R bölgeleri özellikle PostCG'den daha az vokal içermesine rağmen alan olarak daha küçük bir alan olması vokal yüzdesini oransal olarak arttırmaktadır. Şekil 4.14'teki etki boyutu grafiğinde ise SPL L, aSMG R, PreCG L bölgeleri beta değeri eşit ve en yüksek bölgeler olarak ortaya çıkmıştır. Diğer bölgeler de birbirinden çok ayrık olmamakla birlikte tohumlar tek tek analiz edilirse uyarana temsil edebilecek ROI bilgileri Şekil 4.14'te verilmiştir. Sağ el de olduğu gibi sağ yüz uyarıldığında da vokal bağlantısı çoğunlukla sol bölgede oluşmuştur.

Sol yüz uyarana bağlı tohum bölgesi ile bağlantı kurulan vokseller ise 4 küme oluşturmıştır. Kümelerden 2 tanesi kapladığı alan boyutu ile diğer kümelerden oldukça fazladır ve neredeyse toplam boyutun tamamını oluşturmaktadır. İçerdiği vokal sayısı ile öne çıkan bölgelerin sırasıyla PostCG R, aSMG L, pSMG R, aSMG R, SPL L, pSMG L, SPL R, PostCG L şeklinde oluşması sol yüz uyarının sol el de olduğu gibi iki hemisferde ortaklaşa bir dağılım gösterdiği bilgisine örnek oluşturmıştır. En yüksek vokal sayısına ise PostCG R sahip olmasına rağmen alanın diğer uyararlarda olduğu gibi yalnızca %18'ini kapsamaktadır. Alanının %63 ve %59'unu kapsayan vokal sayısı ile korelasyon gösteren aSMG R ve aSMG L bölgeleri de oran olarak öne çıkmaktadır. El bölgesinden girdi almasıyla tanımlanan SPL bölgesi de sağ yüzde olduğu kadar olmasa da sol yüz uyarısında da öne çıkan bölgeler arasındadır. Şekil 4.15'te verilen etki boyutu grafiğinde ise tohumlar tek tek analiz edildiğinde sol yüz uyarısını en iyi temsil eden beta değerine aSMG L bölgesi sahiptir.

Kontrol grubuna ait tüm uyararlarda tohum bölgelerinden hesaplanan ortalama BOLD sinyali ile bu bölge dışındaki belirlenmiş tüm atlas ROI'lerin ortalama BOLD sinyali arasında hesaplanan bağlantı ölçümlerinin istatistik değerleri, tohum bölgesinin yoğunluğu ve oluşturduğu bağlantı boyutu ile oluşan bağlantılara ait T, p-unc ve p-FDR değerleri Çizelge 4.6'da verilmiştir. Hedef bölgeleri olarak sadece atlas alanları belirlenmiş olmakla birlikte tohumdan voksele analiz ile karşılaştırılabilir olması açısından çift yönlü bağlantı analizi yapılmıştır. Çizelgelerde “\*” simgesi negatif korelasyonları temsil etmektedir.

**Çizelge 4.6.** Kontrol grubuna uygulanan sağ el uyarani için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

| Sağ El Uyarani |                                     |                                     |             |        |        |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|--------|--------|
| Tohum          | F Yoğunluk (I) Boyut (S)            | Bağlantılı ROI'ler                  | T           | p-unc  | p-FDR  |
| PostGG L       | F(2,8) = 0.06<br>I = 21.36<br>S = 3 | PostCG L $\leftrightarrow$ PreCG L  | T(9) = 8.65 | 0.0000 | 0.0015 |
|                |                                     | PostCG L $\leftrightarrow$ PreCG R  | T(9) = 7.52 | 0.0000 | 0.0024 |
|                |                                     | PostCG L $\leftrightarrow$ PostCG R | T(9) = 5.18 | 0.0006 | 0.0252 |
| PostCG R       | F(2,8) = 1.35<br>I = 10.29<br>S = 2 | PostCG R $\leftrightarrow$ PostCG L | T(9) = 5.18 | 0.0006 | 0.0421 |
|                |                                     | PostCG R $\leftrightarrow$ PreCG R  | T(9) = 5.10 | 0.0006 | 0.0421 |
|                |                                     | PreCGL $\leftrightarrow$ PostCG L   | T(9) = 8.65 | 0.0000 | 0.0015 |
| PreCG L        | F(2,8) = 0.10<br>I = 47.86<br>S = 9 | PreCG L $\leftrightarrow$ PreCG R   | T(9) = 5.78 | 0.0003 | 0.0139 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ LG R      | T(9) = 5.57 | 0.0003 | 0.0139 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ SMA R     | T(9) = 5.41 | 0.0004 | 0.0139 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ PO R      | T(9) = 5.13 | 0.0006 | 0.0162 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ ICC R     | T(9) = 4.57 | 0.0014 | 0.0274 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ Cereb6 R  | T(9) = 4.51 | 0.0015 | 0.0274 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ Cereb45 R | T(9) = 4.29 | 0.0020 | 0.0333 |
|                |                                     | PreCG L $\leftrightarrow$ SMA L     | T(9) = 3.94 | 0.0034 | 0.0493 |
|                |                                     | PreCG R $\leftrightarrow$ PostCG L  | T(9) = 7.52 | 0.0000 | 0.0047 |
| PreCG R        | F(2,8) = 0.40<br>I = 18.40<br>S = 3 | PreCG R $\leftrightarrow$ PreCG L   | T(9) = 5.78 | 0.0003 | 0.0175 |
|                |                                     | PreCG R $\leftrightarrow$ PostCG R  | T(9) = 5.10 | 0.0006 | 0.0281 |
|                |                                     |                                     |             |        |        |
| aSMG L         | F(2,8) = 1.18<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |             |        |        |
| aSMG R         | F(2,8) = 0.08<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |             |        |        |
| pSMG L         | F(2,8) = 0.10<br>I = 22.18<br>S = 4 | pSMG L $\leftrightarrow$ MidFG L    | T(9) = 6.69 | 0.0001 | 0.0117 |
|                |                                     | pSMG L $\leftrightarrow$ AG L       | T(9) = 5.41 | 0.0004 | 0.0259 |
|                |                                     | pSMG L $\leftrightarrow$ pITG L     | T(9) = 5.16 | 0.0006 | 0.0259 |
|                |                                     | pSMG L $\leftrightarrow$ IFG tri L  | T(9) = 4.92 | 0.0008 | 0.0271 |
| pSMG R         | F(2,8) = 0.28<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |             |        |        |
| SPL L          | F(2,8) = 0.40<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |             |        |        |
| SPL R          | F(2,8) = 0.46<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |             |        |        |

**Çizelge 4.7.** Kontrol grubuna uygulanan sol el uyarani için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

| Sol El Uyarani |                                     |                                     |              |        |        |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------|--------|
| Tohum          | F Yoğunluk (I) Boyut (S)            | Bağlantılı ROI'ler                  | T            | p-unc  | p-FDR  |
| PostGG L       | F(2,8) = 0.17<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |              |        |        |
| PostCG R       | F(2,8) = 0.20<br>I = 14.16<br>S = 3 | PostCG R $\leftrightarrow$ PO R     | T(9) = 4.77  | 0.0010 | 0.0492 |
|                |                                     | PostCG R $\leftrightarrow$ PostCG L | T(9) = 4.70  | 0.0011 | 0.0492 |
|                |                                     | PostCG R $\leftrightarrow$ PreCG R  | T(9) = 4.70  | 0.0011 | 0.0492 |
| PreCG L        | F(2,8) = 0.10<br>I = 5.82<br>S = 1  | PreCG L $\leftrightarrow$ PT R      | T(9) = 5.82  | 0.0003 | 0.0329 |
| PreCG R        | F(2,8) = 0.29<br>I = 00.00<br>S = 0 |                                     |              |        |        |
| aSMG L         | F(2,8) = 1.40<br>I = 17.99<br>S = 3 | aSMG L $\leftrightarrow$ SPL R      | T(9) = 6.76  | 0.0001 | 0.0088 |
|                |                                     | aSMG L $\leftrightarrow$ pSMG R     | T(9) = 6.34  | 0.0001 | 0.0088 |
|                |                                     | aSMG L $\leftrightarrow$ aSMG R     | T(9) = 4.90  | 0.0009 | 0.0372 |
| aSMG R         | F(2,8) = 0.42<br>I = 01.12<br>S = 6 | aSMG R $\leftrightarrow$ SPL R      | T(9) = 7.34  | 0.0000 | 0.0057 |
|                |                                     | aSMG R $\leftrightarrow$ SPL L      | T(9) = 5.39  | 0.0004 | 0.0287 |
|                |                                     | aSMG R $\leftrightarrow$ aSMG L     | T(9) = 4.90  | 0.0009 | 0.0361 |
|                |                                     | aSMG R $\leftrightarrow$ PO R       | T(9) = 4.56  | 0.0014 | 0.0361 |
|                |                                     | aSMG R $\leftrightarrow$ pSMG R     | T(9) = 4.50  | 0.0015 | 0.0361 |
|                |                                     | aSMG R $\leftrightarrow$ toITG R    | T(9) = 4.43  | 0.0017 | 0.0361 |
| pSMG L         | F(2,8) = 0.11<br>I = 05.64<br>S = 1 | pSMG L $\leftrightarrow$ toMTG L    | T(9) = 5.64  | 0.0003 | 0.0414 |
| pSMG R         | F(2,8) = 0.26<br>I = 12.18<br>S = 2 | pSMG R $\leftrightarrow$ aSMG L     | T(9) = 6.34  | 0.0001 | 0.0161 |
|                |                                     | pSMG R $\leftrightarrow$ SPL R      | T(9) = 5.85  | 0.0002 | 0.0161 |
| SPL L          | F(2,8) = 0.22<br>I = 23.00<br>S = 3 | SPL L $\leftrightarrow$ SPL R       | T(9) = 11.41 | 0.0000 | 0.0002 |
|                |                                     | SPL L $\leftrightarrow$ MedFC *     | T(9) = -6.25 | 0.0001 | 0.0098 |
|                |                                     | SPL L $\leftrightarrow$ aSMG R      | T(9) = 5.39  | 0.0004 | 0.0191 |
| SPL R          | F(2,8) = 0.25<br>I = 35.78<br>S = 5 | SPL R $\leftrightarrow$ SPL L       | T(9) = 11.41 | 0.0000 | 0.0002 |
|                |                                     | SPL R $\leftrightarrow$ aSMG R      | T(9) = 7.34  | 0.0000 | 0.0029 |
|                |                                     | SPL R $\leftrightarrow$ aSMG L      | T(9) = 6.76  | 0.0001 | 0.0036 |
|                |                                     | SPL R $\leftrightarrow$ pSMG R      | T(9) = 5.85  | 0.0002 | 0.0080 |
|                |                                     | SPL R $\leftrightarrow$ PO R        | T(9) = 4.43  | 0.0017 | 0.0434 |



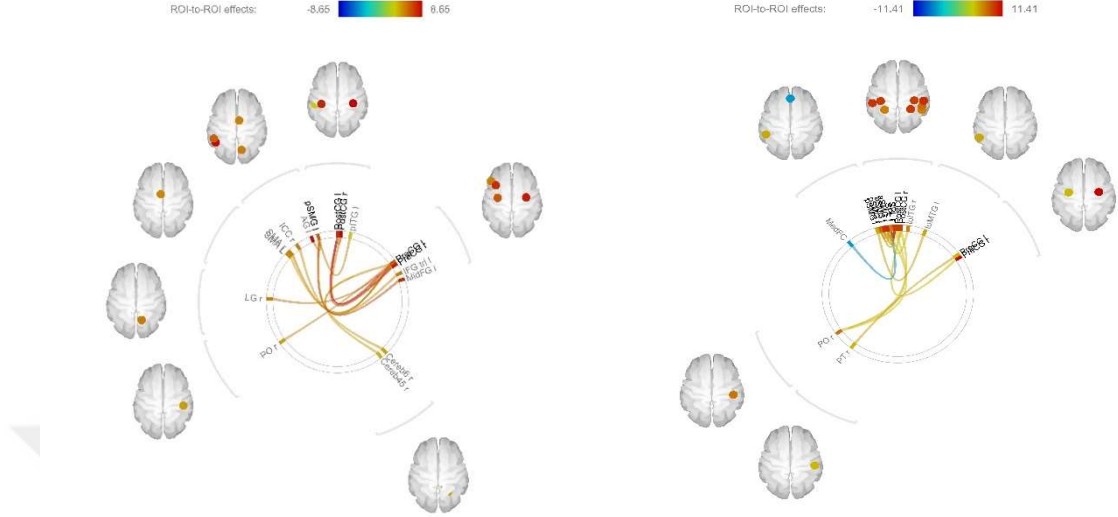
**Çizelge 4.8.** Kontrol grubuna uygulanan sağ yüz uyarını için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

| Sağ Yüz Uyarımı |                                     |                      |              |        |        |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------|--------------|--------|--------|
| Tohum           | F Yoğunluk (I) Boyut (S)            | Bağlantılı ROI'ler   | T            | p-unc  | p-FDR  |
| PostGG L        | F(2,8) = 0.88<br>I = 30.86<br>S = 6 | PostCG L ↔ PreCG L   | T(9) = 6.50  | 0.0001 | 0.0112 |
|                 |                                     | PostCG L ↔ PostCG R  | T(9) = 6.14  | 0.0002 | 0.0112 |
|                 |                                     | PostCG L ↔ PreCG R   | T(9) = 4.90  | 0.0009 | 0.0371 |
|                 |                                     | PostCG L ↔ SPL R     | T(9) = 4.55  | 0.0014 | 0.0414 |
|                 |                                     | PostCG L ↔ PO L      | T(9) = 4.43  | 0.0016 | 0.0414 |
| PostCG R        | F(2,8) = 0.16<br>I = 23.75<br>S = 4 | PostCG L ↔ SPL L     | T(9) = 4.33  | 0.0019 | 0.0414 |
|                 |                                     | PostCG R ↔ PreCG R   | T(9) = 8.20  | 0.0000 | 0.0024 |
|                 |                                     | PostCG R ↔ PostCG L  | T(9) = 6.14  | 0.0002 | 0.0112 |
|                 |                                     | PostCG R ↔ SPL R     | T(9) = 4.89  | 0.0009 | 0.0377 |
|                 |                                     | PostCG R ↔ SPL L     | T(9) = 4.53  | 0.0014 | 0.0469 |
| PreCG L         | F(2,8) = 0.26<br>I = 18.29<br>S = 3 | PreCG L ↔ PostCG L   | T(9) = 6.50  | 0.0001 | 0.0102 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ SMA L      | T(9) = 6.22  | 0.0002 | 0.0102 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ PreCG R    | T(9) = 5.57  | 0.0003 | 0.0152 |
| PreCG R         | F(2,8) = 0.29<br>I = 33.31<br>S = 6 | PreCG R ↔ PostCG R   | T(9) = 8.20  | 0.0000 | 0.0024 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ PreCG L    | T(9) = 5.57  | 0.0003 | 0.0223 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ Cereb6 R   | T(9) = 5.21  | 0.0006 | 0.0223 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ SPL R      | T(9) = 5.01  | 0.0007 | 0.0223 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ PostCG L   | T(9) = 4.90  | 0.0009 | 0.0223 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ Amygdala R | T(9) = 4.42  | 0.0017 | 0.0364 |
| aSMG L          | F(2,8) = 0.52<br>I = 06.07<br>S = 1 | aSMG L ↔ aSMG R      | T(9) = 6.07  | 0.0002 | 0.0244 |
| aSMG R          | F(2,8) = 0.26<br>I = 16.89<br>S = 3 | aSMG R ↔ aSMG L      | T(9) = 6.07  | 0.0002 | 0.0149 |
|                 |                                     | aSMG R ↔ pSMG R      | T(9) = 5.91  | 0.0002 | 0.0149 |
| pSMG L          | F(2,8) = 1.01<br>I = 16.21<br>S = 3 | aSMG R ↔ IC R        | T(9) = 5.91  | 0.0008 | 0.0363 |
|                 |                                     | pSMG L ↔ pSMG R      | T(9) = 6.14  | 0.0002 | 0.0225 |
|                 |                                     | pSMG L ↔ AG L        | T(9) = 5.10  | 0.0006 | 0.0332 |
| pSMG R          | F(2,8) = 0.31<br>I = 33.96<br>S = 7 | pSMG L ↔ IFG tri L   | T(9) = 4.98  | 0.0008 | 0.0332 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ pSMG L      | T(9) = 6.14  | 0.0002 | 0.0149 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ aSMG R      | T(9) = 5.91  | 0.0002 | 0.0149 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ AG R        | T(9) = 5.09  | 0.0006 | 0.0284 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ aSMG L      | T(9) = 4.26  | 0.0021 | 0.0284 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ IFG oper R  | T(9) = 4.19  | 0.0023 | 0.0446 |
| SPL L           | F(2,8) = 1.44<br>I = 05.84<br>S = 1 | pSMG R ↔ OP L *      | T(9) = -4.19 | 0.0023 | 0.0446 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ pSMG L      | T(9) = 6.14  | 0.0002 | 0.0149 |
| SPL R           | F(2,8) = 0.27<br>I = 00.00<br>S = 0 | SPL L ↔ TP R *       | T(9) = -5.84 | 0.0002 | 0.0325 |

**Çizelge 4.9.** Kontrol grubuna uygulanan sol yüz uyarını için ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

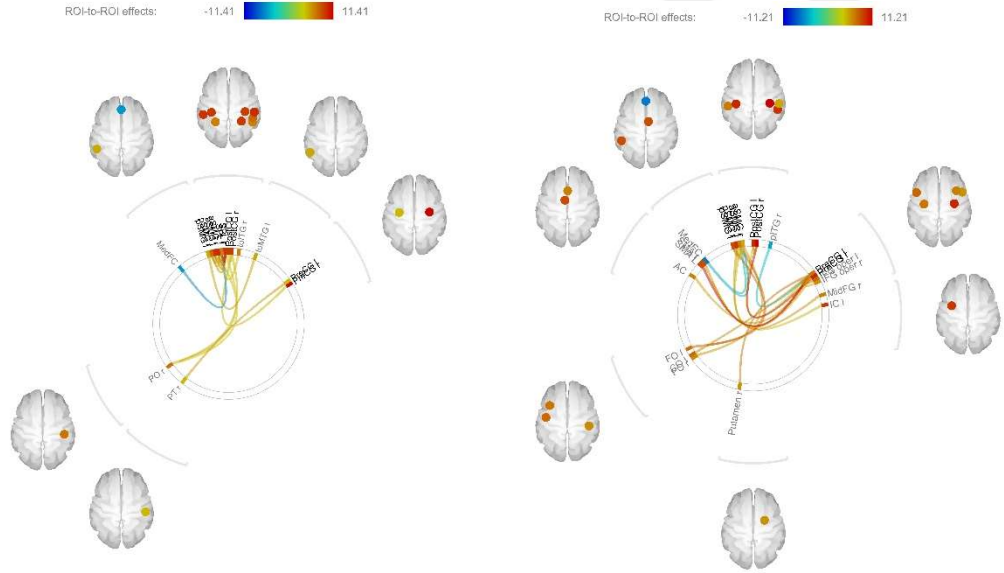
| Sol Yüz Uyarımı |                                     |                      |              |        |        |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------|--------------|--------|--------|
| Tohum           | F Yoğunluk (I) Boyut (S)            | Bağlantılı ROI'ler   | T            | p-unc  | p-FDR  |
| PostGG L        | F(2,8) = 0.61<br>I = 6.82<br>S = 1  | PostCG L ↔ PostCG R  | T(9) = 6.82  | 0.0001 | 0.0102 |
| PostCG R        | F(2,8) = 0.37<br>I = 17.29<br>S = 2 | PostCG R ↔ PreCG R   | T(9) = 10.48 | 0.0000 | 0.0003 |
|                 |                                     | PostCG R ↔ PostCG L  | T(9) = 6.82  | 0.0001 | 0.0051 |
| PreCG L         | F(2,8) = 0.75<br>I = 56.48<br>S = 8 | PreCG L ↔ SMA L      | T(9) = 11.21 | 0.0000 | 0.0002 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ Putamen R  | T(9) = 7.11  | 0.0001 | 0.0031 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ IFG oper L | T(9) = 6.90  | 0.0001 | 0.0031 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ CO L       | T(9) = 6.25  | 0.0002 | 0.0043 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ PreCG R    | T(9) = 6.17  | 0.0002 | 0.0043 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ SMA R      | T(9) = 5.40  | 0.0004 | 0.0094 |
| PreCG R         | F(2,8) = 1.09<br>I = 27.00<br>S = 4 | PreCG L ↔ AC         | T(9) = 5.25  | 0.0005 | 0.0099 |
|                 |                                     | PreCG L ↔ pITG R *   | T(9) = -4.14 | 0.0025 | 0.0414 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ PostCG R   | T(9) = 10.48 | 0.0000 | 0.0003 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ PreCG L    | T(9) = 6.17  | 0.0002 | 0.0108 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ SMA R      | T(9) = 5.68  | 0.0003 | 0.0133 |
|                 |                                     | PreCG R ↔ IFG oper R | T(9) = 4.68  | 0.0012 | 0.0377 |
| aSMG L          | F(2,8) = 0.11<br>I = 26.82<br>S = 5 | aSMG L ↔ FO L        | T(9) = 7.59  | 0.0000 | 0.0044 |
|                 |                                     | aSMG L ↔ aSMG R      | T(9) = 5.22  | 0.0005 | 0.0359 |
|                 |                                     | aSMG L ↔ pSMG L      | T(9) = 4.83  | 0.0009 | 0.0360 |
|                 |                                     | aSMG L ↔ IC L        | T(9) = 4.63  | 0.0012 | 0.0360 |
| aSMG R          | F(2,8) = 0.77<br>I = 15.93<br>S = 3 | aSMG L ↔ MedFC*      | T(9) = -4.56 | 0.0014 | 0.0360 |
|                 |                                     | aSMG R ↔ PO R        | T(9) = 5.78  | 0.0003 | 0.0351 |
|                 |                                     | aSMG R ↔ aSMG L      | T(9) = 5.22  | 0.0005 | 0.0352 |
| pSMG L          | F(2,8) = 0.16<br>I = 17.64<br>S = 3 | aSMG R ↔ MedFC*      | T(9) = -4.94 | 0.0008 | 0.0352 |
|                 |                                     | pSMG L ↔ FO L        | T(9) = 7.51  | 0.0000 | 0.0048 |
|                 |                                     | pSMG L ↔ pSMG R      | T(9) = 5.30  | 0.0005 | 0.0325 |
| pSMG R          | F(2,8) = 0.60<br>I = 11.18<br>S = 2 | pSMG L ↔ aSMG L      | T(9) = 4.83  | 0.0009 | 0.0409 |
|                 |                                     | pSMG R ↔ MidFG L     | T(9) = 5.88  | 0.0002 | 0.0307 |
| SPL L           | F(2,8) = 0.34<br>I = 00.00<br>S = 0 | pSMG R ↔ pSMG L      | T(9) = 5.30  | 0.0005 | 0.0325 |
| SPL R           | F(2,8) = 0.69<br>I = 00.00<br>S = 0 |                      |              |        |        |

Kontrol grubunun el bölgesi için hesaplanan ROI'den ROI bağlantı ölçümlerine ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) sağ el ve sol el için sırasıyla Şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16. Sağ el ve sol el için kontrol grubunun konnektom haritası

Kontrol grubunun yüz bölgesi için hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümlerine ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) sağ yüz ve sol yüz için sırasıyla Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17. Sağ yüz ve sol yüz için kontrol grubunun konnektom haritası

Sağ el uyarani için hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümleri sonucunda en yüksek T değeri PostCG L ve PreCG L arasındaki bağlantıda oluşmuştur. Sağ bölgeye uygulanan duyuşal uyarani karşısında ana duyuşal ve ana motor alan arasındaki yüksek bağlantıyı PostCG L ile PreCG R bağlantısı takip etmiştir. Birincil somatosensöriyel alan ile oluşturulan yüksek bağlantı bölgeleri sağ ve sol birincil motor kortekse aittir. Bu sonuç duyuşal uyarani karşısında duyuşal alan ile sınır bölge olan motor alanının bağlantılı çalıştığını göstermektedir. Motor bölgesinden özellikle PreCG L alanı ile beyinde birçok alan uyarani etkisiyle bağlantı oluşturmuştur. Tohumdan voksele yapılan analizde önemi vurgulanan aSMG ve SPL alanları ile herhangi bir bağlantı oluşmamıştır.

Sol el uyarani için hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümleri sonucunda en yüksek T değerine sahip bağlantı Şekil 4.13'teki etki boyutu grafiğinde en yüksek etki boyutuna sahip bölgeler olan SPL L ve SPL R arasında oluşmuştur. Bölgelerin el bölgesine ait duyuşal ile ilişkisi sol el uyaraniında güçlü bağlantı olarak oluşmuştur. En yüksek bağlantı yoğunluğuna sahip yani güçlü bağlantılar oluşturan bölge ise yine 0.28 beta değerine sahip SPL R bölgesidir. SPL R'den sonra en yüksek bağlantıyı aynı zamanda en çok bağlantıyı sağlayan bölge ise ikinci en yüksek beta değerine sahip aSMG R bölgesidir.

Sağ yüz uyarani için hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümleri sonucunda en yüksek T değerine sahip bağlantı PostCG R ve PreCG R arasında oluşmuştur. En yüksek bağlantı yoğunluğuna ve bağlantı sayısına sahip bölge ise pSMG R bölgesidir. Tohumdan voksele analizde dikkat çeken bölgelerden olan SPL R bölgesi bağlantı oluşturmamış, SPL L bölgesi ise TP R ile negatif korelasyon göstermiştir.

Sol yüz uyarani için hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümlerinde en yüksek T değeri PreCG L ve SMA L arasındaki bağlantıda oluşmuştur. Bir sonraki en yüksek bağlantı ise PostCG R ve PreCG R bölgeleri arasındadır. Sol yüz uyarani için üç bölgenin dolaylı yoldan bağlantısı yani sol yüz uyarani karşısında sağ bölgedeki ana duyuşal girdi alanı, birincil motor korteks ve hareket kontrolüne katkıda bulunan tamamlayıcı motor alanının bağlantısı dikkat çekmektedir. Yapılacak hareket hayalinin bu bölgelerin bağlantı oluşturmaya sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir. SPL bölgesi iki hemisferde de herhangi bir bağlantı oluşturmamıştır. En yüksek bağlantı yoğunluğu ve sayısına ise sol hemisferdeki birincil motor korteks sahiptir. PreCG L alanı birçok bölgeyle korelasyon göstermiş ve bağlantı oluşturmıştır. Sol yüz uyarani etkisiyle oluşan motor bağlantılar dikkat çeken bir bulgudur.

Tohumdan voksele analiz detaylı olarak incelendiğinde sağ vücut bölgesi uyaraniları sol hemisferde bağlantı oluştururken, sol bölge uyaraniları ise iki hemisferde de normal dağılım göstererek ortak bağlantı oluşmuştur. Bu durum tez kapsamında ilk kez sol el uyarani için hesaplanan tohumdan voksele bağlantı ölçümlerinde ortaya çıkmıştır. Sağ el baskınlığı sebebiyle oluştuğu bilgisine dayanan bu gözlem sol yüz uyaraniında da aynı şekilde oluştuğu için yapılan çalışma araştırılan literatür bilgisini desteklemiştir. Bölgeler arasındaki bağlantı farklılıkları incelendiğinde sağ bölge uyaranilarında çok sayıda küme oluşurken sol bölge uyaranilarında ise boyut olarak daha büyük ve az sayıda küme oluşmuştur. Uzaysal yönelimle ilgili çoğunlukla el bölgesinden duyuşal girdi alan SPL alanının el bölgesi uyaraniları ile ilişkili olması beklenirken yüz bölgesi uyaranilarından özellikle sağ yüz uyaraniında güçlü bağlantı oluşturmıştır. Bu durum geçmişten günümüze kadar el ve yüz bölgeleri ile yapılan çalışmalarda beyinde

temsil edilen el ve yüz alanlarının birbirine çok yakın olduğu, beyinde kesin bölge ayrımları yapılamayacağı, beynin dinamik bir yapıda olduğu sonuçlarını doğrular niteliktedir. Bu konu hakkında bu sonuçların arkasından birincil somatosensöriyel kortekste yapılan çalışmalara SPL bölgesinde de aynı durum söz konusu olabilir mi sorusunun eklenebileceği düşünülmüştür. Bir diğer düşünce ise vücudun fiziksel temsillerini içeren PostCG bölgesinde yüzü temsil eden alanı ile SPL bölgesinin komşu olabileceğidir.

Uyaranlara bağlı sonuçlarda aSMG'nin PostCG'den daha küçük olması bağlantılara bölge olarak katılmasına, PostCG bölgesinin bağlantıya çok vokselle katılmasına rağmen bölge hacimsel olarak büyük olduğu için yüzde olarak az olması ilgi çeken bir durumdur. Birincil duyuşsal alan olarak nitelendirilen bölgenin çok sayıda voksel ile bağlantıya katılmasının yanında alan olarak da neredeyse tüm bölgenin bağlantı oluşturmaları beklenmektedir. Fakat yüzdelik değerler tüm uyaranlar için incelendiğinde %17 ile %20 arasında değişkenlik göstermektedir. Bunun yanında PostCG'ye göre aSMG bölgesinin voksel sayısı nispeten az ya da yakın olmasına rağmen alan olarak en yüksek yüzdelik ile bağlantı göstermektedir. PostCG'deki bu durum birincil somatosensöriyel korteksin Pennifield'in oluşturduğu somatotopik harita ve bunun üzerine yapılan çalışmaları desteklemektedir. Çünkü Pennifield'in oluşturduğu somatotopik haritalarda vücudun fiziksel temsillerinin birincil somatosensöriyel ve motor kortekste oluşturulduğu, el ve yüz bölgelerini temsil eden alanların birbirine boyut olarak yaklaşık konum olarak ise sınır olduğu belirtilmiştir. Geçmişte buna benzer yapılan çalışmalar ile bu bilgiler desteklenmiştir. Tez kapsamında elde edilen el ve yüz uyaran etkilerinin PostCG bölgesinin benzer yüzdelik ile bağlantı gösterdiği bulguları da bu durumu destekler niteliktedir.

Sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz bölgelerine uygulanan uyaran etkileri tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye bağlantı analizinin ikinci seviye sonuçları sağlıklı grup için incelenmiştir. Sonuçlar, çalışmanın ikinci aşamasında yüz lezyon grubu ile karşılaştırma ve bu alanda yapılan diğer araştırmalar için referans oluşturabilecek niteliktedir.

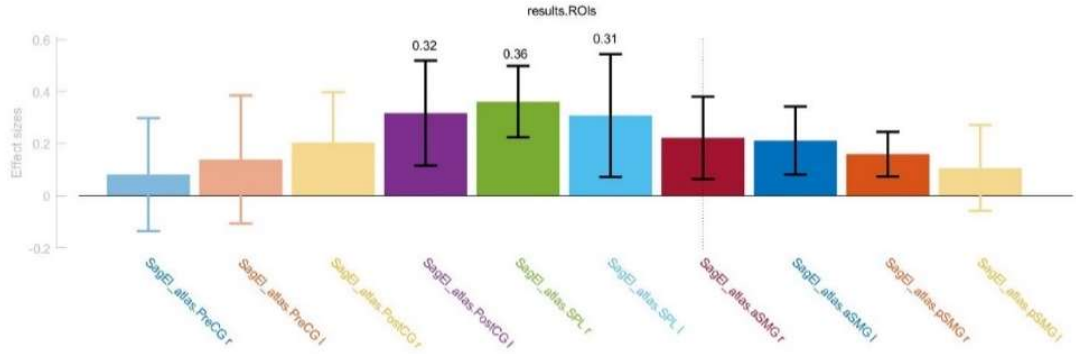
Sağlıklı grup bulguları yüz lezyon grubuna ait bağlantı analizleri ile karşılaştırılarak yüz lezyon grubunda oluşan bağlantı modellerinin değişimi incelenmiştir. [1 -1] kontrast, iki grup arasındaki farkı belirli bir eşik seviyesinin üzerinde oluşturabileceğinden ve istenen detayların bu koşullarda incelenemeyecek olmasından dolayı yüz lezyon grubu da [0 1] kontrast ile analiz edilmiş ve sonuçlar oluşturulmuştur. Kontrol grubu ile tüm uyaranlar için gerçekleştirilen tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümleri yüz lezyon grubu içinde aynı standartlar ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireylerden alınan kayıtlar ile yapılan analiz hasta grup için referans oluşturmaktadır.

Kontrol grubunda belirlenen tohum bölgeleri ve analiz koşulları kullanılarak yüz lezyon grubu için hesaplanan tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları Çizelge 4.10'da verilmiştir.

**Çizelge 4.10.** Yüz Lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyarılarının tohumdan voksele bağlantı ölçüm sonuçları

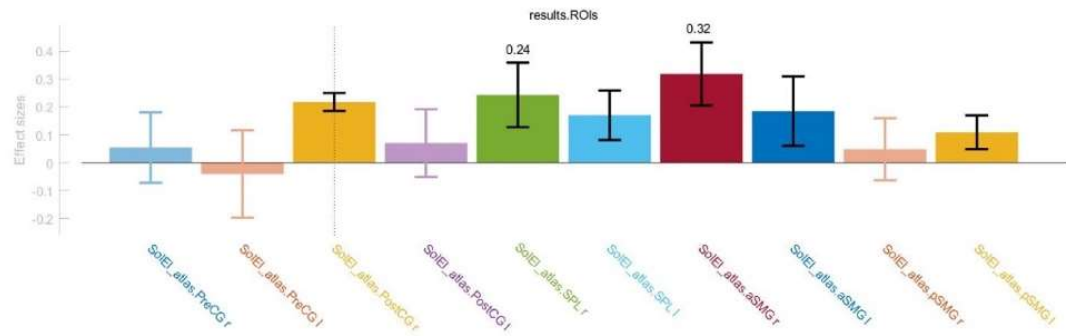
| F(10.90)_min = 3.87 --- k_min = 25 |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              |              |                                |                    |              |              |                   |                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------|
| Uyaran                             | Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                    | Küme Boyut                                                        | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı              | ROI Voksel Yüzdesi |              |              |                   |                    |
| Sağ El                             | PostCG L                                                                                             | +32 -42 +62<br>+30 -48 +64<br>-58 -48 +36<br>+00 +24 +44<br>+60 -20 +44                                                                                           | 78<br>74<br>69<br>27<br>25                                        | 273          | SPL R        | 69                             | 5                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PostCG R                                                                                             |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG L       | 68                             | 6                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG L                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SPL L        | 56                             | 4                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG R                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG L     | 22                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL L                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PaCiG R      | 19                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL R                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | aSMG R       | 14                             | 2                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG R     | 11                             | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | sLOC R       | 3                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PaCiG L      | 1                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | AC           | 1                              | 0                  |              |              |                   |                    |
| F(10.90)_min = 3.87 --- k_min = 20 |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              |              |                                |                    |              |              |                   |                    |
| Uyaran                             | Tohumlar                                                                                             | Küme MNI Koordinatları (x,y,z)                                                                                                                                    | Küme Boyut                                                        | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı              | ROI Voksel Yüzdesi |              |              |                   |                    |
| Sol El                             | PostCG L                                                                                             | +60 -28 +48<br>+34 -34 +50<br>-40 -42 +58<br>-64 -32 +32<br>-56 -46 +36<br>-28 -52 +64<br>+28 -52 +68                                                             | 169<br>61<br>58<br>44<br>36<br>24<br>20                           | 412          | aSMG R       | 102                            | 13                 |              |              |                   |                    |
|                                    | PostCG R                                                                                             |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG R     | 89                             | 3                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG L                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SPL L        | 74                             | 5                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG R                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | aSMG L       | 51                             | 5                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL L                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG R       | 35                             | 3                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL R                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG L       | 27                             | 3                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SPL R        | 19                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | AG L         | 2                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG L     | 1                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | sLOC R       | 1                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | F(10.90)_min = 3.87 --- k_min = 20                                                                   |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              |              |                                |                    |              |              |                   |                    |
|                                    | Uyaran                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | Tohumlar     | Küme MNI Koordinatları (x,y,z) | Küme Boyut         | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| Sağ Yüz                            | PostCG L                                                                                             | -38 -44 +60<br>-52 -36 +42<br>-06 -08 +62<br>+56 -26 +44<br>-24 -58 +60<br>-08 -16 +62<br>-62 -26 +20                                                             | 160<br>148<br>59<br>30<br>29<br>21<br>20                          | 467          | SPL L        | 128                            | 9                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PostCG R                                                                                             |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | aSMG L       | 110                            | 12                 |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG L                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG L     | 56                             | 2                  |              |              |                   |                    |
|                                    | PreCG R                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG L       | 49                             | 5                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL L                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SMA L        | 41                             | 6                  |              |              |                   |                    |
|                                    | SPL R                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | aSMG R       | 30                             | 4                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SFG L        | 7                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | aSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | sLOC L       | 7                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG L                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PreCG L      | 2                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | pSMG R                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PO L         | 1                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    | F(10.90)_min = 3.87 --- k_min = 17                                                                   |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              |              |                                |                    |              |              |                   |                    |
|                                    | Uyaran                                                                                               |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | Tohumlar     | Küme MNI Koordinatları (x,y,z) | Küme Boyut         | Toplam Boyut | İlişkili ROI | ROI Voksel Sayısı | ROI Voksel Yüzdesi |
| Sol Yüz                            | PostCG L<br>PostCG R<br>PreCG L<br>PreCG R<br>SPL L<br>SPL R<br>aSMG L<br>aSMG R<br>pSMG L<br>pSMG R | -58 -42 +42<br>+56 -40 +42<br>+40 -48 +56<br>-02 -48 +56<br>-30 -46 +40<br>+68 -16 +22<br>+20 -62 +46<br>-60 -46 +24<br>-52 +08 -02<br>-10 -72 +50<br>-38 -16 +42 | 445<br>419<br>126<br>42<br>39<br>28<br>20<br>19<br>18<br>17<br>17 | 1190         | aSMG L       | 285                            | 30                 |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG R       | 277                            | 22                 |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | aSMG R       | 141                            | 18                 |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | pSMG L       | 106                            | 10                 |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SPL R        | 98                             | 7                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG R     | 50                             | 2                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PostCG L     | 50                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | Precuneous C | 46                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | SPL L        | 20                             | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | sLOC R       | 18                             | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | PreCG L      | 14                             | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | sLOC L       | 9                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | IFG oper L   | 5                              | 1                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | TP L         | 3                              | 0                  |              |              |                   |                    |
|                                    |                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                   |              | CO L         | 3                              | 0                  |              |              |                   |                    |

Yüz lezyon grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sağ el uyararı için Şekil 4.18’te verilmiştir.



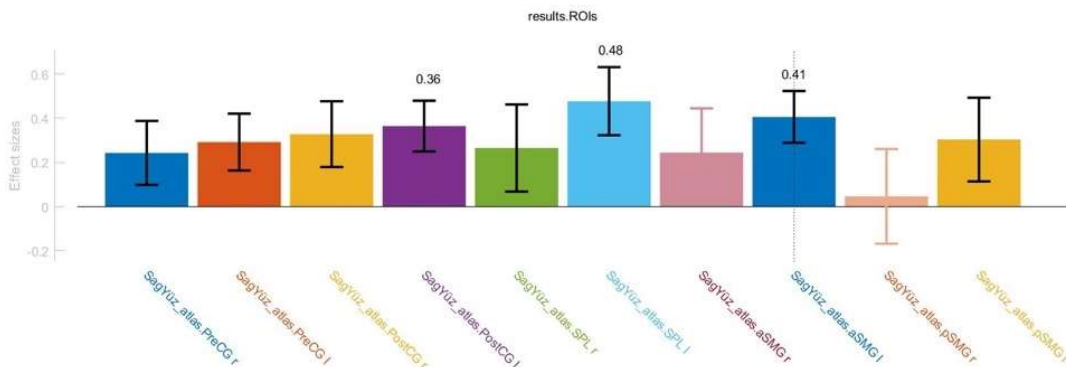
**Şekil 4.18.** Sağ el uyararı için tohumların etki boyutları

Yüz lezyon grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sol el uyararı için Şekil 4.19’da verilmiştir.



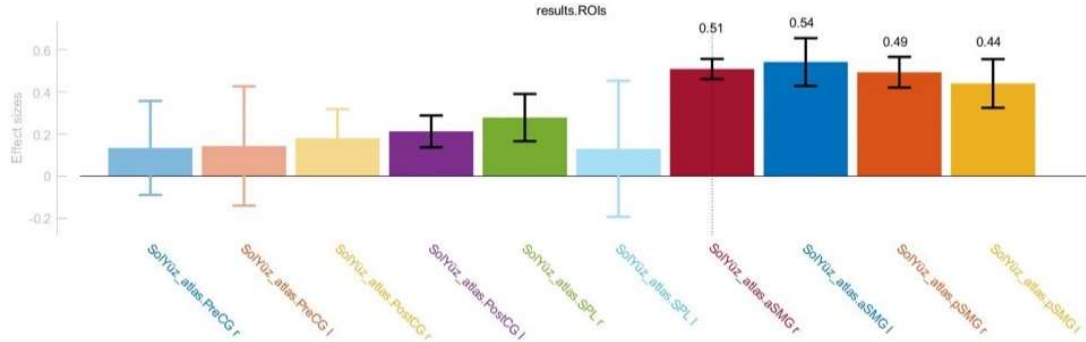
**Şekil 4.19.** Sol el uyararı için tohumların etki boyutları

Yüz lezyon grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sağ yüz uyararı için Şekil 4.20’de verilmiştir.



**Şekil 4.20.** Sağ yüz için tohumların etki boyutları

Yüz lezyon grubunda tüm tohumların uyarana olan etkisinin belirlendiği etki boyutlarına ait grafik sol yüz uyarani için Şekil 4.21’de verilmiştir.



Şekil 4.21. Sol yüz için tohumların etki boyutları

Lezyon grubunun tohumdan voksele sonuçları referans alınan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda oluşan yüksek boyutlu 13 kümeye karşılık lezyon grubunda daha küçük boyutlu 5 küme oluşmuştur. Bu durum bağlantı gösteren voksellerin oldukça azaldığı anlamına gelmektedir. Boyut olarak azalmış olmasının yanında oluşan voksellerin konumları incelendiğinde kontrol grubundaki çeşitlilik neredeyse yarıya düşmüştür. Kontrol grubunda 650 vokseli ile bağlantı kurulan ve alanının %18’ini kapsayan PostCG L bölgesi, lezyon grubunda 22 vokseli ile bağlantı kurulan ve alanının %1’ini kapsayan bölge durumundadır. Lezyon grubu için sağ el uyarani en iyi temsil eden bölge etki boyutu grafiğinde çıkan 0.36 beta değeri ile SPL R’dir. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında değerler kontrol grubuna göre oldukça düşmesine rağmen yüksek voksel sayısı ve alanı kapladığı yüzdelik değere göre öne çıkan bölgeler SPL R, pSMG L ve SPL L’dir. Kontrol grubunda öne çıkan aSMG L bölgesi ile ise herhangi bir bağlantı oluşmamıştır.

Lezyon grubunda sol bölge uyaranilarının oluşturduğu küme boyutları kontrol grubuna göre oldukça küçüktür. Kontrol grubunda yüksek voksel sayıları ile bağlantı kurulan anatomik konumların lezyon grubunda içerdiği voksel sayısı oldukça azalmıştır. Kontrol grubunda az voksel ile bağlantı sağlayan bölgelerin çoğu ise lezyon grubunda oluşmamıştır. Kontrol grubunda en fazla yüzdelik ile bağlantı gösteren aSMG R bölgesi lezyon grubu için değeri azalmış olsa da en yüksek yüzdeliğe sahiptir. Kontrol grubunda yüksek voksel sayılarıyla bağlantıya katılan ve lezyon grubunda da oluşup oluşmadığı incelenen SPL L, SPL R, aSMG L, PostCG R, pSMG R, aSMG R, pSMG L bölgelerinin lezyondan oldukça etkilendiği açıktır. Etki boyutu grafiğinde 0.32 beta değeri ile lezyon durumunda sol el uyaraniyi temsil eden bölge aSMG R’dir. Kontrol grubunda ise bu bölge 0.28 değeri ile SPL R, 0.27 değeri ile ise aSMG R’dir. SPL bölgesinin lezyondan oldukça etkilendiği, aSMG bölgesinin ise oransal olarak daha iyi durumda olduğu yorumu yapılabilir.

Sağ yüz uyaraniına bağlı hesaplanan tohumdan voksele bağlantı ölçümlerinde de diğer uyaranilarda olduğu gibi oluşan küme sayısı ve boyutu kontrol grubuna göre oldukça az sayıdadır. Kontrol grubunda sağ yüz uyaraniında ortaya çıkan SPL L lezyon grubunda da en çok bağlantı gösteren voksel sayısına ait anatomik konumdur. Tüm tohumlar tek tek incelendiğinde ise lezyon durumunda 0.48 ile en yüksek beta değerine sahip bölgede

SPL L’dir. Bu bölge kontrol grubundaki eşit ve yüksek beta değerine sahip bölgelerden bir tanesidir. Kontrol grubunda içerdığı voksel sayısı oldukça fazla olan PostCG L bölgesindeki azalış ise oldukça önemlidir. PostCG’de kontrol grubunda fazla voksel ile bağlantı oluşturmaya rağmen yüzdelik oranının az olmasını yüze ait belirlenen bir alanın olması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumda o bölgenin hasar görmesi bağlantılı voksel sayısını oldukça düşürmüştür.

Kontrol grubu için yapılan sol yüz uyarısına bağlı analizde alan olarak içerdığı tüm vokseller bağlantı göstermese de en yüksek bağlantılı voksel sayısı sırasıyla PostCG R, aSMG L, pSMG R, aSMG R bölgelerine aittir. Lezyon grubu için bağlantılı voksel sayılarının azalması beklenen bir durumdur. Sayılar azalmış olsa da en çok voksel içeren bölgelerin sırası “aSMG L, pSMG R, aSMG R” kontrol grubu ile benzerdir. Yüksek voksel sayısı ile bağlantı gösteren bu bölgelerde değerler azalmış, sıralama ise PostCG R’den sonra aynı şekilde devam etmektedir. Yüz bölgesinin hasarından en çok PostCG L bölgesinin etkilendiği sonucuna ulaşılabilir. Çünkü PostCG’de kontrol grubundaki sayıların yüze ait temsil alanı ile bağlantı oluşturduğu belirlenmiştir. Hasar durumunda bağlantılı voksel sayısının oldukça azalması bu yorumu desteklemektedir. Tohumlar tek tek incelendiğinde, lezyon grubunda kontrol grubunda olduğu gibi en yüksek beta değerine aSMG L bölgesi sahiptir. Bu durum aslında lezyon durumunda bu bölgenin etkilenmediği anlamını çıkarmaya olanak verebilmektedir.

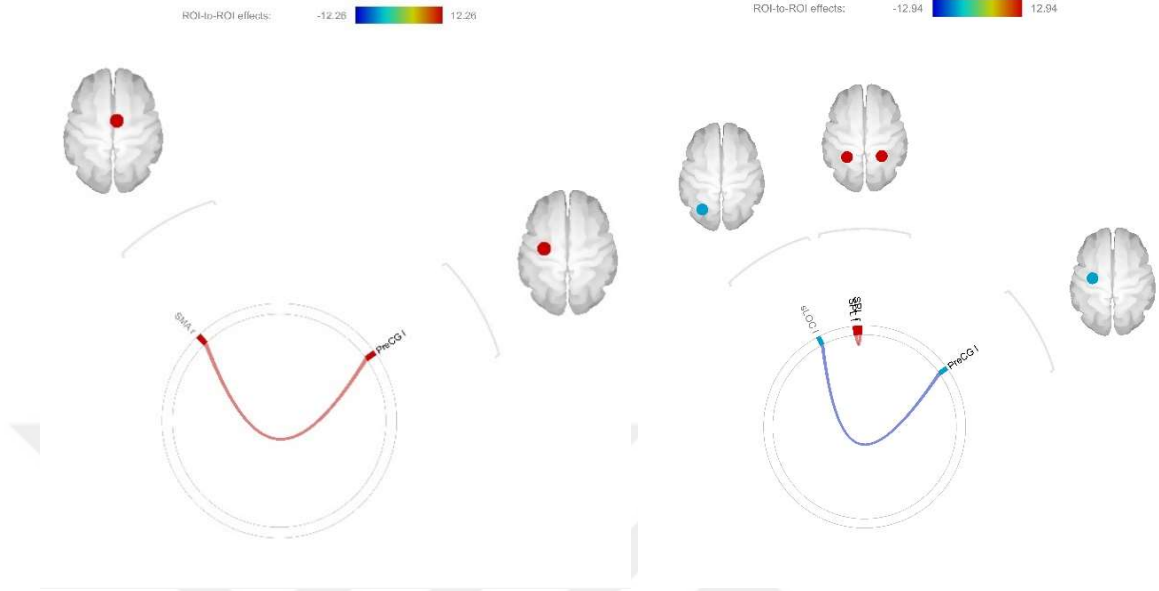
Yüz lezyon grubunda tüm koşullar için belirlenen tohum bölgeleri kullanılarak hesaplanan ROI’den ROI’ye bağlantı ölçüm sonuçları Çizelge 4.11’de verilmiştir.



**Çizelge 4.11.** Yüz lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyaranlarının ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

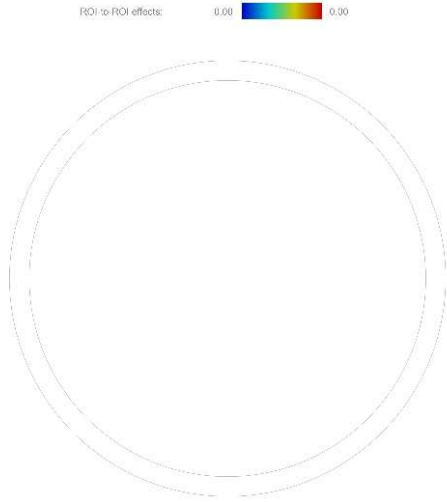
| Sağ El   |                                   |                    |       |        |        | Sol El   |                                  |                    |        |        |        | Sağ Yüz  |                              |                    | Sol Yüz  |                                  |                    |
|----------|-----------------------------------|--------------------|-------|--------|--------|----------|----------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|----------|------------------------------|--------------------|----------|----------------------------------|--------------------|
| Tohum    | T Yoğunluk (I) Boyut (S)          | Bağlantılı ROI'ler | T(4)  | p-unc  | p-FDR  | Tohum    | T Yoğunluk (I) Boyut (S)         | Bağlantılı ROI'ler | T(4)   | p-unc  | p-FDR  | Tohum    | T Yoğunluk (I) Boyut (S)     | Bağlantılı ROI'ler | Tohum    | T Yoğunluk (I) Boyut (S)         | Bağlantılı ROI'ler |
| PostCG L | T(4) = 1.06<br>I = 0<br>S=0       |                    |       |        |        | PostCG L | T(4) = 0.11<br>I = 0<br>S=0      |                    |        |        |        | PostCG L | T(4) = -0.21<br>I = 0<br>S=0 |                    | PostCG L | T(4) = 0.14<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| PostCG R | T(4) = -1.04<br>I = 0<br>S=0      |                    |       |        |        | PostCG R | T(4) = -0.05<br>I = 0<br>S=0     |                    |        |        |        | PostCG R | T(4) = 0.55<br>I = 0<br>S=0  |                    | PostCG R | T(4) = 0.19<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| PreCG L  | T(4) = 0.78<br>I = 12.26<br>S = 1 | PreCG L ↔ SMA R    | 12.26 | 0.0003 | 0.0333 | PreCG L  | T(4) = 0.16<br>I = -11.74<br>S=1 | PreCG L ↔ Sloc L*  | -11.74 | 0.0003 | 0.0395 | PreCG L  | T(4) = -0.27<br>I = 0<br>S=0 |                    | PreCG L  | T(4) = 0.90<br>I = -11.74<br>S=1 |                    |
| PreCG R  | T(4) = -0.90<br>I = 0<br>S=0      |                    |       |        |        | PreCG R  | T(4) = -0.14<br>I = 0<br>S=0     |                    |        |        |        | PreCG R  | T(4) = 0.57<br>I = 0<br>S=0  |                    | PreCG R  | T(4) = -0.97<br>I = 0<br>S=0     |                    |
| aSMG L   | T(4) = 0.23<br>I = 0<br>S=0       |                    |       |        |        | aSMG L   | T(4) = -0.72<br>I = 0<br>S=0     |                    |        |        |        | aSMG L   | T(4) = 0.97<br>I = 0<br>S=0  |                    | aSMG L   | T(4) = -0.36<br>I = 0<br>S=0     |                    |
| aSMG R   | T(4) = 0.75<br>I = 0<br>S=0       |                    |       |        |        | aSMG R   | T(4) = -0.34<br>I = 0<br>S=0     |                    |        |        |        | aSMG R   | T(4) = 1.03<br>I = 0<br>S=0  |                    | aSMG R   | T(4) = 0.61<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| pSMG L   | T(4) = -0.33<br>I = 0<br>S=0      |                    |       |        |        | pSMG L   | T(4) = -1.02<br>I = 0<br>S=0     |                    |        |        |        | pSMG L   | T(4) = 0.41<br>I = 0<br>S=0  |                    | pSMG L   | T(4) = 0.30<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| pSMG R   | T(4) = 0.82<br>I = 0<br>S=0       |                    |       |        |        | pSMG R   | T(4) = 0.88<br>I = 0<br>S=0      |                    |        |        |        | pSMG R   | T(4) = -0.47<br>I = 0<br>S=0 |                    | pSMG R   | T(4) = 0.21<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| SPL L    | T(4) = -0.70<br>I = 0<br>S=0      |                    |       |        |        | SPL L    | T(4) = -0.24<br>I = 12.94<br>S=1 | SPL L ↔ SPL R      | 12.94  | 0.0002 | 0.0270 | SPL L    | T(4) = -0.78<br>I = 0<br>S=0 |                    | SPL L    | T(4) = 0.80<br>I = 0<br>S=0      |                    |
| SPL R    | T(4) = 0.68<br>I = 0<br>S=0       |                    |       |        |        | SPL R    | T(4) = -0.46<br>I = 12.94<br>S=1 | SPL R ↔ SPL L      | 12.94  | 0.0002 | 0.0270 | SPL R    | T(4) = 0.95<br>I = 0<br>S=0  |                    | SPL R    | T(4) = 0.08<br>I = 0<br>S=0      |                    |

Yüz lezyon grubunun el bölgesi için hesaplanan ROI'den ROI bağlantı ölçümlerine ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) sağ el ve sol el için sırasıyla Şekil 4.22'de verilmiştir.



**Şekil 4.22.** Sağ el ve sol el için yüz lezyon grubunun konnektom haritası

Yüz lezyon grubunun yüz bölgesi için hesaplanan ROI'den ROI bağlantı ölçümlerine ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) Şekil 4.23'de verilmiştir.



**Şekil 4.23.** Yüz bölgesi için yüz lezyon grubunun konnektom haritası

Kontrol grubu analizinde sağ elde yüksek yoğunluk ve sayıda oluşan bağlantılara kıyasla lezyon grubunda oluşan tek bağlantı PreCG L ve SMA R bölgeleri arasında oluşmuştur. Duyusal uyaran ile ilgili hiç bağlantının oluşmaması, sadece motor bölgeler ile bağlantı oluşması duyuşsal uyaranların lezyon grubunda bağlantı oluşturacak düzeyde

olmaması ve oluşan bağlantının bu uyaran sırasında hareket etmek istemesi ya da hareket etmesi ile ilişkili oluşmuştur.

Kontrol grubunda sol el uyararı ile ilişkili yoğun ve çok sayıda oluşan bağlantıya kıyasla lezyon grubunda sadece SPL L ve SPL R bölgeleri arasında pozitif korelasyon oluşmuştur. El uyararından girdi alan bölgenin hemisferler arasındaki bağlantısı sol el uyararının etkisi ile oluşmuştur. Bu bağlantı kontrol grubunda en yüksek T değeriyle oluşan bağlantıdır ve lezyon durumunda kaybolmamıştır.

Yüz lezyon grubunda sağ yüz ve sol yüz uyararı için seçilen tohum bölgeleri ile tüm ROI'ler arasında ölçülen bağlantıların istatistiki değer ve yoğunlukları düşük olduğu için herhangi bir bağlantı oluşmamıştır.

Yüz lezyon grubunun ROI'den ROI'ye sonuçlarındaki bağlantılar neredeyse yok seviyesindedir. Lezyon grubunda hiçbir bağlantı oluşmuyor demek yanlış bir yaklaşımdır çünkü tohumdan voksele sonuçlarda kontrol grubuna göre daha az vokselle bağlantı kurulsa da bir tepki olduğu açıktır. ROI'den ROI'ye yapılan analizde bölgelerin ortalama BOLD sinyalleri dikkate alınmaktadır. Bu durum da bir bölgedeki bağlantı kurulan vokselle sayısı azaldıkça alan içerisindeki vokselle sinyalleri bölgenin ortalama sinyalini bağlantı kurulmaması yönünde etkilemektedir. Bölge büyüdükçe bu durumun olma şansı doğru orantılı olarak artmaktadır. Lezyon grubunda bağlantı oluşmaması hem bağlantı zayıflığı hem de bölge büyüklüğü sebeplerine dayandırılabilir. Bölge büyüklüğü sebebinin çözümü için atlas bölgelerinin küçültülmesi fikriyle yeni bir yaklaşım oluşturulmuştur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile düğümler arasındaki bağlantıların incelenmesi tohum olarak daha büyük ROI bölgeleri yerine voksellerin kullanılması sonuçların daha iyi tahmin edildiği sonucuna ulaşılmıştır (Hayasaka and Laurienti 2010). Bu düşünce ile hareket ederek tohumdan voksele analize ek olarak ROI'den ROI'yi analizi özelleştirebilmek adına analiz sunulan atlas bölgeleri dışında incelemek istenen alanları daha küçük bölümlere ayıran yeni bir atlasla daha gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubu ile yüz lezyon grubu arasında beklenen farklılıkların oluşmaması, ölçüm yapılan atlas bölgelerinin geniş alanları kapsamaması ve hasta grubunun kontrol grubuna göre daha az yoğunlukta olsa bile hislerinin tamamen kaybolmaması sebebiyle belirlenen bölgelerden de sinyal alınabileceği göz önüne alındığında analiz bölgelerini kısıtlamak için yeni bir bölütleme işlemi ile The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture makalesinde oluşturulan yapının yeni ROI bölgeleri olarak tanımlanması yapılmıştır (Fan et al. 2016).

Çalışmalarda ortak kullanılan atlas ve network ROI'lerden ayrı olarak tanımlanan ROI'ler ile tez kapsamında yapılan çalışmamız yeni bir yaklaşım oluşturmaktadır. Var olan mevcut beyin atlaslarının çoğu yalnızca belirli yapıları kapsamaktadır ve daha özel yapıları parselasyondan yoksun olduğu için fonksiyonel olarak önemli bağlantı bilgileri elde etmek için daha zayıf kalabilmektedir. Bu yüzden "The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional" çalışmasında tüm insan beyninin alt bölümleri BrainMap veritabanı referans alınarak ve hem anatomik hem de fonksiyonel bağlantılar hakkında bilgi içeren daha küçük bölümlere ayrılmış daha özel yapıda bir atlas oluşturulmuştur (Fan et al. 2016). Beyindeki karmaşık ilişkileri daha detaylı

inceleyebilmek için geliştirilen “Human Brainnetome Atlas” da tez kapsamında kullanılmış ve çalışmaya yeni bir boyut kazandırılmıştır.

Yüz lezyon grubunda bağlantıların neredeyse oluşmaması fakat tohumdan voksele sonuçlarının oluşması ROI’den ROI’ye yapılan analizi özelleştirilmesi gerektiği düşüncesini doğurmuştur. Daha küçük bölgeler ile beynin bölümlendirildiği BNA atlas ile yapılan ROI’den ROI’ye analiz sonuçları iki bağlantı arasındaki T, p-unc, p-FDR ile Çizelge 4.12’de verilmiştir.

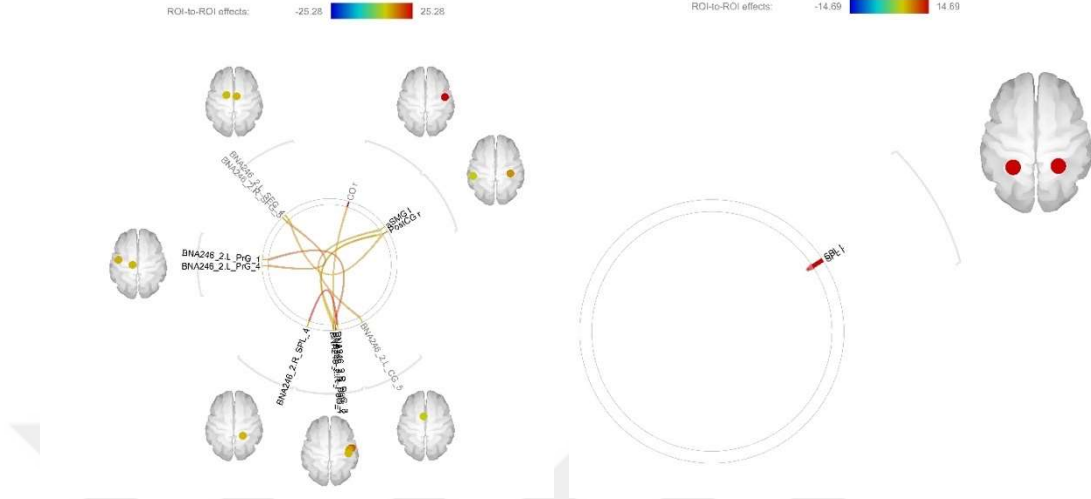
PostCG 4 bölüme, SPL 5 bölüme, PreCG ise 6 bölüme ayrılmış olup sağ ve sol olmak üzere ayrılan tüm yeni ROI’ler ile önceki analizlerde kullanılan tüm ROI’ler tohum bölgesi olarak seçilmiş ve bağlantı durumları incelenmiştir. Atlas bölgelerinin yeniden tohum olarak belirlenmesi ile BNA atlas alanları ve standart atlasın oluşturabileceği bağlantıların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



**Çizelge 4.12.** Yüz lezyon grubuna uygulanan sağ el, sol el, sağ yüz ve sol, yüz uyaranlarının BNA Atlas ROI'leri ile hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçları

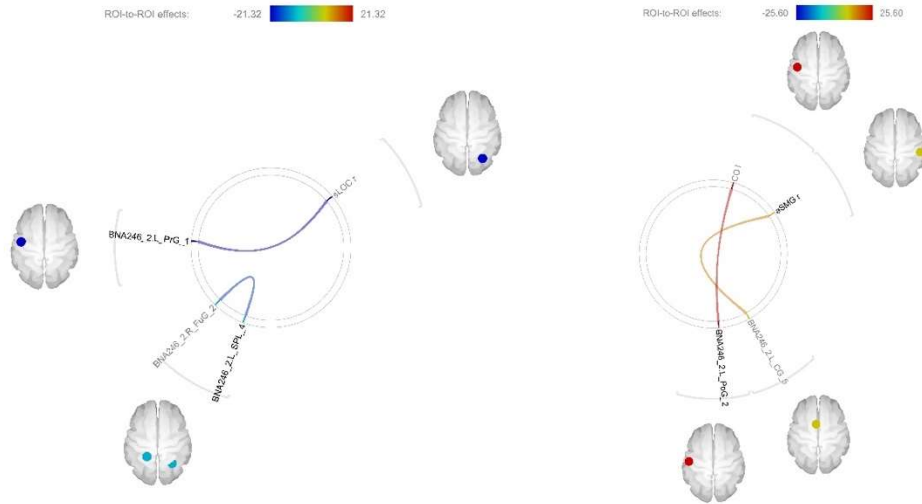
| Uyaran  | Bağlantılı ROI'ler                     | T(4)   | p-unc  | p-FDR  |
|---------|----------------------------------------|--------|--------|--------|
| Sağ El  | PostCG R 2 $\leftrightarrow$ CO R      | 13.74  | 0.0002 | 0.0411 |
|         | PostCG R 2 $\leftrightarrow$ PostCG R  | 12.75  | 0.0002 | 0.0411 |
|         | PostCG R $\leftrightarrow$ SFG L 4     | 13.74  | 0.0002 | 0.0411 |
|         | PostCG R $\leftrightarrow$ PostCG R 1  | 11.02  | 0.0004 | 0.0484 |
|         | PostCG R 3 $\leftrightarrow$ SPL R 4   | 25.28  | 0.0000 | 0.0055 |
|         | aSMG L $\leftrightarrow$ CG L 5        | 14.88  | 0.0001 | 0.0448 |
|         | PreCG L 4 $\leftrightarrow$ SFG R 5    | 16.70  | 0.0001 | 0.0284 |
|         | PreCG R 1 $\leftrightarrow$ PostCG R 1 | 19.83  | 0.0000 | 0.0144 |
| Sol El  | SPL L $\leftrightarrow$ SPL R          | 14.69  | 0.0001 | 0.0471 |
| Sağ Yüz | SPL L 4 $\leftrightarrow$ FUG R 2*     | -14.70 | 0.0001 | 0.0242 |
|         | PreCG L 1 $\leftrightarrow$ sLOC R*    | -21.32 | 0.0000 | 0.0108 |
| Sol Yüz | aSMG R $\leftrightarrow$ CG L 5        | 15.03  | 0.0001 | 0.0430 |
|         | PostCG L 2 $\leftrightarrow$ CG L 5    | 25.60  | 0.0000 | 0.0052 |

Yüz lezyon grubunun el bölgesi için BNA Atlas ROI'leri ile hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçlarına ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) sağ el ve sol el için sırasıyla Şekil 4.24'te verilmiştir.



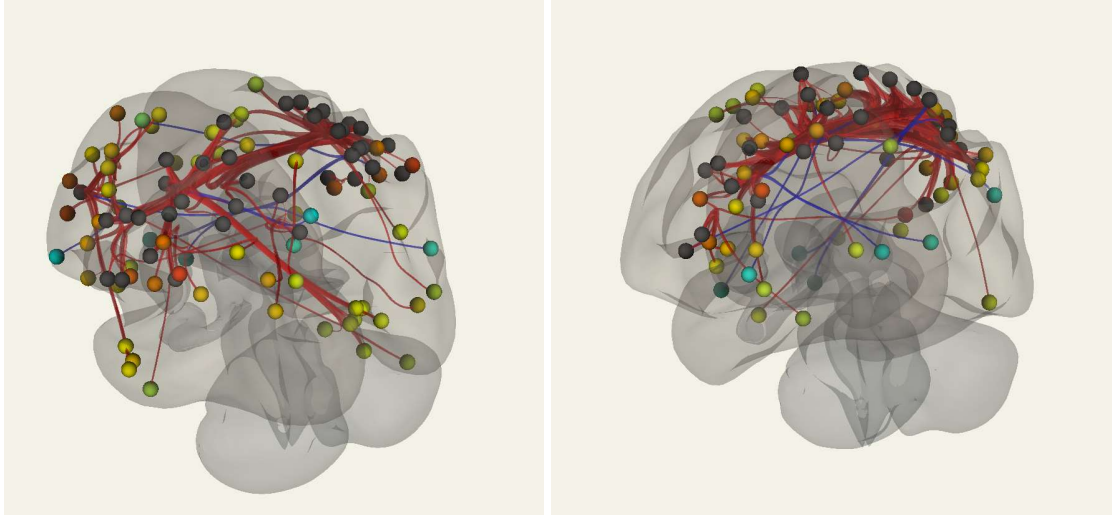
**Şekil 4.24.** Sağ el ve sol el için yüz lezyon grubunun BNA'lı konnektom haritası

Yüz lezyon grubunun yüz bölgesi için BNA Atlas ROI'leri ile hesaplanan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçüm sonuçlarına ait bağlantı yollarını gösteren diyagram (konnektom haritası) sağ yüz ve sol yüz için sırasıyla Şekil 4.25'te verilmiştir.



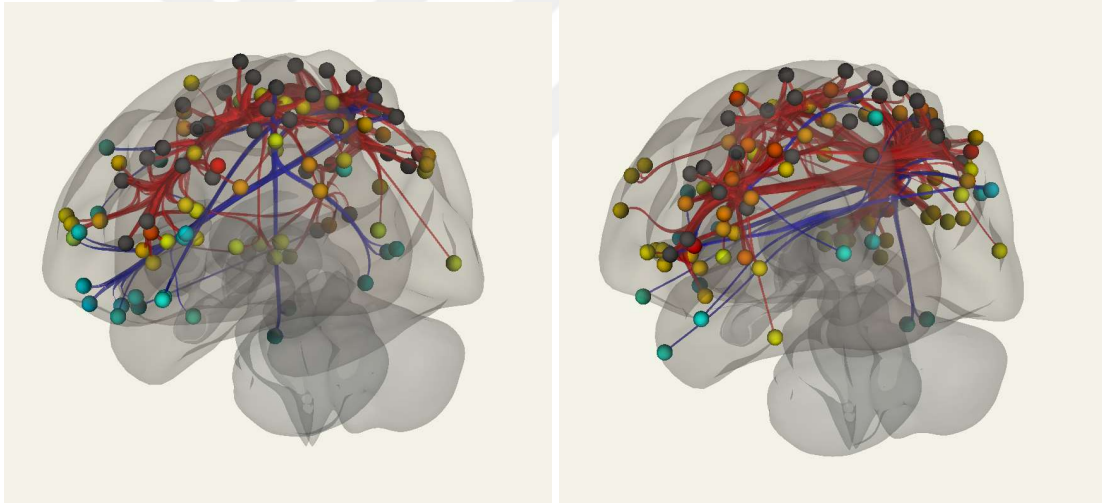
**Şekil 4.25.** Sağ yüz ve sol yüz için yüz lezyon grubunun BNA'lı konnektom haritası

Kontrol grubuna ait hem tohumdan voksele hemde atlas ile yapılan ROI'den ROI'ye analiz sonuçları yoğun bağlantılar oluşturmıştır. Parçalanmış tohum alanları ile yapılan analizde ise alanların bölünmesi sebebiyle daha karmaşık ve yoğun bağlantılar oluşmuştur. Kontrol grubuna ait BNA atlas ile ROI'den ROI'ye yapılan analiz görselleri sağ el ve sol el için sırasıyla Şekil 4.26'da verilmiştir.



**Şekil 4.26.** Sağ el ve sol el için kontrol grubunun BNA'lı ROI'den ROI'ye bağlantı modeli

Kontrol grubuna ait BNA atlas ile ROI'den ROI'ye yapılan analiz görselleri sağ yüz ve sol yüz için sırasıyla Şekil 4.27'de verilmiştir.



**Şekil 4.27.** Sağ yüz ve sol yüz için kontrol grubunun BNA'lı ROI'den ROI'ye bağlantı modeli

Yüz lezyon grubu için yapılan tohumdan voksele bağlantı hesaplamalarında kontrol grubuna göre düşük bağlantılar olsa da yine de korelasyon gösteren vokseller hakkında sonuçlar elde edilmiştir. Aynı grup, aynı analiz ve aynı tohum bölgeleri için yapılan ROI'den ROI'ye bağlantı ölçümlerinde ise vokselle yoğunluğu az olan bölgelerin ortalama BOLD sinyalini negatif yönde değiştirmesi sebebiyle bağlantı yok sonucuna ulaşılmıştır. Bunun üzerine bağlantı bölgeleri için daha küçük sınırlar çizilen BNA Atlas ile ROI'den ROI'ye ölçümler tekrarlanmıştır. Bu kez hiç bağlantı yok olduğu düşünülen grubun hem önceki tohumlar hemde ayrılan ROI'ler ile arasında bağlantı oluşmuş, kontrol grubunda zaten oluşan bağlantılar parçalanan bölgeler ile daha fazla yoğunlaşmıştır.

## 5. SONUÇLAR

Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz bölgelerinin uyarılmasıyla alınan fMRG kayıtları üzerinden tohumdan voksele ve ROI'den ROI'ye bağlantı analizi blok tasarıma uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tohum bazı bağlantı analiz yöntemlerinin hipoteze dayalı model tabanlı yöntemler olması tohum seçimi için kapsamlı literatür bilgisi ve çalışma deneyimi gerektirmektedir. Çünkü seçilen tohum bölgesi analizin seyrini değiştirmektedir. Tez kapsamında detaylı literatür taramasının yanında bölgelerin tek tek analizi gerçekleştirilmiş ve PostCG, PreCG, SMG, SPL alanlarının tümü yapılan deneysel çalışma sonucunda duyuşal uyarılar ile bağlantı gösterebileceği bulgular ile kanıtlanmıştır. Sonuç olarak seçilen tohum bölgelerinin el ve yüze uygulanan duyuşal uyarılar ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Uyarı ve bağlantı ilişkisinin sağ ve sol bölgeler açısından değerlendirebilmesi için uyarıların sağ ve sol bilgisi dikkate alınmadan tüm tohumların sağ ve sol bölgeleri birlikte seçilmiştir. Tüm analizler kontrol ve yüz lezyon grubu arasında karşılaştırma yapılabilmesi için aynı koşullarda gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu ile yapılan ikinci seviye analiz sonucunda uyarılara bağlı olarak oluşturulan bağlantı haritaları diğer çalışma ve gruplar için referans niteliği taşımaktadır.

Kontrol grubu tohumdan voksele analiz sonuçlarında tüm bölgeler için en yüksek vokal sayısı ile bağlantı gösteren bölge PostCG'dir. Geçmiş araştırmalarından da ulaşıldığı üzere bu bölge duyuşal girdinin ana alanı olarak temsil edilmektedir. Bu bilgiyi ise bağlantılı çıkan voksellerin büyük çoğunluğunun bu bölgede bulunması desteklemektedir. Bunun yanında en yüksek vokal sayısına sahip olmasına rağmen vokseller PostCG alanının yaklaşık olarak %17 ile %20'sini kapsamaktadır. En yüksek vokal sayısına sahip olmasına rağmen vokal yüzdesinin el ve yüz uyarıları için yaklaşık ve belirli bir oranda oluşması literatür taramasındaki birincil somatosensöriyel korteksin vücut temsillerine göre haritalandırılmış olması hakkında yapılan çalışmaları desteklemektedir. Birincil somatosensöriyel korteks üzerinde Pennifield'in oluşturduğu vücut temsil haritası ve geçmişten günümüze yapılan çalışmalar da bu doğrultudadır. Birincil duyuşal alanda tüm bölgelere ayrılan alanlar olduğu el ve yüz bölgelerinin ise konum olarak birbirine yakın, boyut olarak ise yaklaşık olduğu bilinmektedir. Elde edilen bulgulardan tüm uyarılar için bu sayıların yaklaşık oluşması geçmiş çalışma ve bilgileri destekler niteliktedir. Aynı zamanda en yüksek bağlantılı vokal sayısının tüm duyuşal uyarılar için PostCG alanında oluşması aktivasyon analizi yapılmış olsaydı tahmini oluşacak sonucu vermektedir ve bu bulgu literatürde yapılan aktivasyon analiz sonuçlarını desteklemektedir. Tez kapsamında yapılan bağlantı analiz sonuçları, duyuşal uyarıların duyuşal girdinin ana alanı olan PostCG bölgesi dışındaki bölgeler ile de koordineli çalıştığını, bağlantı kurduğunu göstermiştir. Bu yönü ile yapılan çalışma diğer aktivasyon çalışmalarından ayrılmaktadır. Özellikle dokunsal uyarılardan gelen bilgileri yorumlaması ile tanımlanan aSMG bölgesi ile olan bağlantı ilişkisi faydalı bir sonuç oluşturmuştur. Diğer pSMG bölgeleri de yüksek derecede bağlantı göstermiştir. Genellikle el bölgesinden girdi alan ve uzamsal yönelim ile ilişkilendirilen SPL bölgesi el uyarılarında gösterdiği yüksek bağlantının yüz bölgesi uyarıları ile yapılan tohumdan voksele analizlerde de ortaya çıkması el ve yüz bölgelerinin beyindeki temsil alanlarının birbirine olan yakınlığı ile ilişkilendirilmektedir. Bu konu hakkında birincil somatosensöriyel alanda yapılan geçmiş çalışmalarda elde edilen bulgular ile el ve yüz bölgesine ait temsil bölgelerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı tamamen ayırt



edilemediği, keskin sınırlar çizilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu doğrultuda sadece el bölgesinde olmalı diye düşünülen SPL bölgesinin yüz uyararı karşısında da bağlantı oluşturması PostCG alanının bir bölümü ile sınır olan SPL bölgesinde de vücut temsillerinin oluşabileceğini ya da PostCG bölgesinde yüzü temsil eden bölge ile SPL alanının komşu olabileceğini düşündürmüştür. SPL alanı ile sadece el bölgesi uyarılarının ilişkili olması beklenirken yüz bölgesi uyarılarından özellikle sağ yüz uyarısında güçlü bağlantı oluşturan bölge olması el ve yüz alanlarının birbirine çok yakın olduğu, beyin bölgeleri arasında kesin ayrımlar yapılamayacağı, beynin dinamik bir yapıda olduğu bilgilerini doğrular niteliktedir.

Uyarıların sağ ve sol bölge açısından incelenmesi sonucunda ise hem el hem de yüz bölgesi için sol bölge uyarılarına bağlı oluşan bağlantılar çoğunlukla sol hemisferde oluşurken, sol bölge uyarıları için oluşan bağlantılar iki hemisfere dağılmıştır. Literatürde beynin sağ ve sol tarafı ile vücudun sağ ve sol tarafında çapraz bağlantının olduğu bilgileri mevcuttur. Bu yüzden duysal uyarı temsillerinin karşı hemisferde oluşması beklenmektedir ve sağ bölge uyarılarında bu durum gerçekleşmiştir. Fakat insanların gelişimi ve toplumsal alışkanlıkları sonucunda oluşan sağ el baskınlığı sebebiyle sol bölge uyarılarında aynı durumun gerçekleşmediği, sol bölge uyarılarının iki hemisfere de ortaklaşa dağıldığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu bilgiler ışığında yapılan bağlantı analizi sonuçlarında da sol bölge uyarılarında bağlantı gösteren voksel konumlarının iki hemisferde de olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Ayrıca sağ bölge uyarılarının bağlantılı olduğu vokseller çok sayıda küme oluştururken, sol bölge uyarıları boyut olarak büyük ve az sayıda küme oluşturmuştur.

Tohumdan voksele yapılan analiz sonuçları, ROI'den ROI'ye yapılan analiz sonuçlarını destekler niteliktedir. Fakat tohum bölgesine ait ortalama sinyal ile voksellere ait BOLD sinyallerin yerine ROI'ler içerisindeki voksellerin ortalama BOLD sinyallerinin korelasyonunun incelenmesi bölge büyüklüğünün bağlantıyı etkileyen bir faktör olduğu sonucunu getirmiştir. Örneğin ROI olarak belirlenen PostCG bölgesi içerisinde vücut temsillerinin bulunduğu büyük bir alandır. El ve yüz duysal uyarıları için bağlantılı voksel sayısı en yüksek olmasına rağmen alan büyüklüğü karşısında bağlantılı voksel sayısı alanın yaklaşık %17-20'sini oluşturmaktadır. Bunun anlamı bölgede bağlantı kurulan voksellerden daha çok bağlantı kurmayan vokseller bulunmaktadır. PostCG bir bütün olarak düşünüldüğünde ise ortalama BOLD sinyali bağlantı kurulmayan voksellere ait sinyallere daha fazla benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla ROI'den ROI'ye analiz sonuçlarında beklenen bağlantı gücü elde edilememiştir. ROI'den ROI'ye analiz sonuçlarında tüm uyarılar için PreCG bağlantısı oluşmuştur. Sağlıklı grup ile yapılan analiz sonuçları sağ el, sol el, sağ yüz ve sol yüz bölgelerine uygulanan duysal uyarıların beyinde oluşturduğu bağlantı modelleri açısından gelecek çalışmalar ve bu çalışma için yüz lezyon grubunun karşılaştırabileceği bir referans oluşturmıştır. Bu sonuçlar dışında özellikle tohumdan voksele analizde görülen farklı bölgelerin bağlantı oluşturması birçok insanda görülen bir bölge uyarıldığında uzak bir noktada aynı anda noktasal bir his uyandıran "Mitempfingung" sebebiyle oluştuğunu düşündürmüştür. Daha düşük bağlantı sonuçları ise yanlış pozitif şansının varlığını işaret etmiştir.

Aynı koşullarda tekrarlanan yüz lezyon grubu analiz sonuçları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise lezyon grubun için tohumdan voksele bağlantı ölçümlerinde ilişki kurulan voksel sayısı kontrol grubu ölçümlerine göre oldukça azaldığı sonucuna

ulaşılmıştır. Özellikle vücut temsili içeren duyuşal uyarın merkezi olan PostCG alanı kontrol grubunda yüksek voksel sayısı ile bağlantı gösterirken lezyon grubunda bu sayı çok fazla azalmıştır. Diğer bölgelerde de aynı durum söz konusu olmuştur fakat PostCG bölgesinin etkilenme derecesi diğer bölgelere göre daha yüksektir. Tohumdan voksele sonuçlarda oluşan küme boyutu ve sayısı lezyon grubunda düşmüştür.

Yüz lezyon grubu için voksel sayılarının azalması ROI'den ROI'ye yapılan analizde bağlantı oluşmamasına sebep olmuştur. ROI'den ROI'ye yapılan analizlerde kontrol grubunda oluşan bağlantılar aynı bölgeler için yüz lezyon grubunda özellikle yüz uyarınları için oluşmamıştır. Bu sonuçlar lezyon grubunun duyuşal uyarınları algılayamadığı anlamına gelmemektedir. Çünkü voksel sayısı azalmış olsa dahi tohumdan voksele sonuçlarda bağlantılı voksellerin oluşması bağlantı varlığını işaret etmektedir. ROI bölgelerinin daha küçük sınırlarla oluşturulduğu farklı bir atlas ile analiz tekrarlanmış ve oluşan bağlantılar değerlendirilmiştir. Bu yorum analiz başında mevcut atlas ve network bölgelerinden hangisinin kullanılması gerektiği ile ilgili yapılan deneyde daha küçük alanların BOLD sinyalinin negatif yönde değişmemesi sebebiyle daha doğru sonuçlar oluşturacağı bulgusu ile yapılmıştır. Çalışmaya önemli bir yenilik katan ve araştırmayı detaylandıran yeni atlas ile bağlantı analizi tekrarlanmıştır. Mevcut atlas bölgeleri ile yapılan analizler sonucunda hiç bağlantı oluşmamasına karşın yeni yaklaşım getiren atlas ile yapılan analiz sonucunda bağlantıların oluşması bölge büyüklüğü sebebiyle oluşmayan bağlantı yorumunu desteklemiştir. Mevcut beyin atlaslarının belirli yapıları kapsamaması, özel yapıları parselasyonları olmaması fonksiyonel olarak önemli bağlantı bilgilerini elde etmek için zayıf kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Atlas bölgeleri ile yapılan analizde hiç bağlantı oluşturmayan lezyon grubu BNA atlas ile yapılan analiz sonucunda hem önceki tohumlar hem de ayrılan ROI'ler arasında bağlantı oluşturmuş, kontrol grubunda ise var olan bağlantıların boyutu azalan bölgeler ile daha fazla yoğunlaşmıştır.

Sonuç olarak bağlantı haritaları açısından kontrol grubu ve yüz lezyon grubu arasında değişen sonuçların varlığı kortikal reorganizasyonun varlığını işaret etmektedir. Potansiyel yüz nakil adayları olan yüz lezyon hastalarının bağlantı analiz sonuçlarında bazı bağlantıların oluşmadığı, değiştiği ya da yoğunluk ve gücünün azalması gibi tespit edilen önemli farklılıklar yaralanmadan itibaren oluşan kortikal plastisite için önemli bulgular oluşturmuştur. Elde edilen bulguların potansiyel nakil adayları olan yüz lezyon hastalarının nakil sürecine, nakil öncesi rehabilitasyon sürecine destek olacağı düşünülmektedir. Lezyon grubunda nakil sonrası yapılan bağlantı analizi ve bu çalışma karşılaştırıldığında ise duyuşal uyarınlarla bağlı beyinde oluşan kortikal plastisitenin ve bağlantı ölçümleri çift yönlü değerlendirilerek anlamlandırılabilir.

Daha detaylı analiz yapabilmek için ROI'den ROI'ye analiz yeni bir yaklaşım olarak kullanılan BNA atlas ile sınırlandırılmıştır fakat gelecek çalışmalarda bölgelerin kontrol grubunda oluşan kümeler ve literatür bilgisi kullanılarak daha özel yapılarla oluşturulması, analizin ortalama BOLD sinyal kullanılmadan tüm voksellerin ölçülen BOLD sinyalleri arasında gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca lezyon grubuna ait katılımcı sayısı bu çalışmanın eksiklerindendir. Bu konudaki eksiklikler ve çözümler göz önüne alınarak çalışmalar devam etmektedir.

Yapılan çalışmanın bu konuda yapılacak gelecek araştırmalara referans oluşturmasını, ışık tutmasını, faydalı olması beklenmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Adrian, E D. 1941. J. Physiol *AFFERENT DISCHARGES TO THE CEREBRAL CORTEX FROM PERIPHERAL SENSE ORGANS*.
- Aglioti, S., A. Bonazzi, and F. Cortese. 1994. "Phantom Lower Limb as a Perceptual Marker of Neural Plasticity in the Mature Human Brain." *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 255(1344): 273–78. <https://europepmc.org/article/med/8022843> (May 9, 2021).
- Aizenstein, Howard J et al. 2009. "Altered Functioning of the Executive Control Circuit in Late-Life Depression: Episodic and Persistent Phenomena." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 17(1): 30–42.
- Almeida, Mainda Q.S.A. et al. 2019. "Functional Connectivity Analysis After SCI—A FMRI Study." In *IFMBE Proceedings*, Springer, 589–96. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-2517-5\\_89](https://doi.org/10.1007/978-981-13-2517-5_89) (May 18, 2021).
- Amaro, Edson, and Gareth J. Barker. 2006. "Study Design in FMRI: Basic Principles." In *Brain and Cognition*, Brain Cogn, 220–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16427175/> (June 5, 2021).
- And, Siology, Pathology ' By, and David Ferrier. *EXPERIMENTAL RESEARCHES IN CEREBRAL PIY*.
- Andoh, J. et al. 2017. "Neural Correlates of Evoked Phantom Limb Sensations." *Biological Psychology* 126: 89–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445695/> (May 9, 2021).
- Azevedo, Frederico A.C. et al. 2009. "Equal Numbers of Neuronal and Nonneuronal Cells Make the Human Brain an Isometrically Scaled-up Primate Brain." *Journal of Comparative Neurology* 513(5): 532–41. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cne.21974> (May 18, 2021).
- Banker, Linnea, and Prasanna Tadi. 2019. StatPearls *Neuroanatomy, Precentral Gyrus*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334938> (May 9, 2021).
- Barret, Juan P. et al. 2011. "Full Face Transplant: The First Case Report." *Annals of Surgery* 254(2): 252–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772126/> (May 9, 2021).
- Bean, W. B. 1981. "A Curious Kind of Distant Referral from a Slightly Painful Stimulus to the Skin." *Perspectives in biology and medicine* 24(3): 440–46. <https://muse.jhu.edu/article/403590/summary> (May 18, 2021).
- Beaty, Roger E., Mathias Benedek, Scott Barry Kaufman, and Paul J. Silvia. 2015. "Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production." *Scientific Reports* 5: 1–14.
- Beckmann, Christian F, Marilena DeLuca, Joseph T Devlin, and Stephen M Smith. 2005. "Investigations into Resting-State Connectivity Using Independent Component Analysis." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360(1457): 1001–13.

- <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2005.1634>.
- Behzadi, Yashar, Khaled Restom, Joy Liao, and Thomas T. Liu. 2007. "A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based fMRI." *NeuroImage* 37(1): 90–101.
- Belichenko, P V, and I B Krasnov. 1991. "The Dendritic Spines of the Pyramidal Neurons in Layer V of the Rat Sensorimotor Cortex Following a 14-Day Space Flight." *Biulleten'eksperimental'noi biologii i meditsiny* 112(11): 541–42.
- Belliveau, J. W. et al. 1991. "Functional Mapping of the Human Visual Cortex by Magnetic Resonance Imaging." *Science* 254(5032): 716–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1948051/> (May 21, 2021).
- BİLLOR, Nedret, and Jessica GODWIN. 2015. "Variable Selection for Functional Logistic Regression in fMRI Data Analysis." *Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics* 7(1): 1–10. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-variable-selection-for-functional-logistic-regression-in-fmri-data-analysis-70698.html> (June 5, 2021).
- Biswal, B, F Z Yetkin, V M Haughton, and J S Hyde. 2012. "F1000Prime Recommendation of: Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* (November). <http://f1000.com/714597885>.
- Biswal, Bharat B. 2012. "Resting State fMRI: A Personal History." *NeuroImage* 62(2): 938–44.
- Biswal, Bharat B et al. 2010. "Toward Discovery Science of Human Brain Function." 107(10).
- Biswal, Bharat, F. Zerrin Yetkin, Victor M. Haughton, and James S. Hyde. 1995. "Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 34(4): 537–41. <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.1910340409>.
- Borsook, David et al. 1998. "Acute Plasticity in the Human Somatosensory Cortex Following Amputation." *NeuroReport* 9(6): 1013–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9601659/> (May 18, 2021).
- Boyle, Richard D et al. 2019. "Alterations of Functional Brain Connectivity After Long-Duration Spaceflight as Revealed by fMRI." [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org).
- Bruurmijn, Mark L.C.M. et al. 2017. "Preservation of Hand Movement Representation in the Sensorimotor Areas of Amputees." *Brain* 140(12): 3166–78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088322/> (May 20, 2021).
- Buckner, Randy L et al. 2009. "Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease." *Journal of Neuroscience* 29(6): 1860–73. <https://www.jneurosci.org/content/29/6/1860>.
- Buonomano, Dean V., and Michael M. Merzenich. 1998. "Cortical Plasticity: From Synapses to Maps." *Annual Review of Neuroscience* 21: 149–86. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.21.1.149> (May 20, 2021).

- Burrack, Anna, Daria Knoch, and Peter Brugger. 2006. "Mitempfindung in Synaesthetes: Co-Incidence or Meaningful Association?" *Cortex* 42(2): 151–54.
- Calford, M. 1991. "Neurobiology. Curious Cortical Change." *Nature* 352(6338): 759–60.
- Calhoun, V D, T Adali, G D Pearlson, and J J Pekar. 2001. "A Method for Making Group Inferences from Functional MRI Data Using Independent Component Analysis."
- Cassady, Kaitlin et al. 2020. "Neural Dedifferentiation across the Lifespan in the Motor and Somatosensory Systems." *Cerebral Cortex* 30(6): 3704–16. <https://academic.oup.com/cercor/article/30/6/3704/5732431> (May 18, 2021).
- Catani, Marco. 2017. "A Little Man of Some Importance." *Brain* 140(11): 3055–61. <https://academic.oup.com/brain/article/140/11/3055/4566636> (May 18, 2021).
- Chahine, L., and G. Kanazi. 2007. "Phantom Limb Syndrome: A Review." *undefined*.
- Chen, Albert, Jun Yao, Todd Kuiken, and Julius P.A. Dewald. 2013. "Cortical Motor Activity and Reorganization Following Upper-Limb Amputation and Subsequent Targeted Reinnervation." *NeuroImage: Clinical* 3: 498–506. [/pmc/articles/PMC3830062/](https://pmc/articles/PMC3830062/) (May 18, 2021).
- Chen, Tzu Ling et al. 2008. "Human Secondary Somatosensory Cortex Is Involved in the Processing of Somatosensory Rare Stimuli: An FMRI Study." *NeuroImage* 40(4): 1765–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329293>.
- Cheng, A S et al. 2001. "A Prospective Study of Early Tactile Stimulation after Digital Nerve Repair." *Clinical orthopaedics and related research* (384): 169–75.
- Cohen, Leonardo G., Stefania Bandinelli, Thomas W. Findley, and Mark Hallett. 1991. "Motor Reorganization after Upper Limb Amputation in Man: A Study with Focal Magnetic Stimulation." *Brain* 114(1): 615–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2004259/> (May 9, 2021).
- Cole, David M., Stephen M. Smith, and Christian F. Beckmann. 2010. "Advances and Pitfalls in the Analysis and Interpretation of Resting-State FMRI Data." *Frontiers in Systems Neuroscience* 4: 8. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) (May 18, 2021).
- Collignon, A et al. 1995. "AUTOMATED MULTI-MODALITY IMAGE REGISTRATION BASED ON INFORMATION THEORY."
- Coupé, P., J. V. Manjón, M. Robles, and D. L. Collins. 2012. "Adaptive Multiresolution Non-Local Means Filter for Three-Dimensional Magnetic Resonance Image Denoising." *IET Image Processing* 6(5): 558–68. <https://digital-library.theiet.org/content/journals/10.1049/iet-ipr.2011.0161> (June 5, 2021).
- Crawford, Cassandra S. 2013. "'You Don't Need a Body to Feel a Body': Phantom Limb Syndrome and Corporeal Transgression." *Sociology of Health and Illness* 35(3): 434–48. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-9566.2012.01498.x> (May 9, 2021).
- CUSHING, HARVEY. 1909. "A NOTE UPON THE FARADIC STIMULATION OF THE POSTCENTRAL GYRUS IN CONSCIOUS PATIENTS.1." *Brain* 32(1): 44–53. <https://doi.org/10.1093/brain/32.1.44>.
- Dale, Brian M., Mark A. Brown, and Richard C. Semelka. 2015. *MRI Basic Principles and Applications*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

<http://doi.wiley.com/10.1002/9781119013068>.

- Darian-Smith, C. 2008. "6.13 - Plasticity of Somatosensory Function during Learning, Disease and Injury." In *The Senses: A Comprehensive Reference*, eds. Richard H Masland et al. New York: Academic Press, 259–97. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012370880900356X>.
- Daşgin, Hacer, Ali Yaman, and Yılmaz Akdi. 2019. "PREPROCESSING STEPS IN FMRI : SMOOTHING." 61(2): 161–71.
- Dechent, Peter, and Jens Frahm. 2003. "Functional Somatotopy of Finger Representations in Human Primary Motor Cortex." *Human Brain Mapping* 18(4): 272–83.
- DeFelipe, Javier et al. 2002. "Spaceflight Induces Changes in the Synaptic Circuitry of the Postnatal Developing Neocortex." *Cerebral cortex* 12(8): 883–91.
- Demertzi, Athena et al. 2015. "Intrinsic Functional Connectivity Differentiates Minimally Conscious from Unresponsive Patients." *Brain* 138(9): 2619–31.
- Devauchelle, Bernard et al. 2006. "First Human Face Allograft: Early Report." *Lancet* 368(9531): 203–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844489/> (May 9, 2021).
- Deverduin, Jeremy et al. 2020. "Language Reorganization after Resection of Low-Grade Gliomas: An FMRI Task Based Connectivity Study." *Brain Imaging and Behavior* 14(5): 1779–91.
- Di, Xin et al. 2015. "Task-Related Functional Connectivity Dynamics in a Block-Designed Visual Experiment." *Frontiers in Human Neuroscience* 9(SEPTEMBER): 543. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) (May 21, 2021).
- Diers, Martin et al. 2010. "Mirrored, Imagined and Executed Movements Differentially Activate Sensorimotor Cortex in Amputees with and without Phantom Limb Pain." *PAIN®* 149(2): 296–304.
- Dijk, Koene R.A., Mert R. Sabuncu, and Randy L. Buckner. 2012. "The Influence of Head Motion on Intrinsic Functional Connectivity MRI." *NeuroImage* 59(1): 431–38.
- Donoghue, J. P., and J. N. Sanes. 1987. "Peripheral Nerve Injury in Developing Rats Reorganizes Representation Pattern in Motor Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84(4): 1123–26. <https://www.pnas.org/content/84/4/1123> (May 21, 2021).
- Dubernard, Jean Michel et al. 1999. "Human Hand Allograft: Report on First 6 Months." *Lancet* 353(9161): 1315–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10218530/> (May 9, 2021).
- Duffau, Hugues. 2016. "Brain Plasticity and Reorganization Before, During, and After Glioma Resection." In *Glioblastoma*, Elsevier, 225–36.
- Dyachkova, L N. 2007. "Ultrastructural Changes in Somatosensory Cortex of Albino Rats during Space Flight." *Biology Bulletin* 34(3): 307–9.
- Edelman, Robert R., and Steven Warach. 1993. "Magnetic Resonance Imaging." *New England Journal of Medicine* 328(11): 785–91. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199303183281109> (May 25, 2021).

- Eickhoff, S B, and V I Müller. 2015. "Functional Connectivity." In *Brain Mapping*, ed. Arthur W Toga. Waltham: Academic Press, 187–201. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970251002128>.
- Elbert, Thomas et al. 1994. "Extensive Reorganization of the Somatosensory Cortex in Adult Humans after Nervous System Injury." *NeuroReport* 5(18): 2593–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7696611/> (May 18, 2021).
- Evans, Philip R. 1976. "Referred Itch (Mitempfindungen)." *British Medical Journal* 2(6040): 839–41. [/pmc/articles/PMC1688972/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7696611/) (May 18, 2021).
- F, Maes et al. 1997. "Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information." *IEEE transactions on medical imaging* 16(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9101328/> (June 5, 2021).
- Fair, Damien A, Timothy T Brown, Steven E Petersen, and Bradley L Schlaggar. 2006. "A Comparison of Analysis of Variance and Correlation Methods for Investigating Cognitive Development With Functional Magnetic Resonance Imaging." *Developmental Neuropsychology* 30(1): 531–46. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=hdvn20>.
- Fan, Lingzhong et al. 2016. "The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture." *Cerebral Cortex* 26(8): 3508–26.
- Farnè, Alessandro et al. 2002. "Face or Hand, Not Both: Perceptual Correlates of Reafferentation in a Former Amputee." *Current Biology* 12(15): 1342–46. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982202010187>.
- Flor, H. et al. 1995. "Phantom-Limb Pain as a Perceptual Correlate of Cortical Reorganization Following Arm Amputation." *Nature* 375(6531): 482–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777055/> (May 18, 2021).
- Flor, Herta et al. 1998. "Cortical Reorganization and Phantom Phenomena in Congenital and Traumatic Upper-Extremity Amputees." *Experimental Brain Research* 119(2): 205–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535570/> (May 18, 2021).
- Flor, Herta et al. 2003. "Cortical Reorganisation and Chronic Pain: Implications for Rehabilitation." *Journal of Rehabilitation Medicine* 35(41): 66–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817660/> (May 18, 2021).
- Flor, Herta, Lone Nikolajsen, and Troels Staehelin Jensen. 2006. "Phantom Limb Pain: A Case of Maladaptive CNS Plasticity?" *Nature Reviews Neuroscience* 7(11): 873–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053811/> (May 9, 2021).
- Florence, S. L., and J. H. Kaas. 1995. "Large-Scale Reorganization at Multiple Levels of the Somatosensory Pathway Follows Therapeutic Amputation of the Hand in Monkeys." *Journal of Neuroscience* 15(12): 8083–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8613744/> (May 18, 2021).
- Foell, J, R Bekrater-Bodmann, M Diers, and H Flor. 2014. "Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: Brain Changes and the Role of Body Representation." *European journal of pain* 18(5): 729–39.
- Ford, James et al. 2003. "Patient Classification of FMRI Activation Maps." In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003*, eds. Randy E Ellis and Terry M Peters. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 58–65.

- Fox, Michael D., and Marcus E. Raichle. 2007. "Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging." *Nature Reviews Neuroscience* 8(9): 700–711. <https://www.nature.com/articles/nrn2201> (June 5, 2021).
- Fox, Michael D et al. 2005. 5 PNAS July *The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks*. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504136102](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504136102).
- Fox, Michael D, Abraham Z Snyder, Jeffrey M Zacks, and Marcus E Raichle. 2006. "Coherent Spontaneous Activity Accounts for Trial-to-Trial Variability in Human Evoked Brain Responses." *Nature neuroscience* 9(1): 23–25.
- Frey, Scott H. et al. 2008a. "Chronically Deafferented Sensory Cortex Recovers a Grossly Typical Organization after Allogenic Hand Transplantation." *Current Biology* 18(19): 1530–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848443/> (May 18, 2021).
- Frey, Scott H et al. 2008b. "Chronically Deafferented Sensory Cortex Recovers a Grossly Typical Organization after Allogenic Hand Transplantation." *Current biology : CB* 18(19): 1530–34.
- Frigeri, Thomas, Eliseu Paglioli, Evandro De, and Albert L. Rhoton. 2015. "Microsurgical Anatomy of the Central Lobe." *Journal of Neurosurgery* 122(3): 483–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555079/> (May 9, 2021).
- Friston, K.J. et al. 1995. "Analysis of FMRI Time-Series Revisited." *NeuroImage* 2(1): 45–53. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811985710075>.
- Friston, K J et al. 1997. "Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging." *NeuroImage* 6(3): 218–29.
- Friston, K J, C D Frith, P F Liddle, and R S J Frackowiak. 1993. 13 *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets*.
- Friston, Karl J. 1994. "Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis." *Human Brain Mapping* 2(1–2): 56–78. <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.460020107>.
- Friston, Karl J. 2011. "Functional and Effective Connectivity: A Review." *Brain Connectivity* 1(1): 13–36. <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/brain.2011.0008>.
- Friston, Karl J et al. *Movement-Related Effects in FMRI Time-Series*.
- Friston, Karl J, and Christian Büchel. 2006. "Functional Connectivity: Eigenimages and Multivariate Analyses." *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*: 492–507.
- Friston, Karl, James Kilner, and Lee Harrison. 2006. "A Free Energy Principle for the Brain." *Journal of Physiology Paris* 100(1–3): 70–87.
- Gangarosa, Raymond E. et al. 1987. "Operational Safety Issues in MRI." *Magnetic Resonance Imaging* 5(4): 287–92. <https://europepmc.org/article/MED/3657401> (May 25, 2021).
- Giraux, Pascal, Angela Sirigu, Fabien Schneider, and Jean Michel Dubernard. 2001. "Cortical Reorganization in Motor Cortex after Graft of Both Hands." *Nature*



- Neuroscience* 4(7): 691–92. [https://www.nature.com/articles/nn0701\\_691](https://www.nature.com/articles/nn0701_691) (May 18, 2021).
- Gitelman, Darren R, William D Penny, John Ashburner, and Karl J Friston. 2003. “Modeling Regional and Psychophysiological Interactions in FMRI: The Importance of Hemodynamic Deconvolution.” *NeuroImage* 19(1): 200–207. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903000582>.
- Greicius, Michael D et al. 2003. “Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis.” [www.pnas.org](http://www.pnas.org).
- Guðnason, Valur et al. 2016. “The Use of High-Density EEG to Map out Cortical Motor Activity and Reorganization Following Lower-Limb Amputation.”
- Gut, Malgorzata et al. 2007. “Brain Correlates of Right-Handedness.” *Acta neurobiologiae experimentalis* 67(1): 43–51.
- Halligan, Peter W. et al. 1993. “Thumb in Cheek? Sensory Reorganization and Perceptual Plasticity after Limb Amputation.” *NeuroReport* 4(3): 233–36.
- Halligan, Peter W., John C. Marshall, and Derick T. Wade. 1994. “Sensory Disorganization and Perceptual Plasticity after Limb Amputation: A Follow-up Study.” *NeuroReport* 5(11): 1341–45. /record/1995-02320-001 (May 20, 2021).
- Hampson, Michelle et al. 2002. “Detection of Functional Connectivity Using Temporal Correlations in MR Images.”
- Harding-Forrester, Samuel, and Daniel E. Feldman. 2018. 151 Handbook of Clinical Neurology *Somatosensory Maps*. 1st ed. Elsevier B.V. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00004-8>.
- Harı, Emre et al. 2020a. “MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEMELLİ FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK YÖNTEMLERİ.” *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 83(1).
- Hart, Michael G, Stephen J Price, and John Suckling. 2016. “Functional Connectivity Networks for Preoperative Brain Mapping in Neurosurgery.” *Journal of Neurosurgery JNS* 126(6): 1941–50. <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/126/6/article-p1941.xml>.
- Hayasaka, Satoru, and Paul J. Laurienti. 2010. “Comparison of Characteristics between Region-and Voxel-Based Network Analyses in Resting-State FMRI Data.” *NeuroImage* 50(2): 499–508. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811909013408>.
- Henderson, W. R., and G. E. Smyth. 1948. “PHANTOM LIMBS.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 11(2): 88–112. <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.11.2.88>.
- Henson, RNA, C Buechel, O Josephs, and KJ Friston. 1999. “The Slice-Timing Problem in Event-Related FMRI.” *NeuroImage*, 9 125-. (1999) .
- Hiroyasu, Tomoyuki, Yuuki Kohri, and Satoru Hiwa. 2018. “Sparse Feature Selection Method by Pareto-Front Exploration - Extraction of Functional Brain Network and ROI for FMRI Data.” In *2017 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence, SSCI 2017 - Proceedings*, Institute of Electrical and Electronics

- Engineers Inc., 1–8.
- HIWA, Satoru, Yuuki KOHRI, Keisuke HACHISUKA, and Tomoyuki HIROYASU. 2016. “Region-of-Interest Extraction of FMRI Data Using Genetic Algorithms.” In *2016 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI)*, , 1–7.
- Hoffman. “FACIAL\_PHANTOM\_PHENOMENON.2.Pdf.”
- Horwitz, Barry. 2003. “The Elusive Concept of Brain Connectivity.” *NeuroImage* 19(2): 466–70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903001125>.
- HUBEL, D H, and T N WIESEL. 1964. “EFFECTS OF MONOCULAR DEPRIVATION IN KITTENS.” *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 248: 492–97.
- Hunter, Judith P., Joel Katz, and Karen D. Davis. 2005. “Dissociation of Phantom Limb Phenomena from Stump Tactile Spatial Acuity and Sensory Thresholds.” *Brain* 128(2): 308–20.
- Jackson, J. Hughlings. 1873. “ON THE ANATOMICAL & PHYSIOLOGICAL LOCALISATION OF MOVEMENTS IN THE BRAIN.” *The Lancet* 101(2581): 232–35.
- Jackson, J Hughlings. 1868. “Notes on the Physiology and Pathology of the Nervous System.” *Med Times Gaz* 2: 696.
- Jenkins, William M et al. 1990. “Functional Reorganization of Primary Somatosensory Cortex in Adult Owl Monkeys after Behaviorally Controlled Tactile Stimulation.” *Journal of neurophysiology*.
- Jones, E. G., and D. P. Friedman. 1982. “Projection Pattern of Functional Components of Thalamic Ventrobasal Complex on Monkey Somatosensory Cortex.” *Journal of Neurophysiology* 48(2): 521–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7119861/> (May 20, 2021).
- Kaas, J. et al. 1979. “Multiple Representations of the Body within the Primary Somatosensory Cortex of Primates.” *Science* 204(4392): 521–23. <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.107591>.
- Kaas, Jon H et al. 1990. “Reorganization of Retinotopic Cortical Maps in Adult Mammals after Lesions of the Retina.” *Science* 248(4952): 229–31.
- Kaas, Jon H et al. 1991. “Plasticity of Sensory and Motor Maps in Adult Mammals.” *Annual review of neuroscience* 14(1): 137–67.
- Kalinosky, Benjamin T. et al. 2019. “Tasked-Based Functional Brain Connectivity in Multisensory Control of Wrist Movement after Stroke.” *Frontiers in Neurology* 10(JUN): 609. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) (May 22, 2021).
- Kandel, Eric R et al. 2000. *4 Principles of Neural Science*. McGraw-hill New York.
- Karl, Anke et al. 2001a. “Reorganization of Motor and Somatosensory Cortex in Upper Extremity Amputees with Phantom Limb Pain.” *Journal of Neuroscience* 21(10): 3609–18.
- Knecht, S., and E. B. Ringelstein. 1999. “Neuronale Plastizitat Am Beispiel Des Somatosensorischen Systems.” *Nervenarzt* 70(10): 889–98.

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s001150050592> (May 9, 2021).
- Knecht, Stefan et al. 1998. "Plasticity of Plasticity? Changes in the Pattern of Perceptual Correlates of Reorganization after Amputation." *Brain: a journal of neurology* 121(4): 717–24.
- Kontos, Despina et al. 2004. "Extraction of Discriminative Functional MRI Activation Patterns and an Application to Alzheimer's Disease." In *Lecture Notes in Computer Science*, Springer Verlag, 727–35. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-30136-3\\_89](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-30136-3_89) (May 21, 2021).
- Kooijman, Carolien M et al. 2000. "Phantom Pain and Phantom Sensations in Upper Limb Amputees: An Epidemiological Study." *Pain* 87(1): 33–41.
- Koshino, Hideya et al. 2005. "Functional Connectivity in an fMRI Working Memory Task in High-Functioning Autism." *NeuroImage* 24(3): 810–21.
- Krubitzer, Leah, Kelly J. Huffman, Elizabeth Disbrow, and Gregg Recanzone. 2004. "Organization of Area 3a in Macaque Monkeys: Contributions to the Cortical Phenotype." *The Journal of Comparative Neurology* 471(1): 97–111. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.20025>.
- Krüger, Gunnar, and Gary H Glover. 2001. "Physiological Noise in Oxygenation-Sensitive Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 46(4): 631–37. <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.1240>.
- Kwong, K. K. et al. 1992. "Dynamic Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Activity during Primary Sensory Stimulation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(12): 5675–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1608978/> (May 21, 2021).
- Lang, E W et al. 2012. "Brain Connectivity Analysis: A Short Survey" ed. Mark Greenlee. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2012: 412512. <https://doi.org/10.1155/2012/412512>.
- Lee, Lucy, Lee M Harrison, and Andrea Mechelli. 2003. "A Report of the Functional Connectivity Workshop, Dusseldorf 2002." *NeuroImage* 19(2): 457–65. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903000624>.
- Lee, Lucy, Lee M Harrison, and Andrea Mechelli. 2009. "Network: Computation in Neural Systems The Functional Brain Connectivity Workshop: Report and Commentary The Functional Brain Connectivity Workshop: Report and Commentary." <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=inet20>.
- Lemon, Roger N. 2008. "Descending Pathways in Motor Control." *Annual Review of Neuroscience* 31: 195–218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18558853/> (May 9, 2021).
- Leyton, A. S. F., and C. S. Sherrington. 1917. "OBSERVATIONS ON THE EXCITABLE CORTEX OF THE CHIMPANZEE, ORANG-UTAN, AND GORILLA." *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 11(2): 135–222. <http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.1917.sp000240>.
- Li, Kaiming et al. 2009. "Review of Methods for Functional Brain Connectivity Detection Using fMRI." *Computerized Medical Imaging and Graphics* 33(2): 131–39.

- Li, Xingfeng. 2014. 9789400773028 Functional Magnetic Resonance Imaging Processing *Functional Magnetic Resonance Imaging Processing*. Springer Netherlands.
- Li, Xingfeng, Damien Coyle, Liam Maguire, and T. Martin McGinnity. 2014. "Statistical Methods for fMRI Activation and Effective Connectivity Studies." In *Springer Handbook of Bio-/Neuroinformatics*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 647–72. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30574-0\\_38](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30574-0_38).
- Lieberman, Matthew D., and William A. Cunningham. 2009. "Type I and Type II Error Concerns in fMRI Research: Re-Balancing the Scale." *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 4(4): 423–28. <https://academic.oup.com/scan/article/4/4/423/1670802>.
- de Lima-Pardini, Andrea C et al. 2020. "Brain Networks Associated with Anticipatory Postural Adjustments in Parkinson's Disease Patients with Freezing of Gait." *NeuroImage: Clinical* 28: 102461. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158220302989>.
- Liu, Chia-Shang J. et al. 2006. "Spatial and Temporal Characteristics of Physiological Noise in fMRI at 3T." *Academic Radiology* 13(3): 313–23. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633205009165>.
- Liu, Thomas T., Lawrence R. Frank, Eric C. Wong, and Richard B. Buxton. 2001. "Detection Power, Estimation Efficiency, and Predictability in Event-Related fMRI." *NeuroImage* 13(4): 759–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11305903/> (June 5, 2021).
- Lorimer Moseley, G, and P Brugger. *Interdependence of Movement and Anatomy Persists When Amputees Learn a Physiologically Impossible Movement of Their Phantom Limb*. [www.pnas.org/cgi/content/full/](http://www.pnas.org/cgi/content/full/).
- "Loss of Sight and Enhanced Hearing: A Neural Picture." 2005. *PLoS Biology* 3(2): e48. [/pmc/articles/PMC544930/](https://pmc/articles/PMC544930/) (May 20, 2021).
- Lotze, Martin et al. 2001. "Phantom Movements and Pain an fMRI Study in Upper Limb Amputees." *Brain* 124(11): 2268–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11673327/> (May 18, 2021).
- Lotze, Mi et al. 1999. "Does Use of a Myoelectric Prosthesis Prevent Cortical Reorganization and Phantom Limb Pain?" *Nature neuroscience* 2(6): 501–2.
- Lundborg, G. 2000a. "Brain Plasticity and Hand Surgery: An Overview." *Journal of Hand Surgery* 25 B(3): 242–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961548/> (May 18, 2021).
- Lundborg, G. 2000b. 25 B *Journal of Hand Surgery Brain Plasticity and Hand Surgery: An Overview*.
- Makin, Tamar R., and Herta Flor. 2020. "Brain (Re)Organisation Following Amputation: Implications for Phantom Limb Pain." *NeuroImage* 218: 116943.
- Makin, Tamar R et al. 2015. "Reassessing Cortical Reorganization in the Primary Sensorimotor Cortex Following Arm Amputation." *Brain* 138(8): 2140–46.
- Margulies, Daniel S. et al. 2007. "Mapping the Functional Connectivity of Anterior

- Cingulate Cortex.” *NeuroImage* 37(2): 579–88.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811907004090>.
- Marshall, Wade H., Clinton N. Woolsey, and Philip Bard. 1937. “Cortical Representation of Tactile Sensibility as Indicated by Cortical Potentials.” *Science* 85(2207): 388–90.
- Mateos-Aparicio, Pedro, and Antonio Rodríguez-Moreno. 2019. “The Impact of Studying Brain Plasticity.” *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13: 66.  
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00066>.
- Mazziotta, John et al. 2001. “A Probabilistic Atlas and Reference System for the Human Brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)” ed. R. Kötter. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 356(1412): 1293–1322.  
<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2001.0915>.
- Mercier, Catherine et al. 2006. “Mapping Phantom Movement Representations in the Motor Cortex of Amputees.” *Brain* 129(8): 2202–10.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844715/> (May 9, 2021).
- Merhar, Stephanie L. et al. 2016. “Functional and Structural Connectivity of the Visual System in Infants with Perinatal Brain Injury.” *Pediatric Research* 80(1): 43–48.
- Merzenich, M. M. et al. 1983. “Topographic Reorganization of Somatosensory Cortical Areas 3b and 1 in Adult Monkeys Following Restricted Deafferentation.” *Neuroscience* 8(1): 33–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6835522/> (May 20, 2021).
- Merzenich, M M et al. 1983. “Progression of Change Following Median Nerve Section in the Cortical Representation of the Hand in Areas 3b and 1 in Adult Owl and Squirrel Monkeys.” *Neuroscience* 10(3): 639–65.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306452283902087>.
- Merzenich, M M et al. 1987. “Variability in Hand Surface Representations in Areas 3b and 1 in Adult Owl and Squirrel Monkeys.” *The Journal of comparative neurology* 258(2): 281–96.
- Merzenich, Michael M. et al. 1984. “Somatosensory Cortical Map Changes Following Digit Amputation in Adult Monkeys.” *Journal of Comparative Neurology* 224(4): 591–605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6725633/> (May 20, 2021).
- Merzenich, Michael M., and William M. Jenkins. 1993. “Reorganization of Cortical Representations of the Hand Following Alterations of Skin Inputs Induced by Nerve Injury, Skin Island Transfers, and Experience.” *Journal of Hand Therapy* 6(2): 89–104. <http://www.jhandtherapy.org/article/S0894113012802900/fulltext> (May 20, 2021).
- Merzenich, Michael M., Mriganka Sur, Randall J. Nelson, and Jon H. Kaas. 1981. “Organization of the S I Cortex.” *Cortical Sensory Organization*: 47–66.
- Merzenich, Michael M, Jon H Kaas, Mriganka Sur, and Chia-Sheng Lin. 1978. “Double Representation of the Body Surface within Cytoarchitectonic Area 3b and 1 in ‘SI’ in the Owl Monkey (*Aotus Trivirgatus*).” *Journal of Comparative Neurology* 181(1): 41–73.

- Metwali, Hussam, and Amir Samii. 2019. "Seed-Based Connectivity Analysis of Resting-State FMRI in Patients with Brain Tumors: A Feasibility Study." *World Neurosurgery* 128: e165–76.
- Munk, M. H.J. 2002. "Distributed Cortical Systems in Visual Short-Term Memory Revealed by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging." *Cerebral Cortex* 12(8): 866–76. <https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/12.8.866>.
- Nelson, R. J., M. Sur, D. J. Felleman, and J. H. Kaas. 1980. "Representations of the Body Surface in Postcentral Parietal Cortex Of Macaca Fascicularis." *The Journal of Comparative Neurology* 192(4): 611–43. <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.901920402>.
- Neugroschl, C. et al. 2005. "Functional MRI Activation of Somatosensory and Motor Cortices in a Hand-Grafted Patient with Early Clinical Sensorimotor Recovery." *European Radiology* 15(9): 1806–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846495/> (May 18, 2021).
- Nieto-Castanon, Alfonso. 2020a. *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*. [https://www.researchgate.net/publication/339460691\\_Handbook\\_of\\_functional\\_connectivity\\_Magnetic\\_Resonance\\_Imaging\\_methods\\_in\\_CONN](https://www.researchgate.net/publication/339460691_Handbook_of_functional_connectivity_Magnetic_Resonance_Imaging_methods_in_CONN).
- Novak, C B, L Kelly, and S E Mackinnon. 1992. "Sensory Recovery after Median Nerve Grafting." *The Journal of hand surgery* 17(1): 59–68.
- Ogawa, S, T M Lee, A R Kay, and D W Tank. 1990. 87 Proc. Natl. Acad. Sci. USA *Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation (Cerebral Blood Flow/Brain Metabolism/Oxygenation)*.
- Oguz, Kaya. 2019. "FMRI Deneylerinin Tasarımı, Yürütülmesi ve Analizi Design, Execution, and Analysis of FMRI Experiments." In *2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)*, IEEE, 1–4. <https://ieeexplore.ieee.org/document/8972043/>.
- Özkan, Ömer et al. 2018. "Face Allotransplantation for Various Types of Facial Disfigurements: A Series of Five Cases." *Microsurgery* 38(8): 834–43.
- Panda, Rajanikant et al. 2014. "Unraveling Brain Functional Connectivity of Encoding and Retrieval in the Context of Education." *Brain and Cognition* 86(1): 75–81.
- Paul, Ronald L., Herbert Goodman, and Michael Merzenich. 1972. "Alterations in Mechanoreceptor Input to Brodmann's Areas 1 and 3 of the Postcentral Hand Area of Macaca Mulatta after Nerve Section and Regeneration." *Brain Research* 39(1): 1–19. /record/1972-30507-001 (May 20, 2021).
- Pauling, Linus, and Charles D Coryell. 1936. *THE MAGNETIC PROPERTIES AND STRUCTURE OF HEMOGLOBIN, OXYHEMOGLOBIN AND CARBONMONOXHEMOGLOBIN*.
- Pechenkova, Ekaterina V. et al. 2019a. "Alterations of Functional Brain Connectivity after Long-Duration Spaceflight as Revealed by FMRI." *Frontiers in Physiology* 10(MAY): 761. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) (May 21, 2021).
- Pedregosa-izquierdo, Fabian, and Francis Bach. 2015. "Feature Extraction and Supervised Learning on FMRI : From Practice to Theory."

- Penfield, Wilder, and Edwin Boldrey. 1937. "Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation." *Brain* 60(4): 389–443. <https://academic.oup.com/brain/article/60/4/389/332082> (May 18, 2021).
- Pickler, Rita et al. 2017. "Using Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging to Measure Brain Connectivity in Preterm Infants." *Nursing Research* 66(6): 490–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35776701/> (May 18, 2021).
- Poldrack, Russell A., Thomas Nichols, and Jeanette Mumford. 2011. *Handbook of Functional MRI Data Analysis* *Handbook of Functional MRI Data Analysis*.
- Pons, Tim P. et al. 1991. "Massive Cortical Reorganization after Sensory Deafferentation in Adult Macaques." *Science* 252(5014): 1857–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1843843/> (May 21, 2021).
- Power, Jonathan D. et al. 2012. "Spurious but Systematic Correlations in Functional Connectivity MRI Networks Arise from Subject Motion." *NeuroImage* 59(3): 2142–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019881/> (June 5, 2021).
- Power, Jonathan D. et al. 2014. "Methods to Detect, Characterize, and Remove Motion Artifact in Resting State fMRI." *NeuroImage* 84: 320–41. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913009117>.
- Rabinowitch, Ithai et al. 2016. "Neuropeptide-Driven Cross-Modal Plasticity Following Sensory Loss in *Caenorhabditis Elegans*." *PLoS Biology* 14(1): 1002348. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002348> (May 20, 2021).
- Raffin, Estelle, Nathalie Richard, Pascal Giraux, and Karen T Reilly. 2016. "Primary Motor Cortex Changes after Amputation Correlate with Phantom Limb Pain and the Ability to Move the Phantom Limb." *Neuroimage* 130: 134–44.
- Raichle, M. E. et al. 2001. "A Default Mode of Brain Function." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(2): 676–82. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.98.2.676>.
- RAJA, S. 2005. "Phantom Pain." In *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*, Elsevier, 394–98. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443066511500538>.
- Rajan, R, D R F Irvine, L Z Wise, and P Heil. 1993. "Effect of Unilateral Partial Cochlear Lesions in Adult Cats on the Representation of Lesioned and Unlesioned Cochleas in Primary Auditory Cortex." *Journal of Comparative Neurology* 338(1): 17–49.
- Ramachandran, V. S., and William Hirstein. 1998. "The Perception of Phantom Limbs. The D. O. Hebb Lecture." *Brain* 121(9): 1603–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762952/> (May 9, 2021).
- Ramachandran, V. S., M. Stewart, and D. C. Rogers-Ramachandran. 1992. "Perceptual Correlates of Massive Cortical Reorganization." *NeuroReport* 3(7): 583–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1421112/> (May 20, 2021).
- Ramachandran, Vilayanur S., David Brang, and Paul D. McGeoch. 2010. "Dynamic Reorganization of Referred Sensations by Movements of Phantom Limbs." *NeuroReport* 21(10): 727–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523250/> (May 18, 2021).

- Recanzone, G. H. et al. 1992. "Topographic Reorganization of the Hand Representation in Cortical Area 3b of Owl Monkeys Trained in a Frequency-Discrimination Task." *Journal of Neurophysiology* 67(5): 1031–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597696/> (May 20, 2021).
- Richter, C. P. 1977. "Mysterious Form of Referred Sensation in Man." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74(10): 4702–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/244111/> (May 18, 2021).
- Rifkin, William J. et al. 2018. "Achievements and Challenges in Facial Transplantation." *Annals of Surgery* 268(2): 260–70. <https://journals.lww.com/00000658-201808000-00013>.
- Rijntjes, Michel et al. 1997. "Cortical Reorganization in Patients with Facial Palsy." *Annals of Neurology* 41(5): 621–30. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410410511> (May 18, 2021).
- Rogers, Baxter P., Victoria L. Morgan, Allen T. Newton, and John C. Gore. 2007. "Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by FMRI." *Magnetic Resonance Imaging* 25(10): 1347–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1711111/> (May 21, 2021).
- Röricht, Simone et al. 2001. "Reorganization of Human Motor Cortex after Hand Replantation." *Annals of Neurology* 50(2): 240–49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.1091> (May 18, 2021).
- Salvador, Raymond, John Suckling, Christian Schwarzbauer, and Ed Bullmore. 2005. "Undirected Graphs of Frequency-Dependent Functional Connectivity in Whole Brain Networks." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360(1457): 937–46. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2005.1645>.
- Sanes, J. N., S. Suner, and J. P. Donoghue. 1990. "Dynamic Organization of Primary Motor Cortex Output to Target Muscles in Adult Rats I. Long-Term Patterns of Reorganization Following Motor or Mixed Peripheral Nerve Lesions." *Experimental Brain Research* 79(3): 479–91. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00229318> (May 18, 2021).
- Sasmita, Andrew Octavian, Joshua Kuruvilla, and Anna Pick Kiong Ling. 2018. "Harnessing Neuroplasticity: Modern Approaches and Clinical Future." *International Journal of Neuroscience* 128(11): 1061–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667473/> (May 20, 2021).
- Satterthwaite, Theodore D. et al. 2012. "Impact of In-Scanner Head Motion on Multiple Measures of Functional Connectivity: Relevance for Studies of Neurodevelopment in Youth." *NeuroImage* 60(1): 623–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22233733/> (June 5, 2021).
- Schott, G. D. 1988. "Distant Referral of Cutaneous Sensation (Mitempfindung): Observations on Its Normal and Pathological Occurrence." *Brain* 111(5): 1187–98. <https://academic.oup.com/brain/article/111/5/1187/309609> (May 18, 2021).
- Schott, G. D. 1993. "Penfield's Homunculus: A Note on Cerebral Cartography." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 56(4): 329–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8482950/> (May 9, 2021).



- Schurz, Matthias et al. 2015. "Resting-State and Task-Based Functional Brain Connectivity in Developmental Dyslexia." *Cerebral Cortex* 25(10): 3502–14. <http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-> (May 18, 2021).
- Shehzad, Zarrar et al. 2009. "The Resting Brain: Unconstrained yet Reliable." *Cerebral Cortex October* 19: 2209–29. [www.fmrib.ox.ac.uk](http://www.fmrib.ox.ac.uk).
- Sherman, Richard A. 1997. *Phantom Pain*. Boston, MA: Springer US. <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-6169-6>.
- Siegle, Greg J et al. 2007. "Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features." *Biological psychiatry* 61(2): 198–209.
- Siemionow, Maria et al. 2009. "Near-Total Human Face Transplantation for a Severely Disfigured Patient in the USA." *The Lancet* 374(9685): 203–9.
- Siero, Jeroen C.W. et al. 2014. "BOLD Matches Neuronal Activity at the Mm Scale: A Combined 7T fMRI and ECoG Study in Human Sensorimotor Cortex." *NeuroImage* 101: 177–84.
- Smith, Stephen M. et al. 2012. "Temporally-Independent Functional Modes of Spontaneous Brain Activity." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(8): 3131–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323591/> (June 5, 2021).
- Smitha, K. A. et al. 2017. "Resting State fMRI: A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks." *Neuroradiology Journal* 30(4): 305–17.
- Song, Wenwen et al. 2017. "Sensorimotor Cortical Neuroplasticity in the Early Stage of Bell's Palsy." *Neural Plasticity* 2017.
- Stephan, Klaas Enno, Jorge J. Riera, Gustavo Deco, and Barry Horwitz. 2008. "The Brain Connectivity Workshops: Moving the Frontiers of Computational Systems Neuroscience." *NeuroImage* 42(1): 1–9. [/pmc/articles/PMC2574909/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254909/) (June 5, 2021).
- "TEMEL PULS SEKANSLARI: Manyetik Rezonans Görüntüleme - On-Line Textbook by Dr. Orhan Konez." [http://www.konez.com/Temel\\_puls.htm](http://www.konez.com/Temel_puls.htm) (June 4, 2021).
- Thulborn, Keith R., John C. Waterton, Paul M. Matthews, and George K. Radda. 1982. "Oxygenation Dependence of the Transverse Relaxation Time of Water Protons in Whole Blood at High Field." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 714(2): 265–70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0304416582903336>.
- TUNCEL, Ercan. 2012. *Klinik Radyoloji*.
- Uddin, Lucina Q et al. 2008. "Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality." [www.fmrib.ox.ac.uk](http://www.fmrib.ox.ac.uk).
- Ulmer, S. et al. 2013. "Incidental Findings in Neuroimaging Research: Ethical Considerations." <http://edoc.unibas.ch/dok/A6223533> (May 21, 2021).
- Ulmer, Stephan et al. 2020. "Incidental Findings in Neuroimaging Research: Ethical Considerations." In *fMRI*, Cham: Springer International Publishing, 433–40.

- [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41874-8\\_27](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41874-8_27).
- Vargas, Claudia D., and Angela Sirigu. 2011. "Brain Plasticity After Hand and Face Allotransplantation." In *The Know-How of Face Transplantation*, Springer London, 207–12. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-85729-253-7\\_19](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-85729-253-7_19) (May 18, 2021).
- Vatansever, D. et al. 2015. "Default Mode Network Connectivity during Task Execution." *NeuroImage* 122: 96–104.
- Virginia, Aglieri, Chaminade Thierry, Takerkart Sylvain, and Belin Pascal. 2018. "Functional Connectivity within the Voice Perception Network and Its Behavioural Relevance." *NeuroImage* 183: 356–65. [/pmc/articles/PMC6215333/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3153333/) (May 18, 2021).
- Wall, J. T., J. Xu, and X. Wang. 2002. "Human Brain Plasticity: An Emerging View of the Multiple Substrates and Mechanisms That Cause Cortical Changes and Related Sensory Dysfunctions after Injuries of Sensory Inputs from the Body." *Brain Research Reviews* 39(2–3): 181–215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423766/> (May 20, 2021).
- Wang, Jiang, Hexi Zhou, Guosheng Yi, and Dingtian Shi. 2016. "Functional Connectivity Estimation with General Linear Model." In *Proceedings of the World Congress on Intelligent Control and Automation (WCICA)*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 967–70.
- Weeks, Sharon R, Victoria C Anderson-Barnes, and Jack W Tsao. 2010. "Phantom Limb Pain: Theories and Therapies." *The neurologist* 16(5): 277–86.
- Whitfield-Gabrieli, Susan et al. 2011. "Associations and Dissociations between Default and Self-Reference Networks in the Human Brain." *NeuroImage* 55(1): 225–32.
- Whitfield-Gabrieli, Susan, and Alfonso Nieto-Castanon. 2012a. "Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks." *Brain Connectivity* 2(3): 125–41. <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/brain.2012.0073>.
- Whitfield-Gabrieli, Susan, and Alfonso Nieto-Castanon. 2012b. 2 Brain Connectivity Conn Functional Connectivity Toolbox V17. <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/brain.2012.0073>.
- Woods, Roger P., Simon R. Cherry, and John C. Mazziotta. 1992. "Rapid Automated Algorithm for Aligning and Reslicing PET Images." *Journal of Computer Assisted Tomography* 16(4): 620–33. <http://journals.lww.com/00004728-199207000-00024>.
- WOOLSEY, C N et al. 1952. "Patterns of Localization in Precentral and 'Supplementary' Motor Areas and Their Relation to the Concept of a Premotor Area." *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease* 30: 238–64.
- Woolsey, Thomas A., and Hendrik Van der Loos. 1970. "The Structural Organization of Layer IV in the Somatosensory Region (S I) of Mouse Cerebral Cortex." *Brain Research* 17(2): 205–42. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000689937090079X> (May 20, 2021).
- Wynn Parry, C B, and M Salter. 1976. "Sensory Re-Education after Median Nerve

- Lesions.” *Hand* 8(3): 250–57.
- Xerri, Christian. 2012. “Plasticity of Cortical Maps.” *The Neuroscientist* 18(2): 133–48.  
<http://nro.sagepub.com>.
- Xu, Tingting et al. 2016. “Network Analysis of Functional Brain Connectivity in Borderline Personality Disorder Using Resting-State FMRI.” *NeuroImage: Clinical* 11: 302–15.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158216300274>.
- Yang, T. T. et al. 1994. “Noninvasive Detection of Cerebral Plasticity in Adult Human Somatosensory Cortex.” *NeuroReport* 5(6): 701–4.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8199341/> (May 18, 2021).
- Yang, Yang et al. 2019. “Brain Activation and Functional Connectivity during Chinese Writing: An FMRI Study.” *Journal of Neurolinguistics* 51: 199–211.
- Zilles, Karl. 1992. “Neuronal Plasticity as an Adaptive Property of the Central Nervous System.” *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 174(5): 383–91.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960211802554>.

## ÖZGEÇMİŞ

**Sevda Altan**

### ÖĞRENİM BİLGİLERİ

|               |                                                                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Yüksek Lisans | Akdeniz Üniversitesi                                                             |
| 2018 – 2021   | Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, Antalya |
| Lisans        | Karadeniz Teknik Üniversitesi                                                    |
| 2013 – 2018   | Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Trabzon          |

### MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

|                     |                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Araştırma Görevlisi | İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa                                         |
| 2020 – Devam Ediyor | Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, İstanbul |