

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALIĞININ FONKSİYONEL
MR GÖRÜNTÜLERİ İLE ANALİZİ**

**Hazırlayan
Abdullah BAŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2019
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALIĞININ FONKSİYONEL
MR GÖRÜNTÜLERİ İLE ANALİZİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Abdullah BAŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
(BAP: FYL-2018-8277) tarafından desteklemiştir.**

**Ağustos 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Abdullah BAŞ



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Bipolar Bozukluk Hastalığının Fonksiyonel MR Görüntüleri İle Analizi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Hazırlayan

Abdullah BAŞ



Danışman

Doç.Dr. Semra İÇER



20.08.2019

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Başkanı ✓

Prof. Dr. M.Emin YÜKSEL

Doç Dr. Semra İÇER danışmanlığında **Abdullah BAŞ** tarafından hazırlanan “**Bipolar Bozukluk Hastalığının Fonksiyonel MR Görüntüleri İle Analizi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyomedikal Mühendisliği** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

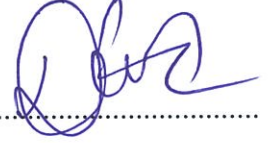
19.08/2019

JÜRİ:

Danışman : Doç. Dr. Semra İÇER



Üye : Doç. Dr. Fatma LATİFOĞLU



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Zeki ORALHAN



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 20.08.2019 tarih ve 2019/48-21 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca, bilgisini, tecrübesini ve ilgisini eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Semra İÇER'e buradan teşekkür ederim. Bu süreç boyunca gerek tez konumla gerekse diğer konularla alakalı bana duyduğu güven ve yoluma tuttuğu ışık gelişimim için önemli ve katkı verici olmuştur. Ayrıca, Erciyes Üniversitesi Arş.Gör.Dr. Şerife GENGEÇ BENLİ'ye tecrübelerini paylaşmasından dolayı teşekkür etmek isterim.

Eğitimim adına her türlü fedakarlığı yapan daha fazlasını da yapabilecek olan ailemin tüm fertlerine gerçekten minnettirim.

Bu çalışmayı destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP: FYL-2018-8277) teşekkürlerimi sunarım.

Abdullah BAŞ

Ağustos 2019, KAYSERİ

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALIĞININ FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLERİ İLE ANALİZİ

Abdullah BAŞ

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2019
Danışman: Doç. Dr. Semra İÇER**

ÖZET

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) son yıllarda özellikle psikolojik ve nörodejenaratif hastalıkların dinamiklerinin anlaşılması açısından literatüre ciddi katkılar sunmuştur. Bu yöntem beyin bölgelerinin oksijenlenmesini kontrol ederek nöronal aktiviteyi ölçmeyi hedefler. Hemodinamik yanıt fonksiyonu ile üretilen kan oksijenlenmesine bağımlı seviye (BOLD) yanıtı ile bu aktivasyonlar anlaşılmaya çalışılır. Dinlenim hali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dh-fMRG) katılımcının herhangi bir görev yapmadığı durumda oluşan BOLD sinyalinin belirli yöntemlerle incelendiği efektif bir metottur. Dinlenim hali fMRG, görev tabanlı çalışmalara göre daha geniş bir yelpazede inceleme yapar bu nedenle soruna bütünsel bir yaklaşımdır.

Bu çalışmada kullanılan veriler OpenfMRI veritabanından alınmıştır. Çalışmadaki katılımcılar 21-50 yaş aralığında eşit sayıda (45) bipolar bozukluk hastası ve sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, dh-fMRG çalışmalarında sıkça kullanılan ilgi bölgesinden (ROI), ilgi bölgesine analizi yapılmıştır. Bunun yanında nispeten yeni olarak kabul edilebilecek düşük frekans dalgalanmalarının genliği (ALFF) ve düşük frekans dalgalanmalarının oransal genliği (fALFF) analizleri de gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonucunda belirlediğimiz 5 alt grup arasında anlamlı farklar bulunmuştur ($pFDR < 0.05$). Sağlıklı kontrol grubu, bipolar bozukluk grubuyla hastalık genelinde ve cinsiyetlere bağlı hastalık özelinde farklılıklar göstermiştir. Bu çalışma ile bipolar bozukluk literatürüne hem hastalığın geneli hem de cinsiyetin hastalık üzerindeki seyriyle alakalı önemli katkılar sunulmuştur. Bu çalışma ile fMRG analiz metotları ve bipolar bozukluk hastalığı üzerinde ciddi kazanımlar elde edilmiştir. Bu kazanımlar ilerleyen aşamalarda çalışmalar için zemin ve güven oluşturabilecek düzeydedir.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP: FYL-2018-8277) tarafından desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Dinlenme hali fonksiyonel MR, ALFF, fALFF, ROI'den ROI'ye, Fonksiyonel Bağlantısallık



ANALYSIS OF FUNCTIONAL MR IMAGES IN BIPOLAR DISORDER

Abdullah BAŞ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, August 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Semra ICER

ABSTRACT

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has made significant contributions to the literature in recent years, especially in understanding the dynamics of psychological and neurodegenerative diseases. This method aims to measure neuronal activity by controlling the oxygenation of brain regions. These activations are tried to be understood by the response of blood oxygenation dependent level (BOLD) produced by the hemodynamic response function. Resting State Functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) is an effective method to examine the BOLD signal that occurs when the participants do not have any task. The resting state networks of the brain show significant differences among bipolar disorder and healthy subjects. It conducts a wider range of examinations than task-based studies. Therefore it is a holistic approach to the problem.

The data used in this study were taken from the OpenfMRI database. Participants in the study were identified as equal number (45) from bipolar disorder patients and healthy control group in the 21-50 age range. In our study, ROI to ROI approach was used to analyze differences which is very common approach in rs-fMRI studies. In addition, the amplitude of the low frequency fluctuations (ALFF) and the fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF), which can be considered relatively new, were also performed. As a result of the studies, significant differences were between 5 sub-groups were identified ($pFDR < 0.05$). The healthy control group showed differences according to both in disease and sex-related disease. In this study, important contributions were made to the literature of bipolar disorder both in terms of overall disease and gender-related disease. In this study, the achievements on fMRI analysis methods and bipolar disorder disease were constituted. These achievements are at a level that can provide basis and establish trust for further studies.

This study was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Administration (BAP: FYL-2018-8277)

Keywords: Bipolar Disorder, Resting-state fMRI, ALFF, fALFF, ROI to ROI, Functional Connectivit



İÇİNDEKİLER

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALIĞININ FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLERİ İLE ANALİZİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Beyin Bölümleri ve Rollerini	3
1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	5
1.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	6
1.2.1.1. Görev Tabanlı Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
1.2.1.2. Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
1.2.2. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
1.3. Bipolar Bozukluk	10
1.3.1. Bipolar Bozukluk Çeşitleri	12
1.3.1.1. Bipolar Bozukluk I	12
1.3.1.2. Bipolar Bozukluk II	12
1.3.1.3. Siklotimik Bozukluk	12

1.3.1.4. Diğer Bozukluklar	12
1.3.2. İşaretler ve Semptomlar	12
1.3.3 Teşhis	13
1.3.4. Tedavi	15
1.3.4.1. İlaç Kullanımı Yok	15
1.3.4.2. Psikoterapi	15
1.3.4.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	16
1.4. Literatür Özeti	16

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Katılımcılar	23
2.2. MRG Çekimi	24
2.3 Ön İşlemler	24
2.3.1. Realignment-Hizalama	25
2.3.2 Görüntü Bağdaştırma	28
2.3.3 Normalizasyon	30
2.3.4. Yumuşatma	30
2.4. Birinci Seviye Analizler	30
2.4.1. Lineer Model	31
2.4.1.1 Genelleştirilmiş Lineer Model	31
2.4.2. Filtreleme	33
2.4.3. ROI'den ROI'ye Analiz	35
2.4.3.1. ROI'den ROI'ye Korelasyon (RRC)	35
2.4.3.2. Çok Değişkenli ROI'den ROI'ye Bağlantısallık(mRRC)	35
2.4.3.3. Ağırlıklı ROI'den ROI'ye Analiz (wRRC)	36
2.4.4. ALFF ve f/ALFF	36
2.4.4.1. ALFF	36
2.4.4.2. fALFF	36

2.5. İkinci Seviye Analizler	37
------------------------------------	----

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. ROI'den ROI'ye Sonuçlar	41
3.1.1. Bipolar Bozukluk Grubu – Sağlıklı Grup ROI Sonuçları	41
3.1.1.1. Azalan Korelasyonlar- (HC>BP)	41
3.1.1.2 Artan Korelasyonlar (HC > BP)	46
3.1.2. Kadın Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Kadın Grubu (HF>BPF)	49
3.1.2.1. Azalan Korelasyonlar (HF>BPF)	49
3.1.2.2 Artan Korelasyonlar (HF>BPF)	52
3.1.3 Erkek Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Erkek Grubu (HM>BPM)	58
3.1.3.1 Azalan Korelasyonlar (HM>BPM)	58
3.1.3.2 Artan Korelasyonlar (HM>BPM)	63
3.1.4 Sağlıklı Erkekler Grubu- Sağlıklı Kadınlar Grubu (HM>HF)	66
3.1.4.1 Azalan Korelasyonlar (HM>HF)	66
3.1.5 Bipolar Erkek Grubu- Bipolar Kadın Grubu (BPM>BPF)	74
3.1.5.1 Azalan Korelasyon (BPM>BPF)	74
3.2 ALFF/fALFF Sonuçları	76
3.2.1 ALFF	77
3.2.1.1 Bipolar Hastalık Grubu(BP)- Sağlıklı Kontrol Grubu(HC) (HC>BP)	77
3.2.1.2 Kadın Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Kadın Kontrol Grubu (HF>BF)	79
3.2.1.3 Erkek Bipolar Bozukluk Grubu(BPM)- Sağlıklı Erkek Kontrol Grubu (HM)(HM>BPM)	79
3.2.1.4 Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu(HM)- Sağlıklı Kadın Kontrol Grubu (HF) (HM>HF)	80
3.2.1.5 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grubu(BPM)- Kadın Bipolar Grubu (BPF)(BPM>BPF)	82

3.2.2 fALFF	85
3.2.2.1 Bipolar Bozukluk Hastası Grup- Sağlıklı Kontrol Grubu (HC>BP) .	85
3.2.2.2 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grup(BPM)- Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu (HM)(HM>BPM)	86
3.2.2.3 Kadın Bipolar Bozukluk Hastası Grup- Kadın Sağlıklı Kontrol Grubu (HF>BPF)	88
3.2.2.4 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grup(BPM)- Kadın Bipolar Bozukluk Grubu(BPF) (BPM>BPF)	88
3.2.2.5 Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu(HM)- Kadın Sağlıklı Kontrol Grubu (HF)(HM>HF)	90

4. BÖLÜM

TARTIŞMA	91
KAYNAKÇA	100
ÖZGEÇMİŞ.....	112

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Bipolar Bozukluk Semptomları.....	13
Tablo 2.	Anatomik MRG Bipolar Çalışmaları	19
Tablo 3.	Fonksiyonel MRG Görev Bipolar çalışmaları (Tüm Beyin).....	20
Tablo 4.	Fonksiyonel MRG Görev Bipolar çalışmaları (ROI).....	20
Tablo 5.	Bipolar Bozukluk dhFMRG Çalışmaları Bağımsız Değişken Analizi metodu.....	21
Tablo 6.	Bipolar Bozukluk dhFMRG Çalışmaları Tohum Analizi	22
Tablo 7.	Katılımcı demografik tablosu.....	24
Tablo 8.	Genelleştirilmiş lineer model	32
Tablo 9.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	42
Tablo 10.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	46
Tablo 11.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	50
Tablo 12.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	53
Tablo 13.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	60
Tablo 14.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	64
Tablo 15.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05).....	67
Tablo 16.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	72
Tablo 17.	Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	75
Tablo 18.	HC>BP negatif ALFF Sonuçları	77
Tablo 19.	HM>BPM negatif ALFF Sonuçları	79

Tablo 20. HM>HF pozitif ALFF Sonuçları	80
Tablo 21. BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları.....	82
Tablo 22. BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları	84
Tablo 23. fALFF erkek sağlıklı kontrol grubu > bipolar bozukluk erkek grubu pozitif sonuçları.....	86
Tablo 24. BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları.....	88
Tablo 25. HM>HF fALFF Pozitif Sonuçları.....	90



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Beyin Bölümleri	4
Şekil 2.	Manyetik Rezonans Görüntüleme Cihazı	6
Şekil 3.	BOLD Sinyali.....	6
Şekil 4.	Varsayılan Mod Ağı	8
Şekil 5.	Sensorimotor Ağı	8
Şekil 6.	Görsel Ağ	9
Şekil 7.	Frontoparietal Ağ	9
Şekil 8.	BD hasta sayısı-(Düşey eksen kişi sayısı M:milyon).....	11
Şekil 9.	BD- Kadın-Yeşil, BD-Erkek Sayıları-Lacivert--(Düşey eksen kişi sayısı M:milyon)	11
Şekil 10.	Bipolar Çalışmaları ile alakalı görüntüleme tekniğinin değişimi.....	17
Şekil 11.	Görüntüleme teknikleriyle Bipolar beyin bölgeleri üzerinde yapılan çalışma sayıları.....	17
Şekil 12.	Görüntüleme teknikleriyle Bipolar üzerinde yapılan çalışma sayıları	18
Şekil 13.	Bir katılımcının hizalama çıktısı	26
Şekil 14.	Bipolar erkek grubu ortalama hareket	26
Şekil 15.	Bipolar kadın grubu ortalama hareket	27
Şekil 16.	Sağlıklı erkek grubu ortalama hareket	27
Şekil 17.	Sağlıklı kadın grubu ortalama hareket	28
Şekil 18.	Bir katılımcının bağdaştırma çıktısı	29
Şekil 19.	Bir katılımcının normalizasyon çıktısı	30
Şekil 20.	Filtre Çıktısı.....	34
Şekil 21.	Filtre Çıktısı 2.....	34
Şekil 22.	FWE Çıktısı.....	40
Şekil 23.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	42
Şekil 24.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	43

Şekil 25.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	46
Şekil 26.	Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	47
Şekil 27.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	50
Şekil 28.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	51
Şekil 29.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	52
Şekil 30.	Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05).....	55
Şekil 31.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	59
Şekil 32.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	61
Şekil 33.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	63
Şekil 34.	Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	64
Şekil 35.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05).....	66
Şekil 36.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05).....	68
Şekil 37.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)	71
Şekil 38.	Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon (p-FDR<0.05).....	72
Şekil 39.	Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçlar (p-FDR<0.05)	74

Şekil 40.	Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)	75
Şekil 41.	HC>BP negatif ALFF Sonuçları	78
Şekil 42.	HC>BP negatif ALFF Sonuçları	78
Şekil 43.	HM>BPM negatif ALFF Sonuçları	79
Şekil 44.	HM>BPM negatif ALFF Sonuçları	80
Şekil 45.	HM>HF pozitif ALFF Sonuçları	81
Şekil 46.	HM>HF pozitif ALFF Sonuçları	82
Şekil 47.	BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları	83
Şekil 48.	BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları	83
Şekil 49.	BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları	84
Şekil 50.	BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları	85
Şekil 51.	Sağlıklı Erkek Grubu > Erkek Bipolar Hastası Grup fALFF sonuçları	87
Şekil 52.	Sağlıklı Erkek Grubu > Erkek Bipolar Hastası Grup fALFF sonuçları	87
Şekil 53.	BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları	89
Şekil 54.	BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları	89
Şekil 55.	HM>HF fALFF pozitif sonuçları	90

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BD), mani ve depresyon atakları ile karakterizedir ve yaşam boyu prevalansı % 1.5-3'tür. BD, ruh hali ve enerjide alışılmadık değişimlere neden olan bir beyin bozukluğudur. Bipolar Bozukluk çoğunlukla geç ergenlik ya da erken gençlik döneminde gelişir, ancak bazı insanlar çocukluk döneminde de ilk belirtilerini gösterir. Tüm vakaların en az yarısı 25 yaşından önce başlar.

Bipolar Bozukluğu teşhis eden kan testi ya da beyin taraması yoktur. Psikiyatrlar, bipolar bozukluğun tanısı konusunda deneyimli olan doktorlar, çocukların ruh halindeki değişiklikler, uyku düzenleri, enerji ve etkinlik dereceleri ve başka bir ruh hali ya da davranış bozukluğu olup olmadığı ayrıca aile öyküsünde Bipolar Bozukluk, depresyon ya da alkolizm gibi diğer psikiyatrik hastalıklar olup olmadığı hakkında sorular sorup puanlayarak hastalığı teşhis ederler. Doktorlar genelde Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı'ndan, kısaca DSM'den alınan yönergeleri kullanarak zihinsel bozuklukları teşhis ederler.

Hastalığın etiyolojisi, gelişimini anlamak için günümüzde modern teknolojik görüntüleme yöntemleri ile analiz yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Tezin Organizasyonu

Birinci bölümde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, anatomik MRG, Bipolar bozukluk hakkında genel bilgiler, hastalığın teşhisi ve tedavisi hakkında bilgiler verilmiştir.

Birinci bölümün sonunda, literatür özetinde, anatomik MRG ile Bipolar bozukluk çalışmaları, görev tabanlı fMRG çalışmaları (Tüm Beyin,ROI analizi) ve dinlenim hali fMRG bipolar bozukluk çalışmaları hakkında bilgi verilmiştir.

İkinci bölümde tezde kullanılan tüm ön-işleme adımları, birinci seviye analizler ve grup analizleri açıklanmıştır.

Üçüncü bölümde kullanılan korelasyon analizleri sonucunda anlamlı aktivasyon görülmüş bölgeler şekil, tablo ve açıklamalarla sunulmuştur.

Dördüncü bölümde ise literatür çalışmalarıyla sunduğumuz çalışmanın sonuçları incelenmiş ve bu sonuçların ifade edebileceği çıktılar üzerinde durulmuştur.



1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Beyin Bölümleri ve Roller

Beynin hacim olarak en fazla yer kaplayan kısmı ön beyindir. Sağ ve sol küre diye 2 parçası vardır. Bağlantı yapan lif ağı sağ ve sol yarıküre arasında oldukça fazladır. Ön beyinde öğrenme, bellek, konuşma ve dil, duygusal tepkiler, duyuları hissetme, istemli hareketleri başlatma, plan yapma ve karar vermeden de sorumludur. Beyin gerek anatomik gerek fonksiyonel olarak ayrılmış loblarla ifade edilebilir. Bunlardan kısaca bahsetmek gerekirse;

Oksipital lob: Beynin arka bölümünde yer alır. Beynin objeleri tanımayla alakalı işlevlerinde rol alır. Görüşümüzden sorumlu beyin bölgesidir.

Temporal lob: Bu lob her iki kulağın hemen üstünde bulunan beyin bölgelerini ifade eder. Temporal lob, duymadan, hafızadan, anlamlandırmadan ve dilden (konuşmadan) sorumludur. Ayrıca öğrenme ve duygulardan da sorumlu olduğu söylenebilir. Temporal loblar işitsel uyarıyı işleme ve birleştirmeden sorumludur.

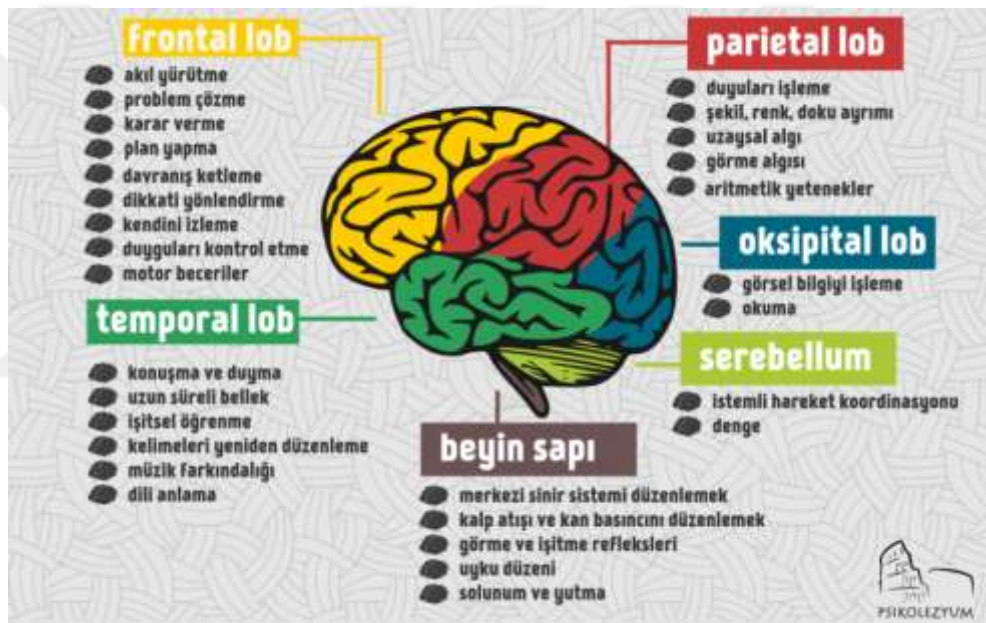
Parietal lob: Parietal lob frontal lobun hemen arkasında, temporal lobların üstünde ve beynin arka üst tarafında yer alır. Dokunma, tatma, acı,baskı, sıcaklık gibi duyuların işlenmesinde de sorumludur. Ayrıca konuşma ile alakalı da işlevleri bulunmaktadır.

Frontal lob: Bu bölge duyulardan, anlamlandırmadan, planlamadan, hareketten ve konuşmanın bir kısmından sorumlu olarak görülür. Yaratıcılık, karar verme, problem çözme ve planlama gibi amaç içeren işlevlerden sorumlu olarak görülmektedir.

Serebral korteks: Serebral korteks, düşünmeyi, gönüllü hareketi, anlamlandırma gibi işlevlerde rol alan beyin bölümüdür.

Serebellum: Serebellum, hareketi, dengeyi, postürü ve koordinasyonu kontrol eder. Duygusal beyin diye ifade edilen limbik sistem de serebrumun içerisindeki bir bölgedir.

Hipotalamus: Vücut ısını, duyguları, açlığı, susuzluğu, sindirimi ve uykuyu regüle eden beyin bölgesidir. Birkaç beyin bölgesinden oluşmaktadır ve beynin merkezinde yer alır. Beynin hacim olarak çok ufak bir bölümüne karşılık gelmesine rağmen çok önemli görevlerde rol alır.



Şekil 1. Beyin Bölümleri [1]

Beyin bölgeleri kısaca bu şekilde sıralanabilir. Bu bölgelerin dışında çalışmamızda da anlam ifade eden 2 çok önemli beyin bölgesi daha vardır. Bunların birincisi amigdala ikincisi ise hipokampüstür.

Amigdala: Amigdala mutlu veya kızgın olunan zamanlarda duyguları kontrol eden 2 merkezten biridir. Amigdala gerçekten çok önem arz eden bir beyin bölgesidir. Örnek verecek olursak, hayatta en çok istediğiniz şeye ulaşsanız bile amigdalanız olmadan bu durumda bile mutlu olamazsınız. Ayrıca, amigdalanın korku işlemedeki rolü de büyüktür. Amigdala, korkuyla alakalı anı oluşturma veya duygusal olarak çok ağır olaylarda görev almaktadır. Örnek verecek olursak, amigdalası sağlam farelere elektrik

şoku vermeden önce rahatsız edici bir ses dinletilirse, fareler bu sesi elektrik şokuyla bağdaştırmaya başlarlar. Bu nedenle, aynı ses dinletilip şok verilmediği zaman bile aynı korku etkilerini gösterirler. Amigdalasında lezyon bulunan farelerin ise bu deneyle alakalı herhangi bir hafıza geliştirmede gözlemlenmiştir. Amigdala ayrıca anksiyete de rol alan önemli bir beyin bölgesidir. Bununla birlikte, çoğu insan davranışında olduğu gibi, endişe hipokampus ve prefrontal korteks gibi beyin alanlarından oluşan bir ağı tarafından manipüle edilir. Yani amigdala ve hipokampus bağlantısı endişe, korku ve korkulardan hafıza oluşturma gibi işlemlerde oldukça önemlidir [2].

Yapılan bazı çalışmalar amigdalanın, sadece korku gibi negatif durumlarda değil pozitif sayılabilecek deneyimlerde de rol oynadığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, çevredeki uyaranlara pozitif değer vermenin yanı sıra, bazı bileşenlerin olumlu ya da olumsuz olmasına rağmen güçlü duygusal bileşenleri olan hatıraların birleştirilmesinde görev aldığını da ortaya koymuşlardır. Bu nedenle amigdalanın işlev yelpazesini anlama noktasında literatür hala daha çok yetersizdir. Bu işlevleri, kategorize edebilmek için çok daha fazla çalışma yapmak gerekmektedir.

Hipokampus: Anıları düzenler ve hafızaya kaydeder ve öğrenmede önemli rol oynar. Hipokampus eksikliği olan kişiler hiçbir şeyi hatırlayamazlar. Alzheimer olan hastalar hipokampuslerindeki işlevselliği yitirmişlerdir.

Depresyon ve türevlerindeki hastalıkları yaşayan kişiler hipokampus boyutlarında küçülme yaşarlar. Bu küçülmeyi tetikleyen depresyon mudur? Yoksa depresyonu tetikleyen bu küçülme midir? Bu paradoks henüz emin olunamayan bir ikilemdir. Fakat stresin hipokampus üzerinde negatif bir etkiye sebep olduğu barizdir [3].

1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), detaylı 3 boyutlu anatomik görüntü oluşturabilecek invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Genellikle hastalık takibi, teşhis ve tedavi takibi gibi işlemler için kullanılmaktadır. Canlı dokuları oluşturan su içerisindeki protonların dönme eksenini değiştirip bu değişiklikleri tespit eden sofistike bir görüntüleme teknolojisidir. İçerisinde güçlü manyetik alan oluşturabilecek çok güçlü mıknatıslar vardır.

Manyetik alan oluşturulduktan sonra radyo frekans ile sıralanmış protonlar uyarılır bu uyarma hali radyo frekansı devam ettikçe sürer. Radyo frekans dalgası kesilince uyarılmış protonlar temel hale gelir ve manyetik rezonansın algılayıcılarının algılayabileceği ışımlar yapar. Bu ışımlar algılandıktan sonra yazılım tarafında görüntüler bu ışımlardan gelen bilgilerle oluşturulur.

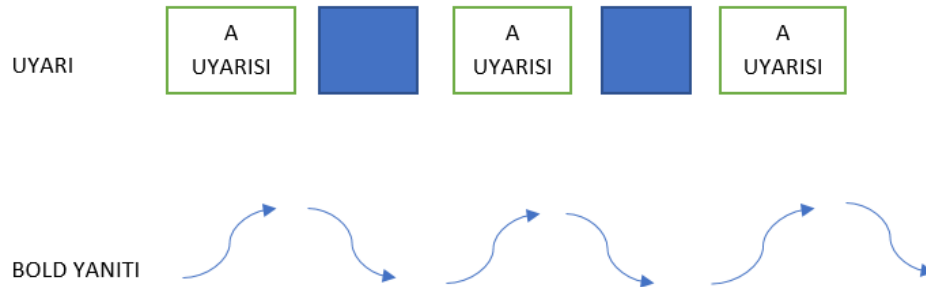


Şekil 2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Cihazı

1.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) nöronal aktivite sayesinde oluşan değişimleri bulmaya yarar. Bu değişimler, nöro bilim alanında birçok çalışma ve hastalık için önem arz eden veriler üretmektedir. fMRG, güvenlidir, invaziv değildir ve tekrar edilebilir. Bu yönleriyle fMRG geniş bir kullanım alanına sahiptir.

fMRG, herhangi bir görev ya da uyarı ile nöronal aktivite değişimleri yüzünden oluşan kandaki oksijene bağlı değişiklikleri (BOLD) algılar. BOLD sinyalindeki değişimler birçok bilgiyi ve nöronal aktiviteyi ifade edebilen geniş bir bilgi sağlar.



Şekil 3. BOLD Sinyali

1.2.1.1. Görev Tabanlı Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Nöronal aktiviteye karşılık fizyolojik çıktı ilk olarak 1890 yılında bulunmuştur. Bu kan akışına dayalı tüm hemodinamik ölçümlerin dolayısıyla fonksiyonel görüntülemenin temeli kabul edilebilir [4]. Beynin, zaman içinde sinyalde meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek için dinamik bir şekilde görüntülenmesi gerekir. Zamansal çözünürlük için uzamsal çözünürlük feda edilir ve Echo Planar Imaging (EPI) gibi ultra hızlı bir sekans elde edilir. Zaman noktalarına göre alınan bu görüntüler aktivasyonun değişimini ve beynin hangi bölgesinde nöronal aktivitenin daha fazla olduğunu dolayısıyla beynin hangi bölgesinin çalıştığını içerisindeki bilgilerde barındırır.

Görev tabanlı yapılan çalışmalar herhangi bir görev anında hangi bölgenin daha yoğun oksijenlenme yaşadığını dolayısıyla görevin beynin hangi bölümleriyle yapıldığını anlamak amacıyla efektif bir yöntemdir.

1.2.1.2. Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

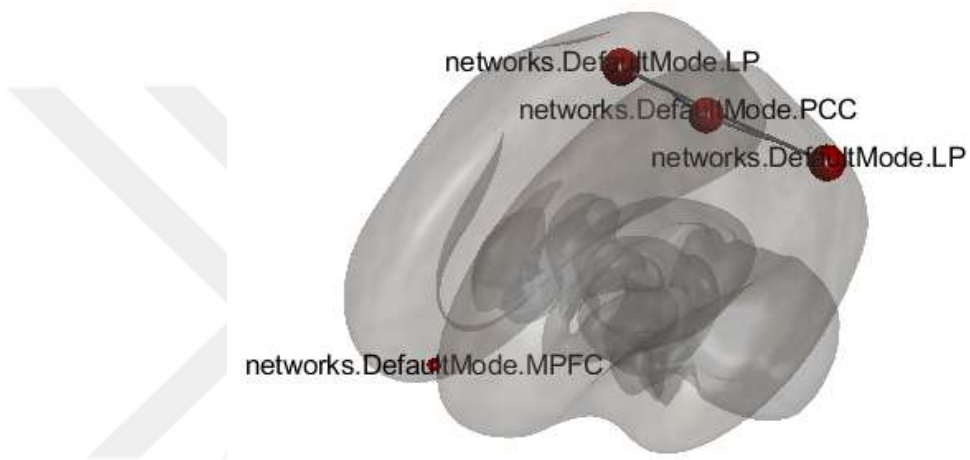
Dinlenme hali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dh-fMRG) ilk olarak 1995 yılına dayanmaktadır. Bu çalışmada düşük frekans bandında (<0.1 Hz) sensorimotor ve yardımcı motor kortekslerinde katılımcı dinlenme halindeyken yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanı sıra işitsel ve görsel sistemler arasında senkronize dalgalanmaların olduğu da bulunmuştur. Bu beynin fonksiyonel bağlantısalılığıyla alakalı bilgi edinme adına önemli bir manifesto görevini üstlenmiştir [5].

dh-fMRG klasik fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yöntemine birçok açıdan benzer fakat bu tarz çalışmalarda katılımcıların herhangi bir görev yapması ya da bir uyarıya tepki vermesi beklenmez. Katılımcılardan MR içinde 5-10 dakika boyunca (BOLD verisi toplanana kadar) sadece uzanmaları, gözlerini kapatmaları ya da herhangi bir noktaya sabit bakmaları istenir. Genellikle $T2^*$ -ağırlıklı eko planar veri toplanır bu görüntülerin 3-4 mm gibi izotropik çözünürlüğü 2-3 sn gibi de TR zamanları olur. Görev bazlı çalışmaların aksine dh-fMRG verileri birçok hastalık ya da grup için kullanılabilir.

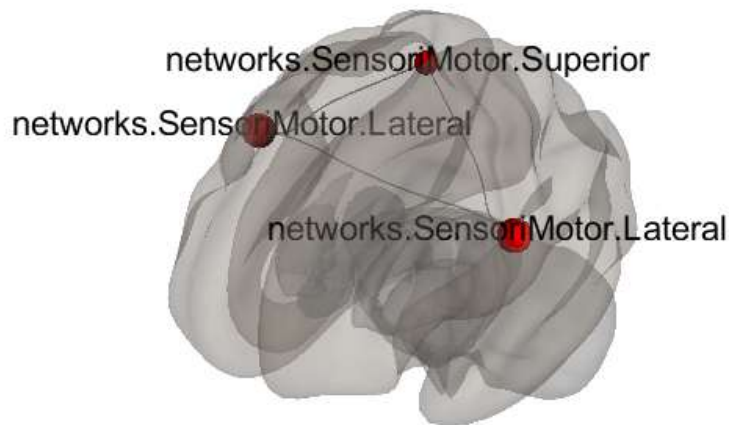
dh-fMRG, dinlenme durum ağları (RSN'ler) olarak adlandırılan en az 20 farklı beyin bağlantı düzeninin keşfedilmesine sağlamıştır. Bunlardan en önemlileri, varsayılan mod ağı (istirahatte en aktif, iç gözlem ve zihin dolaşımı ile ilgili), görsel ve işitsel işleme,

yürütme kontrolü, dorsal dikkat ve açıklık (sıradışı / dikkat çekici olayların tanımlanması) ağlarıdır. Bu ağlar beynin sağlık ve hastalıktaki bilişsel organizasyonu hakkında önemli bilgiler sağlamıştır.

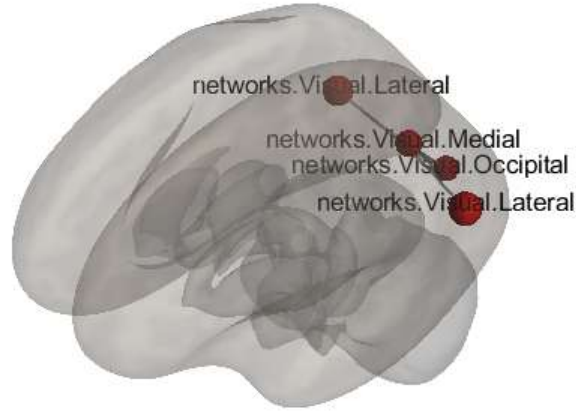
Son on yılda, araştırma alanında dh-fMRG kullanımı, göreve dayalı fMRG ve difüzyon tensör görüntülemesinin bir tamamlayıcısı olarak hizmet ederek çarpıcı biçimde genişlemiştir. Veri modelleme yöntemleri her geçen gün hızla gelişmekte ve hem analiz için hem validasyon için yeni bir sürü yeni perspektif oluşmaktadır.



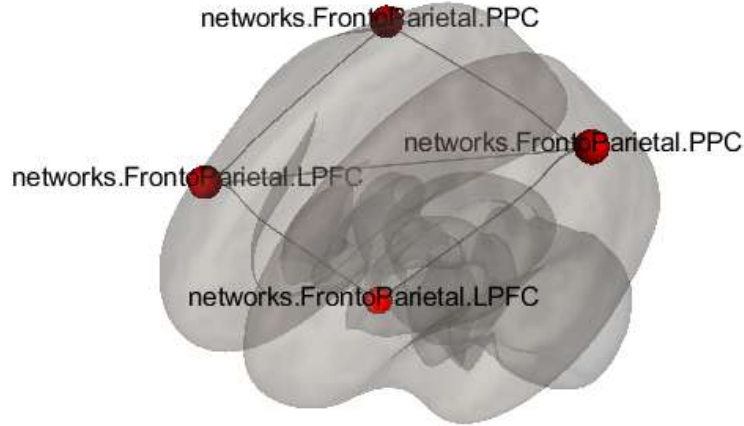
Şekil 4. Varsayılan Mod Ağı



Şekil 5. Sensorimotor Ağı



Şekil 6. Görsel Ağ



Şekil 7. Frontoparietal Ağ

RSN'lerden bazıları yukarıda şekillerde gösterilmiştir. dh-fMRG çalışmalarının, gözlerin kapalı, boş bir ekrana, noktaya veya çarpıya odaklanma ile gözlerin kapatılması konusunda düzenli bir fikir birliği yoktur. Göz kapatma yöntemi seçilirse, öznelere önemli bir kısmının 5-10 dakika sonra uykuya daleceğı ve sonuçların değışebileceğı riski göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle göz açma tekniğini tercih edilmektedir. Hangi yöntem seçilirse seçilsin, bunu deneysel bir kurulumdaki tüm konular için tutarlı bir şekilde uygulamak önemlidir.

Benzer şekilde, dh-fMRG çalışmasından kısa bir süre önce gıda, kafein, nikotin veya alkolün etkileri BOLD sinyali ve korelasyon değerleri üzerinde etkili olabileceğinden, kontrol edilmeli / standartlaştırılmalıdır.

Solunum ve kalp döngüleri, dh-fMRG'ninkine yakın düşük frekanslı salınımlar içerdiğinden, tarama sırasında aynı zamanda nabız ve solunumun da aynı anda izlenmesi önerilir.

Her ne kadar dh-fMRG çalışmaları “görevsiz” tanımına sahip olsa da, bağlantı kalıplarının nasıl değişebileceğini belirlemek için çekimler arasındaki duyuşal koşulları değiştirmek mümkündür.

Örneğin, bir denekte arka arkaya gerçekleştirilen üç adet 10 dakikalık dh-fMRG seansı olabilir: 1) beyaz bir ekran üzerindeki bir çarpıya bakan bir kontrol oturumu; 2) tavşanları, yavruları ve ördekleri görüntüleyen “mutlu” bir oturum; 3) korkutucu ya da duyuşal olarak rahatsız edici görüntüleri izleyen “korkutucu” bir oturum.

1.2.2. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntüleme

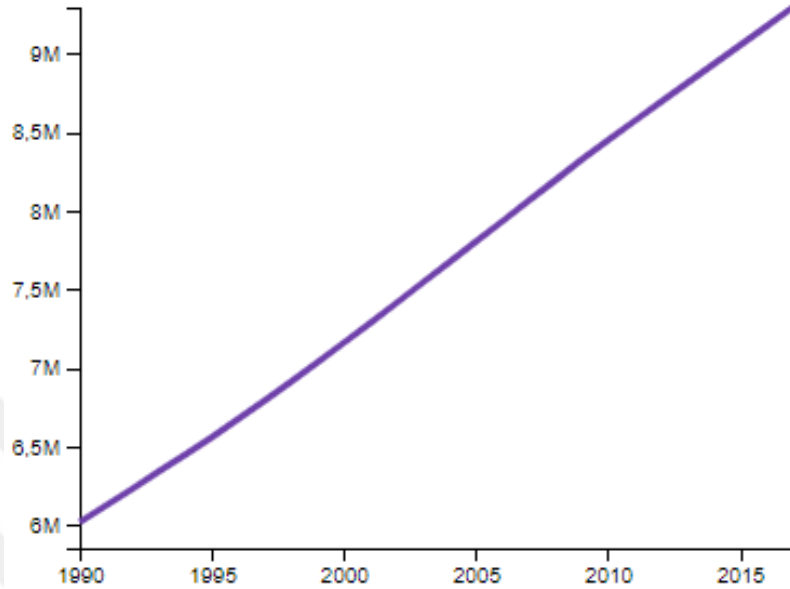
Anatomik MRG fonksiyonel gibi zamansal çözünürlük içermeyen tamamen yapısal görüntü içeren çekimlerdir. Uzaysal çözünürlüğü çok yüksektir. Gri madde, beyaz madde arasındaki kontrastın fazla olması ayrıca beyin omurilik sıvısı kontrastının da fazla olması gerekmektedir. MPRAGE adı verilen Magnetization Prepared Rapid Acquisition by Gradient Echo – gradyent eko ile hızlı çekim almak için hazırlanan magnetizasyon yöntemi kullanılır.

Anatomik yani yapısal çekimler birçok bağlantısallık analizinde kullanılmıştır. Bu analizler pek çok hastalıkta beyin hacimlerindeki veya beyin bölgelerinin hacimlerindeki değişimlerle karakterize edilmişlerdir. Yapısal görüntüler fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında da oldukça yüksek öneme sahiptir. Görsel olarak aktivasyonun veya zaman serilerindeki değerlerin beyin şablonları üzerinde hangi beyin bölgesine tekabül ettiği bulunur.

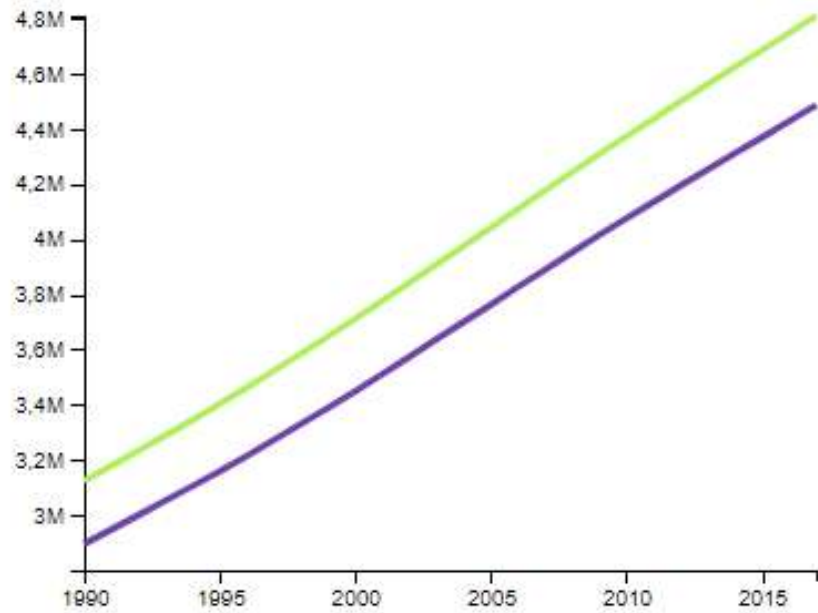
1.3. Bipolar Bozukluk

Man,-depresif hastalık olarak da bilinen bipolar bozukluk, ruh halinde, enerjide, aktivite seviyelerinde olağandışı kaymalara ve günlük görevleri yerine getirme yeteneğinde kayıplara neden olan bir beyin hastalığıdır.

Bipolar bozukluk hastalığı “Global Health Data Exchange” verilerine göre aşağıdaki şekildeki gibi değişiklik göstermiştir (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).



Şekil 8. BD hasta sayısı-(Düşey eksen kişi sayısı M:milyon)



Şekil 9. BD- Kadın-Yeşil, BD-Erkek Sayıları-Lacivert--
(Düşey eksen kişi sayısı M:milyon)

1.3.1. Bipolar Bozukluk Çeşitleri

Temel olarak bipolar bozukluğun 4 temel çeşiti vardır. Hepsi enerji, mod ve aktivite seviyelerindeki ani değişimleri içermektedirler. Bu ruh halleri, aşırı “yukarı”, derin ve enerji dolu davranış dönemlerinden (man, bölümler olarak bilinir), çok üzgün, “aşağı” veya umutsuz dönemlere (depresif dönemler olarak bilinir) kadar değişir. Daha az şiddetli man, dönemler hipoman, dönem olarak bilinir.

1.3.1.1. Bipolar Bozukluk I

Bu bipolar bozukluk çeşiti minimum 7 gün süren man, ataklar veya man, atak geçirdiğinde hastanede acil yardım ihtiyacı duyan hastalık grubudur. Genellikle depresif olarak 2 haftadır devam eden depresif atak gözükabilir. Ayrıca karma bipolar bozukluk grubu da görülebilmektedir.

1.3.1.2. Bipolar Bozukluk II

Depresif hal ve hipoman, hal desenleri olarak görülebilmektedir fakat yukarıdaki gibi tüm man, hali kapsamaz.

1.3.1.3. Siklotimik Bozukluk

En az 2 yıldır devam eden birçok hipoman, periyod sendromlarıyla hem de birçok depresif sendromla ifade edilen hastalık alt grubudur. Bunun yanında bu hastalık grubundaki semptomlar ne hipoman, teşhisini ne de depresif teşhisini sağlayabilecek gereklilikleri göstermez.

1.3.1.4. Diğer Bozukluklar

Bipolar bozukluk semptomlarını gösterip yukarıdaki 3 sınıfa da giremeyecek derecede semptomları az olan gruptur.

1.3.2. İşaretler ve Semptomlar

Bipolar bozukluğu olan kişiler, alışılmadık derecede yoğun duygu dönemleri, uyku düzenlerinde ve aktivite seviyelerinde değişiklikler ve olağandışı davranışlarda bulunurlar. Bu farklı dönemlere “ruh hali bölümleri” denir. Ruh hali bölümleri, kişi için

tipik olan ruh halleri ve davranışlarından büyük ölçüde farklıdır. Enerji, aktivite ve uykudaki aşırı değişiklikler ruh hali bölümleriyle birlikte gider [6,7].

Tablo 1. Bipolar Bozukluk Semptomları

Man, Grup	Depresif Grup
• Yüksek veya aktif hissederler • Çok fazla enerjileri vardır • Yüksek aktivite seviyeleri vardır • Ürkek hissederler • Uyuma sıkıntısı çekerler • Normalden daha aktiflerdir. • Birçok değişik konu hakkında gerçekten çok hızlı konuşurlar • Sinirli, huzursuz veya alıngan olurlar. • Düşüncelerinin çok hızlı aktığını hissederler • Bir seferde birçok şeyi yapabileceklerini düşünürler. • Riskli şeyler yaparlar	• Çok üzgün ve umutsuz hissederler • Çok az enerjileri vardır. • Düşmüş aktivite seviyeleri vardır. • Uyuma sıkıntıları çekerler ya çok uyurlar ya da çok az. • Hiçbir şeyden keyif alamazlar • Endişeli hissederler • Konstrasyonda sıkıntı yaşarlar • Birçok şeyi unuturlar • Ya çok fazla yerler ya da çok az • Yorulmuş ya da yavaşlamış hissederler • Ölüm ve intihar hakkında düşünürler.

Bazen hastalar hem mani hem de depresif semptomlar gösterebilmektedir. Bu tarz hastalıklar karma özellikli hastalık olarak ifade edilirler. Karma özellik gösteren hastalar bir yandan umutsuz ve üzgün hissederken bir yandan da aşırı derecede enerjik olabilirler.

Bipolar bozukluk mod değişimlerinin çok daha az gözüktüğü durumlarda da gözükabilir. Örneğin, bipolar bozukluğu olan bazı insanlar daha az şiddetli bir mani şekli olan hipomani yaşarlar. Hipomani, bir olay sırasında, birey kendini çok iyi hissedebilir ve çok üretken olabilir.

Uygun tedavi olmadan, hipomani hastalarında ciddi mani veya depresyon gelişebilir.

1.3.3 Teşhis

Uygun teşhis prosedürleri bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı ve üretken bir hayat sürebilmesi için onlara yardımcı olur. Bu konuda uzman herhangi doktor veya mental hastalıklar konusunda lisansı olan herhangi biriyle konuşup bipolar bozukluğun varlığını/yokluğunu sorgulamak ilk adımdır. Doktor fiziksel bir muayene yaparak bu

durumun başka bir hastalıktan olmadığını test eder. Doktor mental sağlık değerlendirmesi yapar veya bu konuda uzman olan psikiyatristlere hastayı yönlendirir.

Psikolog ya da psikiyatrist hastanın genel mental sağlığıyla alakalı sorular sorar. Bipolar teşhisi semptomlarla alakalı sorulardan oluşur (örn. ne kadar zamandır görülüyor ?,Hayatınızı olumsuz etkiliyor mu?). Uzman kişi ayrıca bipolar bozuklukla alakalı, ailenin mental sağlık geçmişiyle veya uyuşturucu kullanımıyla alakalı ve bunlara benzer risk faktörü olabilecek konularda da sorular sorar.

Bipolar bozukluk teşhisi için en az bir defa depresif, mani veya hipomani nöbeti gerekmektedir. Uzman bu krizlerden sonra hastalara ne hissettikleri ile alakalı sorular sorar. Uzman, mani nöbetinde kontrolün hastada olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü öğrenmek ister [6,7,8,9].

Doktorların kullandığı bu teşhis prosedürü aslında DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kullanırlar. DSM hastalıkla alakalı teknik ve detaylı açıklama içermektedir. Bazı soruları ve odaklandığı parametreler aşağıdadır.

DSM maniyi “farklı anormal ve ısrarlı bir şekilde yükselmiş, geniş, ya da huzursuz bir ruh hali dönemi” olarak ifade eder. En az bir hafta devam etmesi gerekir. Bu ruh halinin teşhis edilebilmesi için aşağıdaki semptomlardan en az 3 tanesi görünmelidir [81,82,83,84].

- Yüksek kendine güven
- Çok az uyku ihtiyacı
- Konuşma hızında artış
- Kolayca dikkat dağılması
- Düşünce kalabalığı
- Aktiviteye olan ilgide artış
- Psikomotor sıkıntılar.
- Yüksek riskli aktivitelerde artış.

DSM depresif hali majör depresif hal olarak tanımlar. Bu durum için aşağıdaki semptomlardan en az 4 tanesini belirlemek gerekir. Bu semptomların en az 2 hafta boyunca görülmüş olması beklenmektedir [6,7,8,9].

- İştah veya kilo, uyku veya psikomotor aktivitedeki değişiklikler
- Enerjide azalma
- Değersiz ya da suçlu hissetme
- Düşünme, konsantrasyon ve karar vermede zorluk çekme
- İntihar üzerinde düşünme veya plan yapma.

1.3.4. Tedavi

Tedavi, birçok insana - en şiddetli bipolar bozukluk formlarına sahip olanlar dahil - bile, ruh hali değişimlerinde ve diğer bipolar semptomlarda daha iyi kontrol sahibi olmalarına yardım eder. Etkili bir tedavi planı genellikle ilaç tedavisi ve psikoterapi kombinasyonunu (“konuşma terapisi” olarak da bilinir) içerir. Bipolar bozukluk yaşam boyu süren bir hastalıktır. Mani ve depresyon dönemleri tipik olarak zamanla geri gelir. Bölümler arasında, bipolar bozukluğu olan pek çok insanda ruh hali değişikliği yoktur, ancak bazı kişilerin kalıcı semptomları olabilir. Uzun süreli, sürekli tedavi bu semptomların kontrolüne yardımcı olur.

1.3.4.1. İlaç Kullanımı Yok

Farklı ilaçlar, bipolar bozukluk semptomlarının kontrolüne yardımcı olabilir. Bir birey en iyi işe yarayanı bulmadan önce birkaç farklı ilacı denemesi gerekebilir. Bipolar bozukluk tedavisi için kullanılan ilaçlar genellikle, ruh hali sabitleyiciler, atipik antipsikotikler, ve antidepresan içerirler. Bu ilaçlardan bazıları karbamazepin (carbatrol, epitol, Equetro, Tegretol), divalproeks sodyum (Depakote), lamotrijen (lamictal), lityum, valproik asit olarak sıralanabilir [6,7,9].

1.3.4.2. Psikoterapi

İlaçlar ile kombinasyon halinde yapıldığında, psikoterapi (“konuşma terapisi” olarak da bilinir) bipolar bozukluk için etkili bir tedavi olabilir. Bipolar bozukluğu olan insanlara

ve ailelerine destek, eğitim ve rehberlik sağlayabilir [6,7]. Bipolar bozukluğu tedavi etmek için kullanılan bazı psikoterapi tedavileri şunlardır:

- Bilişsel davranış terapisi
- Aile odaklı terapi
- Sosyal ritim terapisi
- Psikiyatrik eğitim

1.3.4.3. Diğer Tedavi Yöntemleri

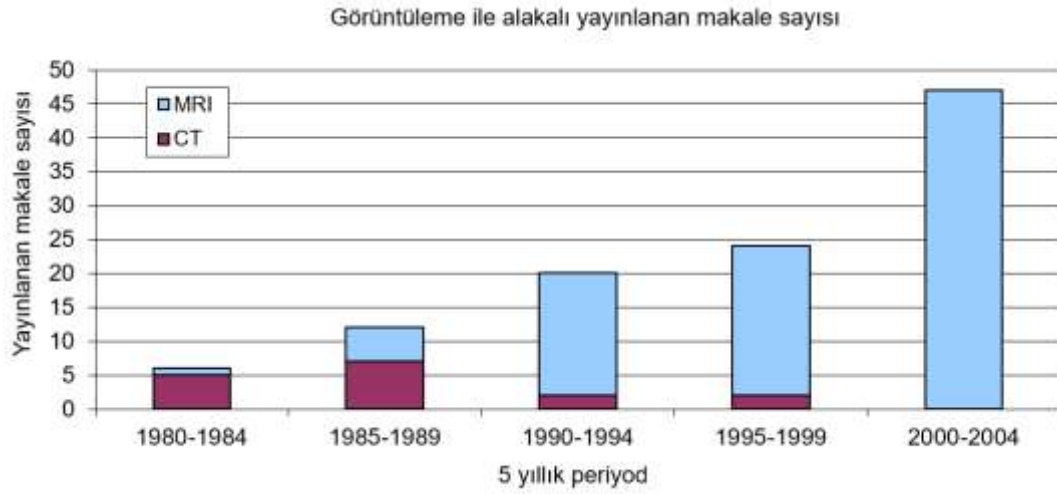
Elektrokonvülsif terapi (ECT), diğer tedavilerle iyileşemeyen ciddi bipolar bozukluğu olan insanlara yardım sağlayabilir. Bazen ECT, gebelik dahil diğer tıbbi durumlarda ilaçlar çok riskli hale geldiğinde bipolar semptomlar için kullanılır.

ECT, karışıklık, oryantasyon bozukluğu ve hafıza kaybı gibi bazı kısa vadeli yan etkilere neden olabilir. Bipolar bozukluğu olan kişiler, ECT'nin olası yararlarını ve risklerini nitelikli bir sağlık uzmanıyla tartışmalıdır.

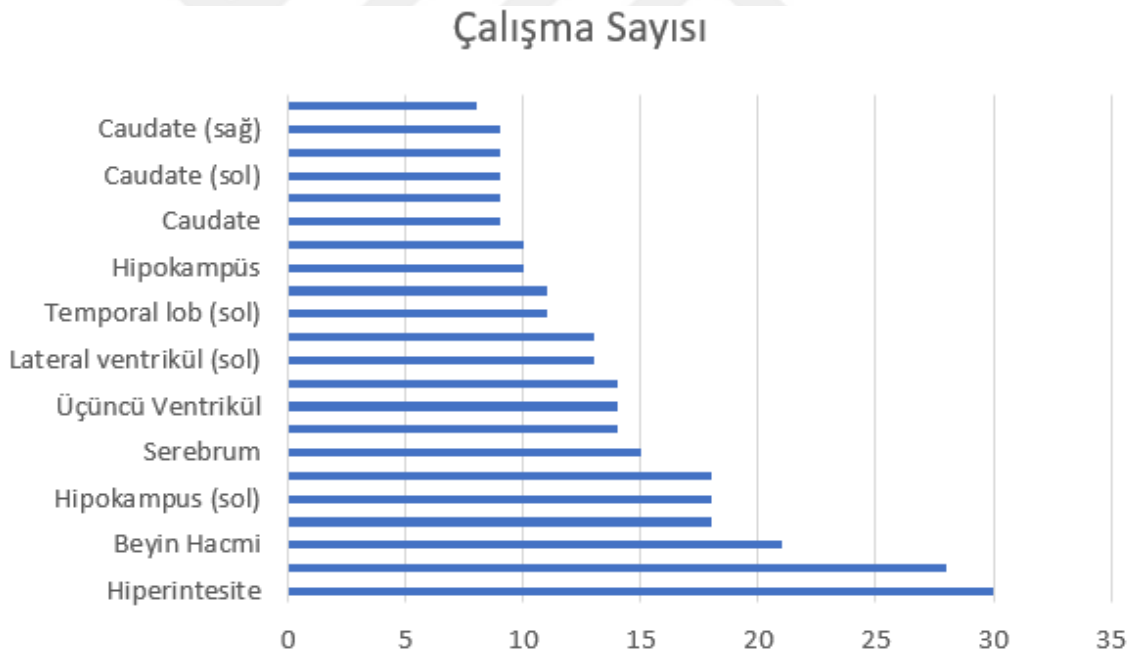
Uyku ilaçları, bipolar bozukluğu olan ve uyumakta güçlük çeken insanlar için genellikle bu tedavi yardımcı olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, eğer uykusuzluk iyileşmezse, doktor ilaçlarında değişiklik önerebilir. Sorun devam ederse, doktor sakinleştirici ilaçlar veya diğer uyku ilaçları verebilir [6,7].

1.4. Literatür Özeti

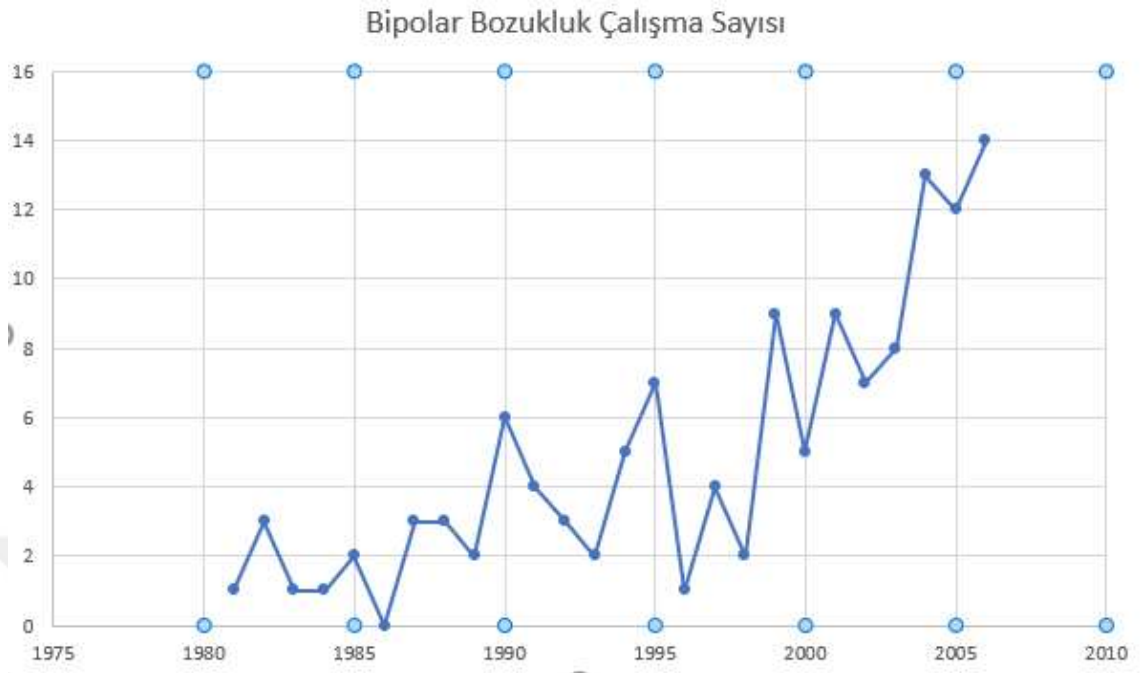
Görüntüleme yöntemleri insanın iç dinamikleriyle alakalı prensiplere hakim olabilmemiz adına insanlara bir sürü yetkinlikler kazandıran önemli bir sağlık teknolojisi koludur. Bunun yanında MRG hızla gelişen ve insanın yumuşak dokusuyla alakalı yapılan birçok çalışmada kullanılan bir görüntüleme tekniği haline gelmiştir. MRG, WHO (World Health Organization)' ya göre kanıtlanmış bir zararı bulunmamaktadır ve uzaysal ve zamansal olarak yüksek çözünürlük sağlamasıyla diğer görüntüleme tekniklerinden ayrı değerlendirilmelidir.



Şekil 10. Bipolar Çalışmaları ile alakalı görüntüleme tekniğinin değişimi



Şekil 11. Görüntüleme teknikleriyle Bipolar beyin bölgeleri üzerinde yapılan çalışma sayıları



Şekil 12. Görüntüleme teknikleriyle Bipolar üzerinde yapılan çalışma sayıları

Tablo 2. Anatomik MRG Bipolar Çalışmaları

ÇALIŞMA	Sayı Bipolar /Kontrol	Yaş Ortalama	Standart Sapma	Bölgeler	Bulgular
Brambilla P ark 2001[10]	22/22	36 / 38	10\10	Hem sağ hem sol Caudate, Putamen ve Globus Pallidus	Kontrol grubu ve bipolar bozukluk grupları arasında bazal gangliada fark bulunamamıştır. Putamen boyutları bipolar bozuklukta yaşla ters orantılıyken sağlıklılarda böyle bir fark görülmemiştir.
Caetano SC ark 2001 [11]	25/39	34.4/36.6	9.8\ 9.7	Hem sağ hem sol Talamus	Bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında posterior fossa ölçümleri veya üçüncü lateral ventrikül ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bipolar hastalarda yaş 3. ventrikül hacimleri ile doğrudan korele idi ancak sağlıklı kontrollerde bu durum aynı şekilde bulunamamıştır. Önceki hastalık epizotlarının sayısı ile sağ lateral ventrikül hacimleri arasında anlamlı doğrudan ilişki bulunmuştur. Ailesi olan hastalar, ailesi olmayanlara göre daha küçük sol ve sağ serebellar hemisferlere ve toplam vermiş hacimlerine sahipti ve daha büyük sol lateral ventrikül hacimlerine sahipti
McIntosh AM ark 2001 [12]	14/29	40.17/42.7	9.32\9.6	Tüm beyin, L + R (frontal lob, temporal lob, amigdala-hipokampal kompleksi, kaudat çekirdek, lentiform çekirdek, talamik çekirdek, lateral ventrikül) üçüncü ventrikül, dördüncü ventrikül	Bu çalışma, bir psikotik hasta örneğinde belirleyici faktörlerin klinik öneme sahip değişkenler ve serebral anatomi ile ilişkisini tanı koyma amacıyla ele almayı amaçlamıştır. Temel bileşenler analizi (PCA), her başvuruda dört faktörlü "manik", "depresif", "dağınıklık" ve "gerçeklik bozulma" faktörlerini verdi. Faktörler, incelenen dört başvuruda yüksek derecede istikrar göstermiştir.
Blumberg HP ark 2006 [13]	37/56	31.5/28.3	14.2\13.7	<u>Ventral prefrontal korteksin toplam gri ve beyaz madde hacmi</u>	VPFC hacmi yaşla beraber azaldığı gözlemlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna göre erken yetişkin dönemindeki bipolar bozukluk hastası grubunda VPFC, gri ve beyaz madde hacmi az bulunmuştur.İlaç Kullanımı Yok olan hastalarda VPFC gri madde hacminde artış gözlemlenmiştir.
Hwang J ark 2006 [14]	46/37	32.36/34.4	10.2\11.2	L + R (kaudat, putamen), bütün beyin, L + R'nin SPHARM şekil analizi (kaudat, putamen)	Striatal yapılarda grup arası hacim farklılıkları bulunmamasına rağmen, striatumun ön ve ventral yüzeylerinde anlamlı şekil farklılıkları gözlemlendi. Spesifik olarak, sağ taraf için daha belirgin olan şekil farklılıkları, ilaç-muaf bipolar bozukluk hastalarında, sağlıklı karşılaştırma deneklerine göre anlamlı bulunmasına karşın, ilaçla tedavi edilen bipolar bozukluk deneklerinde sağlıklı gruba göre fark bulunmamıştır.

Tablo 3. Fonksiyonel MRG Görev Bipolar çalışmaları (Tüm Beyin)

Çalışma	Örneklem Boyutu	Bipolar Alt Grubu	Görev
Hamilton ark 2009 (15)	21 BD, 20 SZ, 38 CON	Etümlük (n = 21)	Çalışma Hafızası (C)
Mazzola-Pomietto ark 2009 (16)	16 BD, 16 CON	Mani (n = 16)	Yap/yapma görevi (C)
Robinson ark 2009 (17)	15 BD, 15 CON	Etümlük (n = 15)	Geciken-eşleşmeyen örnek görev(C)
Welander-Vatn ark 2009 (18)	27 BD, 28 CON	Etümlük (n = 15) Depresif (n = 12)	Yap/yapma görevi (C)
Whalley ark 2009 (19)	14 BD, 15 SZ, 14 CON	Not specified	Duyusal hafıza görevi (E)
Allin ark 2010 (20)	18 BD, 19 relatives; 19 CON	Etümlük (n = 18)	Dil akış görevi (C)
Berpohl ark 2010 (21)	15 BD, 26 CON	Mani (n = 15)	Parasal teşvik gecikme görevi (E)
Glahn ark 2010 (22)	15 BD, 24 CON	Etümlük (n = 15)	Yüz-isim eşleştirme (C)

Tablo 4. Fonksiyonel MRG Görev Bipolar çalışmaları (ROI)

Çalışma	Örneklem Boyutu	Bipolar Alt Grup	Görev	ROI	Sonuçlar
Lennox ark 2004 (23)	10 BD, 12 HC	Mani (n = 10)	Açık yüz tanıma görevi(E)	Amigdala	+
Altshuler ark 2005 (24)	9 BD, 9 HC	Mani (n = 9)	Yüz ifadesi paradigması eşleştirme (E)	Amigdala	+
Blumberg ark 2005 (25)	17 BD, 17 HC	İlaç Kullanımı Yok (n = 5) İlaç Kullanımı Var (n = 12)	Yüz etki algı görevi (E)	Amigdala Amigdala	+ -
Deckersbach ark 2008 (26)	9 BD, 17 HC	Depressed (n = 9)	Geri dönüş ruh hali indüksiyon görevi (E)	ACC PFC	+ +
Taylor Tavares ark 2008 (27)	12 BD, 13 MDD, 15 HC	Depressed (n = 16)	Olasılıkçı ters öğrenme görevi (E)	dmPFC vlPFC Amigdala	+ 0 0
Berpohl ark 2009 (28)	10 BD, 10 HC	Mani (n = 10)	Duyusal resim görüntüleme görevi (E)	Amigdala	+

Tablo 5. Bipolar Bozukluk dhFMRG Çalışmaları Bağımsız Değişken Analizi metodu

Bağımsız Değişken Analizi					
Çalışma	Teşhis Prosedürü	Çalışmaya alınan katılımcı kriterleri	İlaç Kullanımı	ROI/Ağ	Sonuçlar
Brady ark.[29]	SCID	BD: 18-65 yaş arası; nörolojik hastalık öyküsü yok; şu anda hamile veya emzikli değil; 3 aylık çalışma kaydına dahil hiçbir elektrokonvülsif tedavi yok; Birkaç dakikadan daha uzun bir süre boyunca bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması öyküsü yok; MR kontrendikasyonu yok Kontroller: Psikiyatrik bozukluğun herhangi bir ekseninde güncel veya yaşam öyküsü yok	Antikonvülsanlar 9; antipsikotikler 15; benzodiazepenler 4; lityum 16; antidepresanlar 1 Alt-analiz, ilaç tedavisinin rsFC analizi üzerine önemli bir etkisi olmadığını gösterdi (pFDR <0.05)	Analiz tüm beyne uygulandı. Sadece DAN ve DMN dinlenim ağlarında fark bulundu.	BD grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre DMN ve DAN bölgelerinde hipo-bağlantı görülmüştür.
Khadka ark.[30]	SCID	Çalışmaya başlamadan önce en az 4 hafta boyunca tutarlı ilaç tedavisi ile klinik olarak stabil hastalar	Ruh dengeleyici 44; tipik antipsikotikler 2; atipik antipsikotikler 36; benzodiazepinler 11; antikolinergikler 4; SSRI'lar 16; trisiklikler / MAO'lar 13; psikostimulanlar 4	FON, CER BGN, MPN pDMN, PLN, SMN	BD <HC: FON (sol kunus, sol lingual gyrus), BGN (sağ talamus) ve pDMN'de (sol ve sağ cingulate gyrus, sol ve sağ precuneus fonksiyonel bağlantıda azalma görülmüştür. BD> HC: BD, MPN (uncus sol) ve SMN (sağ SFG, sağ MFG) sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla bağlantı sağlar

Tablo 6. Bipolar Bozukluk dhFMRG Çalışmaları Tohum Analizi

Çalışma	Teşhis Prosedürü	Çalışmaya alınan katılımcı kriterleri	İlaç Kullanımı	ROI/Ağ	Sonuçlar
Anticevic ark.[31]	SCID	Hepsi: önemli bir tıbbi ya da nörolojik rahatsızlık öyküsü yok (örneğin, epilepsi, migren, bilinç kaybıyla kafa travması); WAIS'de IQ> 80 BD: BD-I, MA veya Doktora düzeyinde araştırma klinisyenleri tarafından SCID kullanılarak teşhis edildi; eştanı eksen I bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarının en az 6 ay süreyle remisyonda olmasına izin verildi Kontroller: SCID-NP'ye göre ömür boyu tanılamadığım eksen yok; birinci derece akrabalarda ruh hali veya psikotik semptom öyküsü yok	Mood stabilizatörleri% 53; antidepresanlar% 43; atipik antipsikotikler% 34; anksiyolitikler% 35; % 16 lityum; belirli% 16 İlaç tipi, bir değişken olarak kullanıldığında sonuçları değiştirmed	Tohum bazlı amigdala, PFC (rGBC) ile sınırlı, global bir beyin bağlantı yöntemi kullanılarak tüm PFC vokselleri ile korele edildi.	BD<HC: mPFC ve rGBC arasındaki bağlantı HC grubunda daha azdır. Amigdala ve dLPFC arasındaki bağlantı HC grubunda daha azdır. BD>HC: Amigdala ve mPFC arasındaki bağlantı HC grubunda daha fazladır.
Anticevic ark.[32]	SCID	Hepsi: önemli bir tıbbi ya da nörolojik rahatsızlık öyküsü yok (örneğin, epilepsi, migren, bilinç kaybı ile kafa travması); WAIS'de IQ> 80 BD: BD-I, MA veya Doktora düzeyinde araştırma klinisyenleri tarafından SCID kullanılarak teşhis edildi; eştanı eksen I bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarının en az 6 ay süreyle remisyonda olmasına izin verildi Kontroller: SCID-NP'ye göre ömür boyu tanılamadığım eksen yok; birinci derece akrabalarda ruh hali veya psikotik semptom öyküsü yok	Psikozlu BD: duygudurum dengeleyiciler% 15; antidepresanlar% 33; atipik antipsikotikler% 45; % 24 lityum; tipik antipsikotik% 2; belirli olmayan% 15 Psikozsuz BD: duygudurum dengeleyiciler% 18; antidepresanlar% 50; atipik antipsikotikler% 25; % 12 lityum; tipik antipsikotik% 0; belirli olmayan% 18 İlaç subanaliz sonuçları: ilaçların rsFC sonuçları üzerine etkisi görülmemiştir.	vACC	BD<HC: HC grubuna göre psikoz öyküsü olan BD grubu mPFC ve VACC arasındaki bağlantı azalmıştır. BD>HC: HC grubuna göre psikoz hastası olmayan grupta artan mPFC ve VACC bağlantı artmıştır.
Brady ark.[33]	SCID	BD: 18-65 yaş arası; nörolojik hastalık öyküsü yok; şu anda hamile veya emzikli değil; 3 aylık çalışma kaydına dahil hiçbir elektrokonvülsif tedavi yok; Birkaç dakikadan daha uzun bir süre boyunca bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması öyküsü yok; MR kontrendikasyonu yok	Antikonvülsanlar 9; antipsikotikler 15; benzodiazepenler 4; lityum 16; antidepresanlar 1 Altanaliz, ilaç tedavisinin rsFC analizi üzerine önemli bir etkisi olmadığını gösterdi (pFDR <0.05)	Bilateral amigdala (ve bireysel L / R tohumları dahil), bilateral OFC, bilateral ventral striatum, vLPFC (L / R) ve ACC	BD<HC: Hem sağ hem sol amigdala ile sağ ve sol BA5, sol ve sağ SMA arasındaki bağlantıda azalma tespit edilmiştir.(p-unc<0.001) BD>HC: Sağ amigdala ve sağ BA5,sağ SMA arasındaki bağlantıda azalma tespit edilmiştir. (p-unc<0.001)

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Katılımcılar

Bu çalışmada kullanılan veriler OpenfMRI veritabanından alınmıştır ve veriye ulaşmak için gereken giriş numarası ds000030'dur. Katılımcılardan UCLA ve Los Angeles Ruh Sağlığı Dairesi'nde onaylanan prosedürlere göre çekimleri toplanmıştır [34]. Gerçekleştirdiğimiz çalışma için katılımcılar ilk olarak 49 sağlıklı 49 bipolar bozukluk şeklinde belirlenmişti. Daha sonra kişilerin kafa hareketlerine bağlı olarak bazı kişiler çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma için kullanılan kişilerin kafa hareket verileri arasında yapılan anlamlı farklılık t-testlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Katılımcılar bipolar bozukluk hastası ve sağlıklı kontrol olarak 2 grupta toplanmıştır. Bu grupların altında, bipolar bozukluk hastası kadın, bipolar bozukluk hastası erkek, sağlıklı kontrol erkek ve sağlıklı kontrol kadın olacak şekilde alt gruplar tanımlanmıştır. Bu gruplar arasında cinsiyet, hastalık ve cinsiyete bağlı hastalık seyri araştırılmıştır. Kafa hareketi kısıtlamaları sonucunda sağlıklı erkeklerden 3 kişi çalışma dışında bırakılmıştır. Kafa hareketleri translasyon parametrelerine 1 mm'den rotasyon parametrelerinde de 0.2 mm'den büyük olan katılımcılar çalışmadan çıkartılmıştır. Bipolar bozukluk hastası gruptan ise toplamda 3 kişi piskotik özellik gösterdiği dolayısıyla çalışmaya alınmamıştır. Piskotik özellik taşıyan kişiler young mania rating scale (YMRS) testinden >20 puan alan kişiler olarak belirlenmiştir.

Çalışmada kullanılan sağlıklı kontrol grubu ve bipolar bozukluk hastası grupta yapılan eliminasyonlardan sonra her iki grupta 20'şer kadın ve 25'er erkek katılımcı kalmıştır. Katılımcıların yaş yelpazesi birbirlerine uygun olabilecek en optimum şekilde elenerek seçilmiştir. Yaş farkından oluşabilecek herhangi bir aktivasyon farkının çalışma dışında tutmak ve sonuçların tamamıyla hastalık ya da cinsiyet ilişkili olmasını sağlamak

amacıyla planlanan bu durum sonuçların daha güvenilir ve kontrol edilebilir düzeye çekilmesini sağlayacaktır. Katılımcı grupların alt gruplara bölünerek işlenmesi ve sonrasında incelenmesi çalışmaya özgünlük ve derinlik kazandırması amacıyla planlanmıştır. Tüm bunlardan hareketle katılımcı planlaması birçok yönden birçok ayrıntı dikkate alınarak oluşturulmuştur. Devam eden tabloda özet bilgi paylaşılmıştır.

Tablo 7. Katılımcı demografik tablosu

	Bipolar Kadın	Bipolar Erkek	Sağlıklı Kadın	Sağlıklı Erkek
Yaş ortalama	34,9	35,68	34,25	36,08
Standart sapma	8,71148667	9,023170175	8,84237	9,121053
Kişi sayısı	20	25	20	25

2.2. MRG Çekimi

MRG verisi Ahmanson -Lovelace Brain Mapping Merkezinde bulunan 3T Siemens Trio cihazı ve Staglin Bilişsel Nörobilim Merkezindeki Siemens syngo B17 cihazıyla UCLA’da çekilmiştir. Anatomik görüntü yüksek çözünürlüklü çekimde, 4mm kesitlerde, TR=1.9sn, TE=2.26ms, matris 256*256, kesit kalınlığı 1 mm ve 176 kesit olacak şekilde çekimler alınmıştır.

Fonksiyonel MRG verileri T2*-ağırlıklı ekoplanar görüntüleme (EPI) ile 4mm kesit kalınlığında, 34 kesitte, TR=2sn, TR=30ms, flip açısı=90, matris =64*64 ve görüntüleme alanı 192 mm olacak şekilde çekilmiştir. Fonksiyonel dinlenme hali MRG çekimlerinde ise katılımcılara rahat kalmaları,gözlerini açık tutmaları herhangi bir uyarıya tepki vermemeleri ve herhangi bir şey düşünmemeleri tembih edilmiştir. Fonksiyonel MR çekimleri 304 saniye boyunca devam etmiştir.

2.3 Ön İşlemler

Çalışmamızın tüm ön işleme adımları Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) ile gerçekleştirilmiştir[35]. Ön işleme adımları genel olarak her fonksiyonel MR dinlenme hali çalışmasında ön işleme basamakları hemen hemen aynı olarak şekillenir. Bu basamaklar;

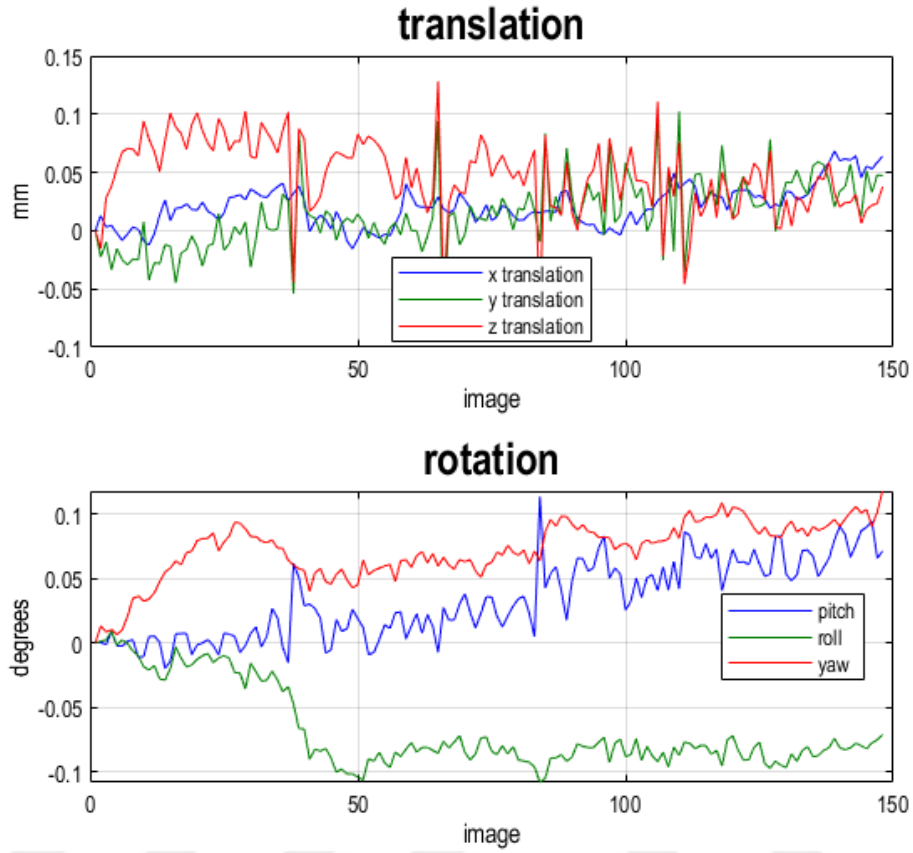
- ❖ Realignment - Hizalama
- ❖ Coregistration- Fonksiyonel ile anatomik görüntü bağdaştırma
- ❖ Normalisation- Normalizasyon
- ❖ Smoothing- Yumuşatma

2.3.1. Realignment-Hizalama

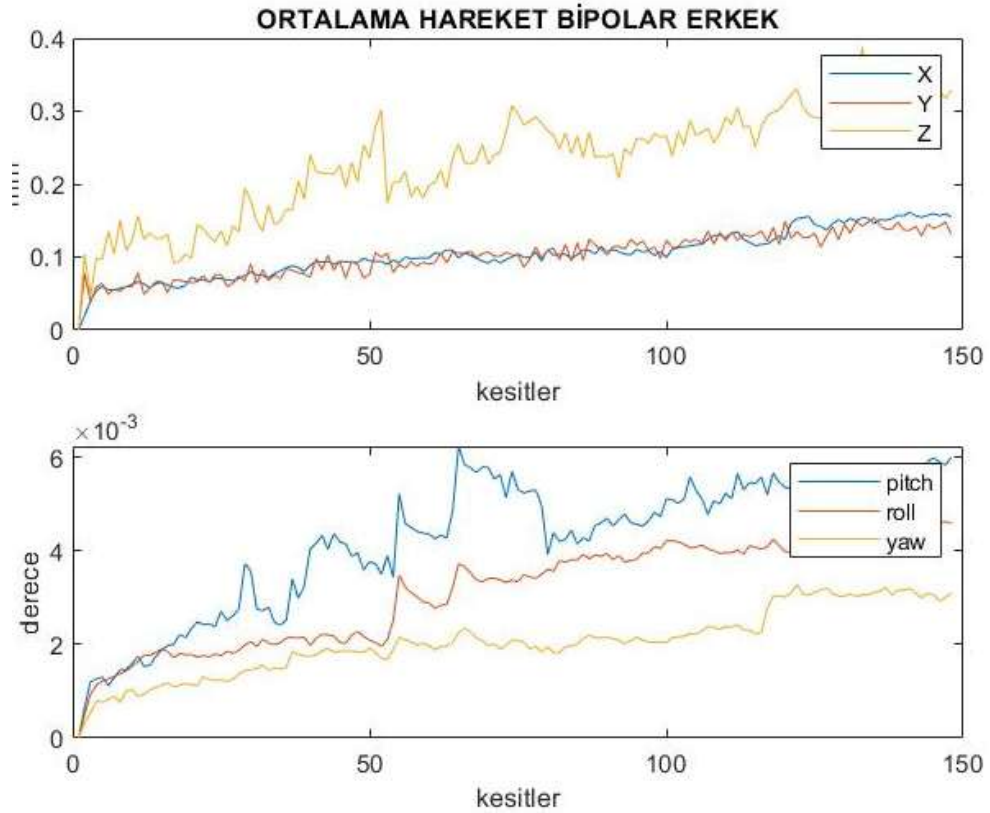
Hizalama işlemi kafa hareketi doğrulama olarak da çevrilebilir. dh-MRG çalışmaları sırasında veya koşullar arasında (çekimler arası ya da çekim içi de adlandırılabilir) katılımcının kafasının yaptığı hareketler neticesinde, görüntülerin bazıları beyin yanlış noktadayken veya önceki noktasından kafa hareketi dolayısıyla kaymışken elde edilir. Kafa hareketiyle oluşan voxel konumlandırma hataları sonuç bazında bir vokselden gelen veriyi yanlış bir vokselden geliyor gibi sınıflandırmış olabilir. Kafa hareketi aynı zamanda yaptığı hareket dolayısıyla manyetik alanın homojenliğini bozabilir. Bu sıkıntılar dolayısıyla realignment işlemi beyin kesitlerini aynı noktadan hizalamak ve verinin doğruluğunu ya da vokal koordinat doğruluğunu artırmak amacıyla ön işlemede önemli bir adımdır.

SPM içerisinde realignment algoritması rijit vücut dönüşümü elde etmeyi ifade eder. SPM’ de algoritmayı ayarlamak için birçok parametre bulunur. SPM realignment işleminden sonra rp*.txt şeklinde işlenen dosya ismi * yerine gelecek şekilde hesaplanır ve kaydedilir. Bunun yanı sıra SPM grafik arayüzünde algoritmayı manipüle edebilecek birçok ayar vardır fakat SPM varsayılan değerleri değiştirmek için önemli bir neden yoksa değiştirmemeyi tavsiye eder. Bu işlemde 7 parametre vardır ve aşağıda açıklanmıştır[36,37,38].

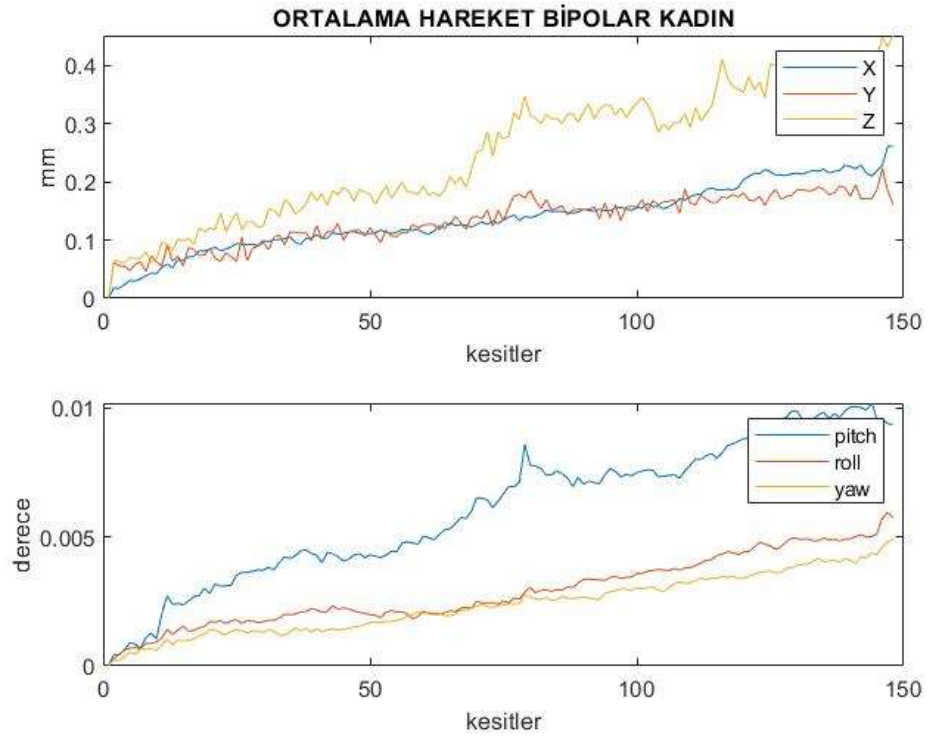
SPM hizalama için en küçük kareler yaklaşımını ve 6 parametrelili rijit uzaysal transformasyonu kullanmaktadır [35]. Bu işlev kafa hareketinden kaynaklanan artefaktları ortadan kaldırmayı amaçlar.



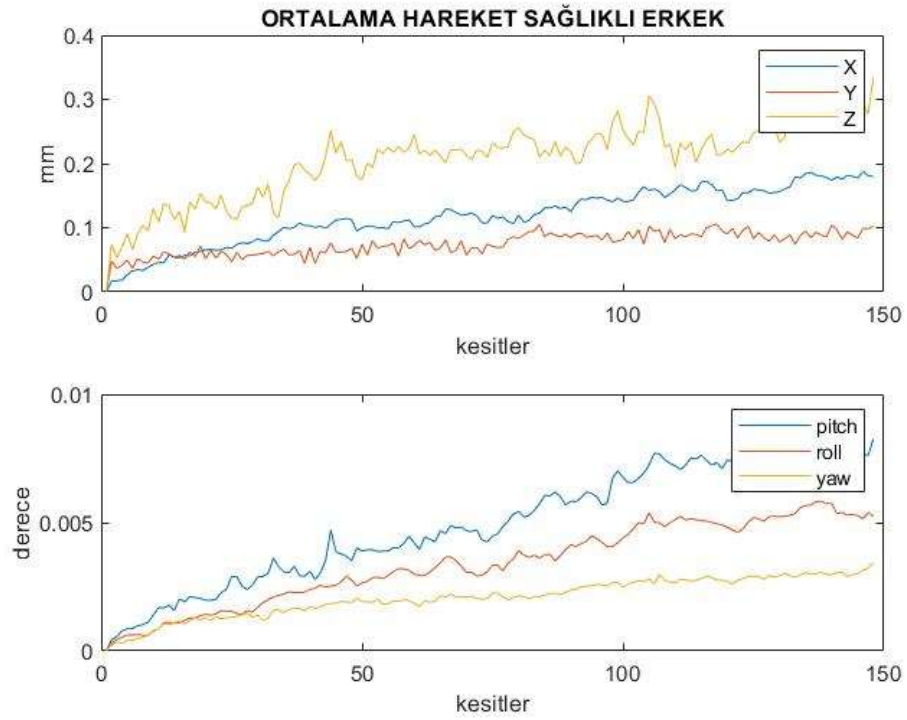
Şekil 13. Bir katılımcının hizalama çıktısı



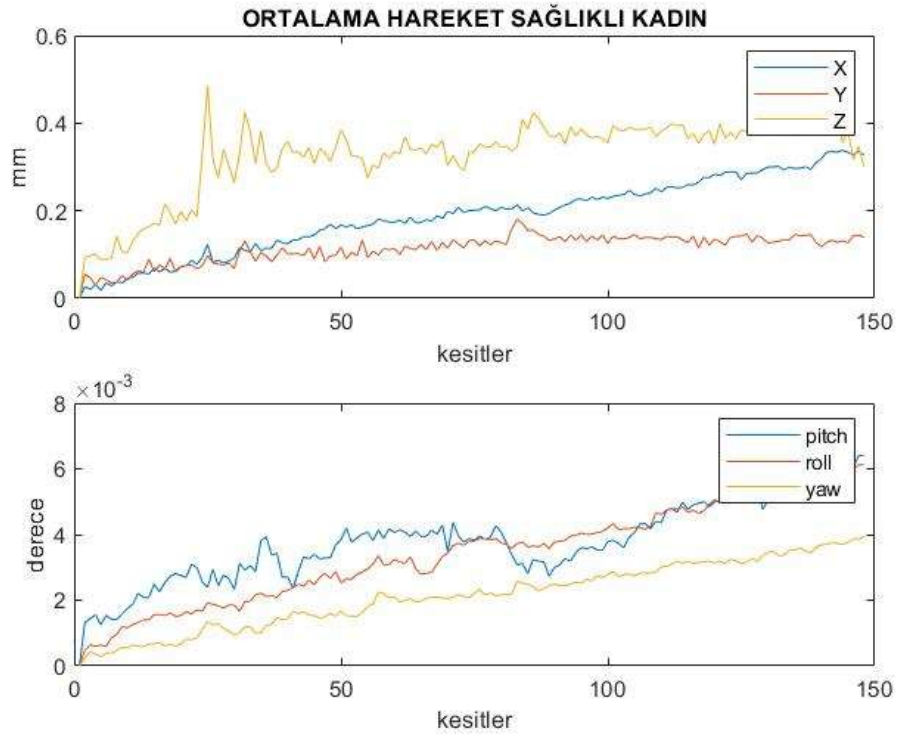
Şekil 14. Bipolar erkek grubu ortalama hareket



Şekil 15. Bipolar kadın grubu ortalama hareket



Şekil 16. Sağlıklı erkek grubu ortalama hareket



Şekil 17. Sağlıklı kadın grubu ortalama hareket

2.3.2 Görüntü Bağdaştırma

SPM görüntü eşleştirme işlevi Collignon ve arkadaşlarının önerdiği metodu kullanır [39,35]. Buradaki görüntü çakıştırmanın daha az pürüzsüz bir maliyet fonksiyonu oluşturması için modifiye edilmiştir. Maliyet fonksiyonu olabildiğince pürüzsüzleştirilmiştir ki lokal minimaya takılma ihtimali azalsın. Çakıştırma matrisleri kaynak ve diğer görüntülerin başlıklarına kaydedilmiştir. 1 numaralı denklemde $p(g1:g2)$ eşleştirilen tüm gri madde voksellerinin birleşme olasılık dağılımı iken $E(g1:g2)$ ise entropidir.

$$E(g1; g2) = \sum_{g1:g2} p(g1; g2) \log(p(g1; g2)) \quad (1)$$

Kullanılan metodun özetlenmiş hali ise 2 numaralı denklemde gösterilmiştir. Bu denklemde s $f2$ görüntüsündeki koordinat örnekleri, $f1(T_a s)$ ise rijit olarak dönüştürülmüş koordinatlar olan $T_a s$ ile örneklenmiş $f1$ görüntüsünden gelen gri değer seti, $p(f1,f2)$ ise 2-D çizim ($H(f1,f2)$) normalize edilmesiyle elde edilen dağılım olarak gösterilmiştir. 3 numaralı denklemde olasılık dağılımı gösterilmiştir. Denklemdeki N ise s örneklem setinde örtüşen koordinatların sayısıdır. Bu aşama bir fonksiyonu minimize

ya da maksimize etmeyi amaçlar. Burada α değeri minimize edilmek istenen bağdaştırma değeridir.

$$\alpha = \arg \min \left(\sum p(f1(T_a s), f2(s)) \log_2 \frac{p(f1(T_a s), f2(s))}{p(f1(T_a s), p(f2(s)))} \right) \quad (2)$$

$$p(f1, f2) = \frac{H(f1, f2)}{N} \quad (3)$$

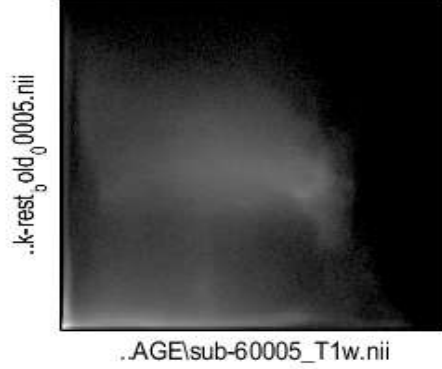
Normalised Mutual Information Coregistration

$$X1 = -2.916 * X - 0.317 * Y - 0.838 * Z + 207.028$$

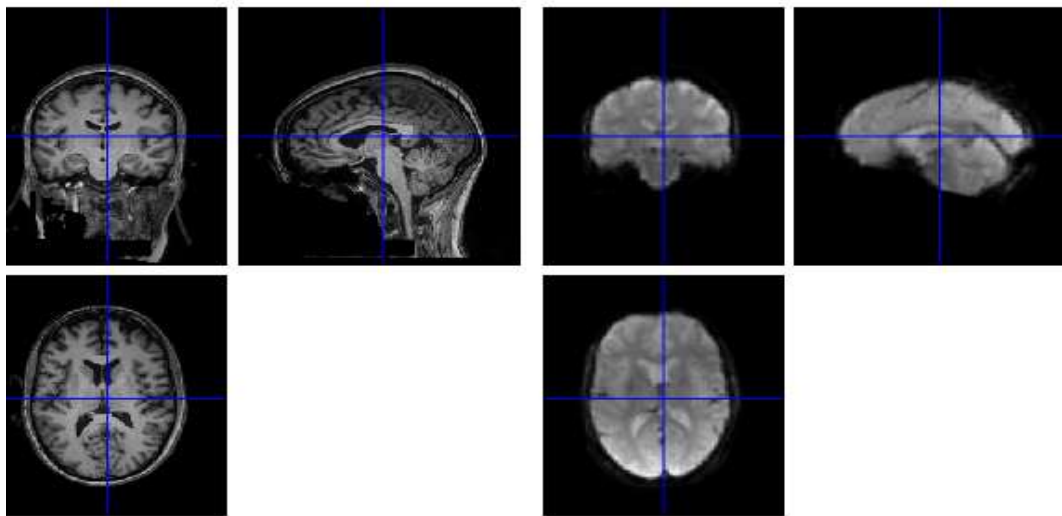
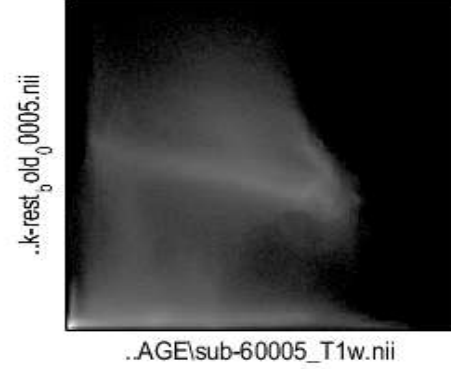
$$Y1 = -0.148 * X + 2.895 * Y - 1.032 * Z + 53.144$$

$$Z1 = -0.688 * X + 0.722 * Y + 3.773 * Z + 71.645$$

Original Joint Histogram



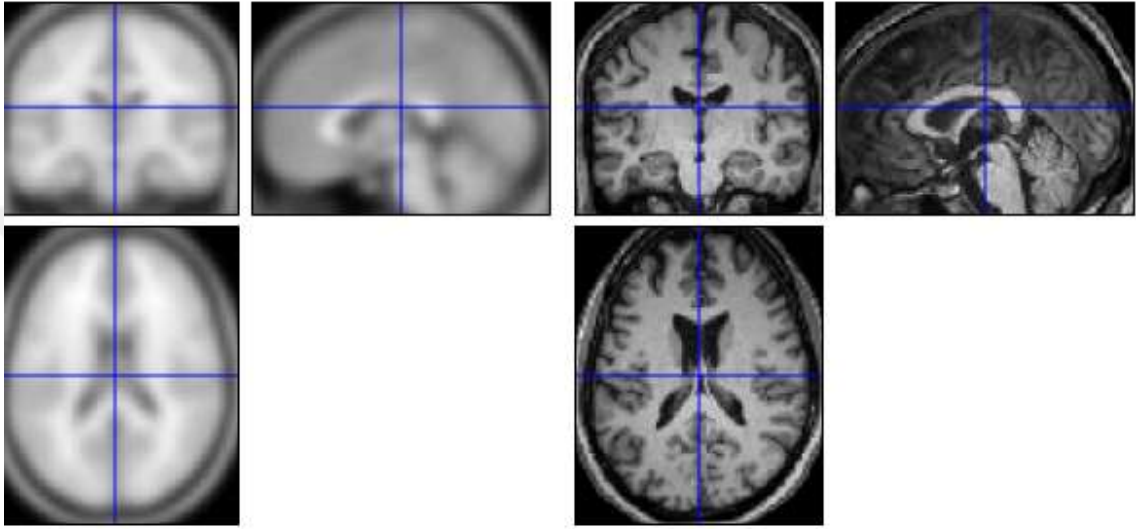
Final Joint Histogram



Şekil 18. Bir katılımcının bağdaştırma çıktısı

2.3.3 Normalizasyon

Normalizasyon işlemi birleştirilmiş segmentasyon denilen nispeten yeni bir metotla gerçekleştirilmektedir [40]. Normalizasyon işlemi herhangi bir atlastan başka bir atlasla voksel intensitelerini aktarma işlemidir.



Şekil 19. Bir katılımcının normalizasyon çıktısı

2.3.4. Yumuşatma

Bu parametre görüntü kesitlerindeki yumuşatma için kullanılan gaussian yumuşatma filtresinin genişliği için kullanılır. Gaussian yumuşatma filtresinin kullanılmasının temel sebebi fonksiyonel ve gyral anatomiden katılımcılar arası ortalama alınırken ortaya çıkan kalıntı farklarından oluşan gürültüleri bastırmak için önemlidir.

Yukarıda ön işleme adımlarıyla alakalı verilen bilgiler SPM kılavuzundan alınmıştır. Ön işleme basamaklarının yöntemleri ve parametreleri programlara göre değişiklik gösterebilir. Bu çalışmada anlatılan parametreler SPM için geçerli olan açıklamaları içermektedir[35].

2.4. Birinci Seviye Analizler

Birinci seviye analizler CONN kullanılarak gerçekleştirilmiştir. CONN SPM ve MATLAB tabanlı bir analiz programıdır(www.nitrc.org/projects/conn,

RRID:SCR_009550). Birinci seviye analizler filtreleme, ROI to ROI, ALFF, fALFF, Seed to Voxel ve ICA gibi yöntemlerdir. Bu yöntemler birçok araştırmada kullanılan genel yöntemler olarak sıralanabilir. Birinci seviye analizler tek katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bireysel analizlerdir. Burada aynı analiz her katılımcı için ayrı ayrı gerçekleştirilmektedir. Birinci seviye analizler görüntülerin istatistiksel testler için istenilen konuma getirilmesini ve istenilen dağılımları göstermesini sağlar. Bu nedenle istatistiksel testler için birinci seviye analizler elzemdir.

2.4.1. Linear Model

Basit lineer model ön işlemeden sonraki dizayn matrisini oluşturmak için gereklidir. Basit lineer model için formül aşağıdaki 4 denklemi ile gösterilmiştir.

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \epsilon_i \quad (4)$$

Burada yanıt y ($i=1, \dots, n$) giriş verilerinin x ($i=1, \dots, n$) lineer bir fonksiyon ile modellenmiş hali ile hata (ϵ) teriminin toplamıdır. Genel ifadesi yanıtın potansiyel olarak birden fazla girişe bağlı olmasından türetilmiştir. Ayrıca modelin girişlerinin lineer parametreler olması lineer ismini almasına sebep olmuştur. Burada hatanın bağımsız ve aynı dağılım gösterdiği kabul edilmektedir.

$$E[\epsilon_i] = 0 \quad \text{var}[\epsilon_i] = \sigma^2 \quad (5)$$

Basit lineer modellerin çok faydalı sistemler olmasına karşın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu noktalarda basit/genel lineer modeller kullanım için uygun değildir. Bu nedenler aşağıda verilmiştir.

- ❖ Yanıtın aralığının sınır olması (örn:0-1)
- ❖ Yanıtın varyansının ortalamaya bağlı olması

Genelleştirilmiş lineer modeller genel/basit lineer modellerin limitasyonları aşarak bu iki sorunda dahi işlevsel olarak kullanılabilirler.

2.4.1.1 Genelleştirilmiş Linear Model

Genelleştirilmiş lineer modeller, lineer tahminçiler ve iki fonksiyon ile oluşturulmuştur [41].

$$n_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi} \quad (6)$$

Yukarıda bahsedilen iki fonksiyon bağlantı fonksiyonu ve varyans fonksiyonudur. Bağlantı fonksiyonu ortalamanın lineer tahminciye nasıl bağlı olduğunu ifade eden fonksiyondur $E(Y_i) = \mu_i$. Varyans fonksiyonu ise varyansın ortalamaya nasıl bağlı olduğunu ifade eden fonksiyondur $\text{var}(Y_i) = \phi V(\mu)$. Burada ϕ dağılım parametresi sabittir. Genelleştirilmiş lineer modeller genellikle klasik lineer regresyon modellerine karşılık olarak ifade edilir. Bunlar çoklu lineer regresyon, ANOVA ve ANCOVA gibi örneklerdir. Genelleştirilmiş lineer model, lineer regresyon içeren birçok modelde kullanılır. Bunlar aşağıda listelenmiştir.

Tablo 8. Genelleştirilmiş lineer model

Model	Rastgele	Bağlantı	Sistemik
Linear Regresyon	Normal	Aynı	Sürekli
ANOVA	Normal	Aynı	Kategorik
ANCOVA	Normal	Aynı	Karışık
Logistic Regresyon	Binomial	Logit	Karışık
Loglinear	Poisson	Log	Kategorik
Poisson Regresyon	Poisson	Log	Karışık
Çoklunominal yanıt	Çoklunominal	Genelleştirilmiş Logit	Karışık

Genelleştirilmiş lineer modelin varsayımları vardır bunlar;

- ❖ Veri bağımsız olarak dağılmıştır
- ❖ Bağımlı değişkenin normal olarak dağılması gerekli değildir fakat tipik olarak eksponansiyel dağılım göstermesi beklenir.
- ❖ GLM bağımlı değişken ile bağımsız değişken arasında lineer bir bağıntıyı öngörmezken link fonksiyonu üzerinden dönüştürülmüş yanıt ile açıklayıcı değişkenler arasında lineer bir bağlantıyı öngörür.
- ❖ Açıklayıcı değişkenler orijinal bağımsız değişkenlerin nonlinear transformasyonları olabilir.

- ❖ Varyansın homojenitesi sağlanmak zorunda değildir. Hatta yüksek dağılıma yani modelin kabul edebileceği eşikten yüksek bir varyansa da sahip olabilir.
- ❖ Hatalar bağımsız olmak zorundadır fakat normal dağılıma sahip olmak zorunda değildir.

- ❖ Maksimum komşuluk tahminini genel en küçük kareler yönteminin yerine kullanır.

Genelleştirilmiş lineer modelin klasik en küçük kareler yöntemine göre avantajları;

- ❖ Yanıtın normal dağılıma sahip olması için transformasyonuna gerek yoktur.
- ❖ Rastgele komponent ile link fonksiyonu bağımsız seçilebilir. Bu yüzden modelleme yaparken daha esnek olabilir.
- ❖ Link fonksiyonu eğer fazladan efekt üretirse sabit varyansa gerek yoktur.
- ❖ Yazılım paketlerinde yukarıda adı geçen tüm işlemler için tek bir prosedür kullanılabilir.

Genelleştirilmiş lineer modellerinin sınırlamaları vardır bunlar;

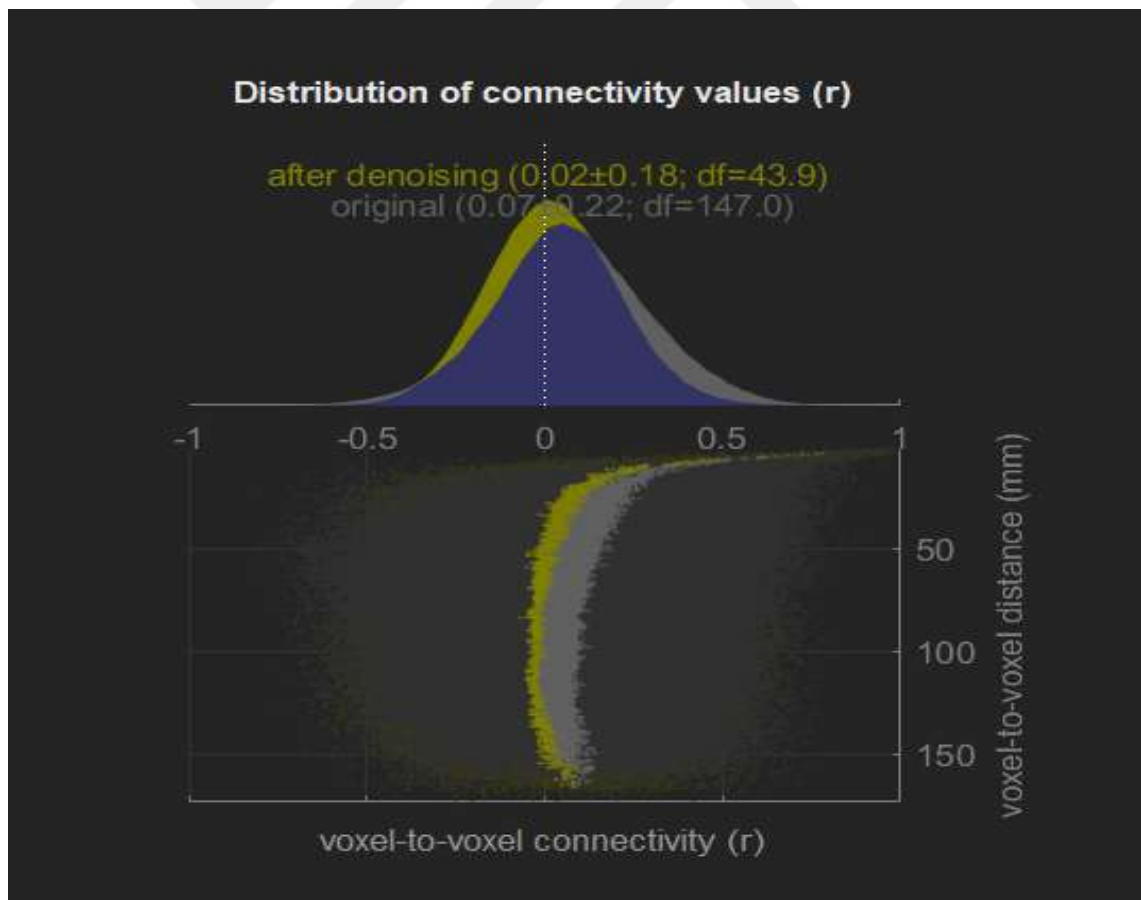
- ❖ Lineer fonksiyon. Sistemik komponent için lineer tahminci gerekir.
- ❖ Yanıtlar bağımsız olmak zorundadır.

2.4.2. Filtreleme

Birinci seviye analizlerin başlangıcı filtreleme işlemidir. Filtreleme işlemi ile düşük frekans bandı güçlenirken yüksek frekans bandı bastırılır. Bu işlem ile SNR oranı yükseltilir. İstenen frekans bandındaki özellikler çıkartılarak kullanılır. Filtreleme sonrasında oluşan keskin kenarlar yumuşatma filtresi ile yumuşatılır. Devam eden şekillerde bir katılımcı için filtre çıktıları gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda band geçiren filtre kullanılmıştır ve kesim frekansları 0.1 Hz-0.01 Hz olarak alınmıştır. Genel olarak dinlenim hali çalışmalarda düşük frekans dalgalanma bandı kullanılmaktadır. CONN üzerinde gerçekleştirilen filtreleme işlemi yukarıda bahsedilen genelleştirilmiş lineer model ile band-geçiren bir filtre ile gerçekleştirilir. Bu işlemin yapılmasının temel sebebi istenmeyen kafa hareketinden, fizyolojik parametrelerden ve başka gürültü yaratabilecek herhangi bir parametreden oluşabilecek gürültüleri bastırmasıdır [42].



Şekil 20. Filtre Çıktısı



Şekil 21. Filtre Çıktısı 2

2.4.3. ROI'den ROI'ye Analiz

ROI'den ROI'ye analiz seçilen tohum olarak alınan ROI'lerin diğer ROI'ler ile yaptığı bağlantıları analiz eden yöntemdir. Çalışmamızda da bu yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemin kullanımı sıklıkla görülebilir. Genel anlamda hipotez bazlı dinlenme hali çalışmalarında kullanılmasının yanında veri bazlı dinlenme hali çalışmalarında da kullanılabilir. Bizim çalışmamızda bu yöntem veri bazlı analiz için kullanılmıştır. ROI'den ROI'ye analizde 3 yöntem vardır.

2.4.3.1. ROI'den ROI'ye Korelasyon (RRC)

RRC matrisleri her ikili ROI için fonksiyonel bağlantısallık seviyelerini ifade eder. RRC iki ROI BOLD zaman serileri (ROI içindeki tüm vokselleri ortalayarak hesaplanır) arasındaki iki değişkenli fisher dönüşümü ile tanımlanır.

$$r(i, j) = \frac{\sum_t R_i(t) R_j(t)}{\sqrt{\sum_t R_i^2(t) \sum_t R_j^2(t)}} \quad (7)$$

$$Z(i, j) = \tanh^{-1} r(i, j) \quad (7.1)$$

Yukarıdaki formülde $R_i(t)$ i. ROI'deki BOLD zaman serilerini ifade eder. $r(i, j)$ ise i.ROI ile j.ROI arasındaki Z korelasyon katsayısıdır. $Z(i, j)$ ise fisher dönüşümü uygulanmış korelasyon katsayısıdır[42].

2.4.3.2. Çok Değişkenli ROI'den ROI'ye Bağlantısallık(mRRC)

Bu analiz iki ROI arasındaki efektif bağlantısallığın seviyesini ifade eder.mRRC iki ROI BOLD zaman serisi arasındaki korelasyon katsayısını ifade eder. Farklı olarak iki ROI BOLD zaman serisi arasındaki korelasyona bakarken bir veya birkaç farklı ROI'nin BOLD zaman serisini de kontrol eder.

$$R_j(t) = \sum_{i=1}^n \beta(i, j) R_i(t) + \epsilon_j(t) \quad (8)$$

$$\beta(i, j) | \min_{\beta(i, j)} \sum_t \epsilon_j^2(t) \quad (8.1)$$

Yukarıdaki formülde $\beta(i,j)$ en küçük kareler yöntemini kullanarak ROI'ler arasında bulunmuş çok değişkenli regresyon katsayısını ifade eder[42].

2.4.3.3. Ağırlıklı ROI'den ROI'ye Analiz (wRRC)

Bu analiz görev bazlı analizlerde spesifik fonksiyonel bağlantısallıkta kullanılır. Bu analizde yukarıdakilere benzer olarak hesaplanır fakat ağırlıklı en küçük kareler yöntemi kullanılmaktadır. Görev dizaynında ağırlıklar şart zaman serileri ile ifade edilir. Bizim çalışmamızda bu yöntem kullanılmamıştır.

2.4.4. ALFF ve f/ALFF

ALFF ve f/ALFF davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar noktasında araştırma için kullanılan popüler yöntemlerden biridir [43]. Nispeten yeni yaklaşımlardır. LFF aralığı denilen 0.01 Hz ve 0.1 Hz arasında işlemler gerçekleştirilir. Veri tabanlı yaklaşımlardan önemli bir tanesidir.

2.4.4.1. ALFF

Spontan nöronal aktivite, düşük frekansla (0.01-0.08 Hz) yüksek oranda korelasyon gösterir, ama genel olarak 0.01-0.1 olarak alınmıştır, dinlenme sırasında kan oksijen seviyesine bağlı sinyallerde meydana gelen dalgalanmalardır. ALFF nefes alma ve kalp atımı gibi vücudun metabolik hareketlerinden kaynaklanan düşük frekans bandındaki dalgalanmaları elemine eder ve dinlenme hali fonksiyonel MRG çalışmalarında dinlenme halinde ortaya çıkan spontan aktivite dalgalanmalarını aktivasyon olarak alır [5].

Zaman serileri frekans domenine dönüştürülür daha sonra güç spektrumu hesaplanır. Belirli bir frekansın gücü, bu frekans bileşeninin genliği karesiyle orantılı olduğu için, karekök, güç spektrumunun her bir frekansında hesaplanmış ve ortalama karekök, her bir vokselde 0.01-0.08 Hz boyunca elde edilerek hesaplanır[44].

2.4.4.2. fALFF

Falff, orijinal ALFF yaklaşımını iyileştirildiği bir yöntem olarak ifade edilebilir. fALFF, düşük frekans aralığındaki gücün (0.01 Hz - 0.08 Hz) tüm frekans bandına oranıdır (0-0.25 Hz) [44]. Yukarıda da belirttiğimiz gibi fALFF yaklaşımı ALFF yaklaşımıyla çok

benzerdir. fALFF kısaca algılanabilir frekans aralığının tamamındaki toplam güce bölünen düşük frekans bandındaki güç olarak ifade edilebilir.

2.5. İkinci Seviye Analizler

Grup analizler tüm katılımcılar üzerinde aynı işlevin gerçekleştirilmesi demektir. Grup analizi istatistiksel sonuç çıkarma işlevlerinin bütünüdür. Adını da tüm grubu incelemesinden almaktadır. fMRG verilerinin istatistiksel analizi için çok çeşitlilikte yaklaşımlar önerilmiştir ve bunlar her çalışma için genel adımlardan biridir. Bu analizlerin temel amacı ise değişimin anlamlılığını test etmektir.

İstatistiksel analizin iki fMRG deneyi arasında gerçekleştirilebilmesinin en basit yöntemlerinden bir tanesi de çıkarma metodudur. Bu basitçe bir koşul veya grubun ortalamasını alarak diğer koşul veya grubun ortalamasından çıkarma işlemidir. Bu metodun en zayıf yönlerinden biri ise kafa hareketine çok duyarlı değişkenlik göstermesidir ve bu da tahmin edilebileceği gibi işlemde birçok gürültüye sebep olabilecek durumları doğurur. Bu nedenle bu tarz bir istatistiki test sıfır hipotezine karşı herhangi bir istatistik sağlamak için yeterli değildir. Bundan dolayı direk çıkarma işlemleri yapılmasının yerine öğrenci t-test gibi yöntemler kullanılabilir. Bu yöntem standart sağma ve iki zaman serisi arasındaki farklar bağılı olarak çıkarma metodundaki farkları ağırlıklandırır. Standart sapması düşük ama aradaki farkın büyük olduğu yerlere yüksek T-skoru verirken, standart sapması yüksek ama aradaki farkın küçük olduğu yerlere düşük T-skor verir. Bu T-skorları voksel voksel aradaki zaman serileri kullanılarak hesaplanır.

$$t = \frac{X_1^- - X_2^-}{s_{X_1 - X_2}} \quad (9)$$

$$s_{x_1 - x_2} = \sqrt{\frac{S_p^2}{n_1}} + \sqrt{\frac{S_p^2}{n_2}} \quad (9.1)$$

$$S_p^2 = \frac{\sum(X_1 - X_1^-)^2 + \sum(X_2 - X_2^-)^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (9.2)$$

Burada 1 diye yazılı alt ekler birinci görüntüye 2 diye yazılı alt ekler ise ikinci görüntüye aittir. T-testin basit çıkarma metoduyla yapılmasına göre bu metotta kafa

hareketi bazlı oluşan gürültüler basit çıkarma metoduna göre daha iyi bastırılmıştır. S_p^2 formülde havuz varyansı olarak bulunmuştur[45].

İkinci seviye analizler katılımcılar arası farklı fonksiyonel bağlantısallık kontrastları, hastalık veya durum veya görev gibi farklılıkların karşılaştırıldığı durum kontrastları veya iki tohum bölgesi veya beyin bölgeleri arasındaki farkın test edilmesini sağlayan kaynaklar arası kontrastlar olarak sınıflandırılabilir. Bu kontrastların kombinasyonları ile gruplar, görevler veya bölgeler arası farklar analiz edilebilir.

T-test analizlerinde eşik değeri olan p testin istatistiksel gücünü ifade eden eşik değeridir. Anlamlı eşik derecesi pek çok çalışmada <0.05 seçilmektedir. Bunun anlamı yapılan her 100 testte 5 defa yanlış olabilecek sonuç çıkma olasılığını kabul etmek demektir. Örneğin 50000 civarı voksel içeren bir beyin görüntüsünde eşik değeri 0.05 seçildiğinde yanlış çıkabilecek veya yanlış olarak anlamlı değişim vardır diye etiketlenen voksel sayısı beklentisi 2500'dür. Yani bu noktada 2500 vokselde olan anlamlı aktivasyon veya fark göstergesi muhtemel olarak yanlış etiketlenmiş denilebilir. Bu sorunla alakalı son zamanlarda doğrulama algoritmaları geliştirilmiş ve pratikte kullanılmaktadır. Bunların 2 tanesinin "False Discovery Rate" FDR ve "Family wise error rate" FWE ile alakalı çalışma mekanizması aşağıda açıklanmıştır.

FDR doğrulaması eşiklenen t-test sonucunda aktif olarak bulunması beklenen voksel sayısının sonuç görüntüsünde çıkan anlamlı voksellerin sayısına bölümüyle bulunan değeri ifade edilir. Örneğin, çalışmamızda, doğrulanmamış p değeri 0.001 olarak kabul edilerek bulunan sonuçlar üzerinden FDR doğrulaması gerçekleştirilmiştir. Buna göre yaklaşık 55 bin voksel boyutunda olan görüntülerimiz üzerinde doğrulanmamış p değeri 0.001 kabul edilerek 55 adet vokselde çıkabilecek anlamlı sonucun yanlış ifade edebileceği öngörülmektedir ($p \times \text{voksel sayısı}$). Bu örnek üzerinden hareketle devam edersek, örneğin, doğrulanmamış p değeri ile anlamlı bulunan voksel sayısı örneğin 300 olursa FDR doğrulamasının eşiği $55/300$ olarak bulunur ki bu 0.18'e denk gelir ve anlamlı bir eşik olarak kabul edilemez veya doğru aktivasyonların ender görüldüğü söylenebilir. Nitekim, çalışmamızda bu eşik anlamlı eşik olan <0.05 olarak alınmıştır. Başta verdiğimiz örnekten yola çıkarak doğrulanmamış t-test sonuç tablomuzda anlamlı bulunan voksel sayısı minimum $55/0.05$ 'den 1100 olarak bulunmaktadır. 1100 vokselde daha az anlamlı voksel bulunması FDR doğrulaması için bulunan

aktivasyonların yeterli güçte olmadığı veya yanlış olduğunun göstergesi olarak kabul edilir.

$$v = p_{unc} * num(X) \quad (10)$$

$$q = v/a \quad (10.1)$$

Buradaki 10 numaralı formülde num(x) görüntüdeki voksel sayısını ifade ederken v yanlış aktivasyon olarak kabul edilebilecek voksel sayısını ifade eder. 10.1 numaralı formülde a doğrulanmamış t-test sonucundaki anlamlı bulunmuş voksel sayısını ifade ederken q ise FDR doğrulanma eşiğini/değerini ifade eder [46].

FWE için kullanılan yöntemlerden birisi Monte Carlo Küme Simülasyonudur. Bu simülasyon ile bulunan aktivasyon kümelerinin anlamlı kabul edilebilmesi için yumuşatmasına da bağlı olarak belirlenen küme eşikleri ile anlamlı kabul edilemeyecek küçüklükteki kümeleri eleme işlemidir. Bu işlemi gerçekleştirmenin amacı sonuçta bulunan aktivasyon kümelerinin saf gürültüden rastgele olarak oluşup oluşamayacağının test edilerek, gürültüden dolayı oluşma ihtimali olan kümelerin saptanması ve elenmesidir. Bu doğrulamayı yapmak için gereken işlem adımları algoritmaya verilen girdilerden sonra aşağıda verilmiş ve açıklanmıştır.

Maske: Bu simülasyon için gereken önemli bileşenlerden biridir. Maske boyuntunda rastgele atanmış voksellerden oluşan beyin görüntüleri oluşturulur. Bu adımda maskenin verilerin gerçek maskesi olması dolayısıyla aynı boyutlarda olması çok kritik girdilerden biridir.

Blur Katsayıları: Blur katsayıları ile girilerek veya sisteme hesaplatılarak x,y ve z yönünde bulunur. Blur ne kadar yüksek ise küme eşiği de o kadar yüksek olacaktır.

Bu iki girdi monte carlo simülasyonu için gereken girdilerdir.

- ❖ Rastgele verilerle tamamen rastgele beyin görüntüleri oluşturulur.
- ❖ Daha sonra bu görüntüler üzerinde analizler gerçekleştirilir.
- ❖ Doğrulanmamış p ve doğrulanmış p (q) değerlerine göre küme boyutları saptanır.
- ❖ Küme boyutlarının görülme sıklığı tespit edilir.

Küme eşik boyutlarını bulmak için varsayılan iterasyon sayısı 1000'dir. Bu kadar iterasyonda sonuçlar bulunur ve doğrulanmamış p ve alfa diye adlandırılan doğrulanmış değerlerle bu değerleri sağlayacak küme eşikleri belirlenir. Örnek bir monte carlo simülasyonu çıktısı gösterilmiştir.

```
Mask filename = average_optthr
Voxels in mask = 230152
Gaussian filter width (FWHM, in mm) = [8.586, 9.322, 9.444]
Individual voxel threshold probability = 0.001
Number of Monte Carlo simulations = 1000
```

Cl	Size	Frequency	Cum Prop	p/Voxel	Max	Freq	Alpha
1	4340		0.203403	0.001014	0	1.000000	
2	2333		0.312743	0.000995	0	1.000000	
3	1560		0.385856	0.000975	0	1.000000	
4	1326		0.448001	0.000954	0	1.000000	
5	1060		0.497680	0.000931	0	1.000000	
6	1010		0.545016	0.000908	0	1.000000	
7	794	0.582228	0.000882	0	1.000000		
8	758	0.617753	0.000858	0	1.000000		
9	669	0.649107	0.000831	0	1.000000		
10	611	0.677743	0.000805	1	1.000000		
11	535	0.702817	0.000779	1	0.999000		
12	464	0.724563	0.000753	0	0.998000		
13	380	0.742372	0.000729	0	0.998000		
14	403	0.761260	0.000708	0	0.998000		
15	373	0.778741	0.000683	4	0.998000		
16	314	0.793457	0.000659	3	0.994000		
17	276	0.806393	0.000637	6	0.991000		
18	280	0.819515	0.000616	3	0.985000		
19	254	0.831420	0.000595	10	0.982000		
20	221	0.841777	0.000574	4	0.972000		
21	204	0.851338	0.000554	3	0.968000		
22	205	0.860946	0.000536	12	0.965000		
23	189	0.869804	0.000516	10	0.953000		
24	167	0.877630	0.000497	12	0.943000		
25	144	0.884379	0.000480	13	0.931000		
26	148	0.891316	0.000464	14	0.918000		
27	138	0.897783	0.000448	13	0.904000		
28	140	0.904345	0.000431	19	0.891000		
29	133	0.910578	0.000414	20	0.872000		

Şekil 22. FWE Çıktısı

3. BÖLÜM

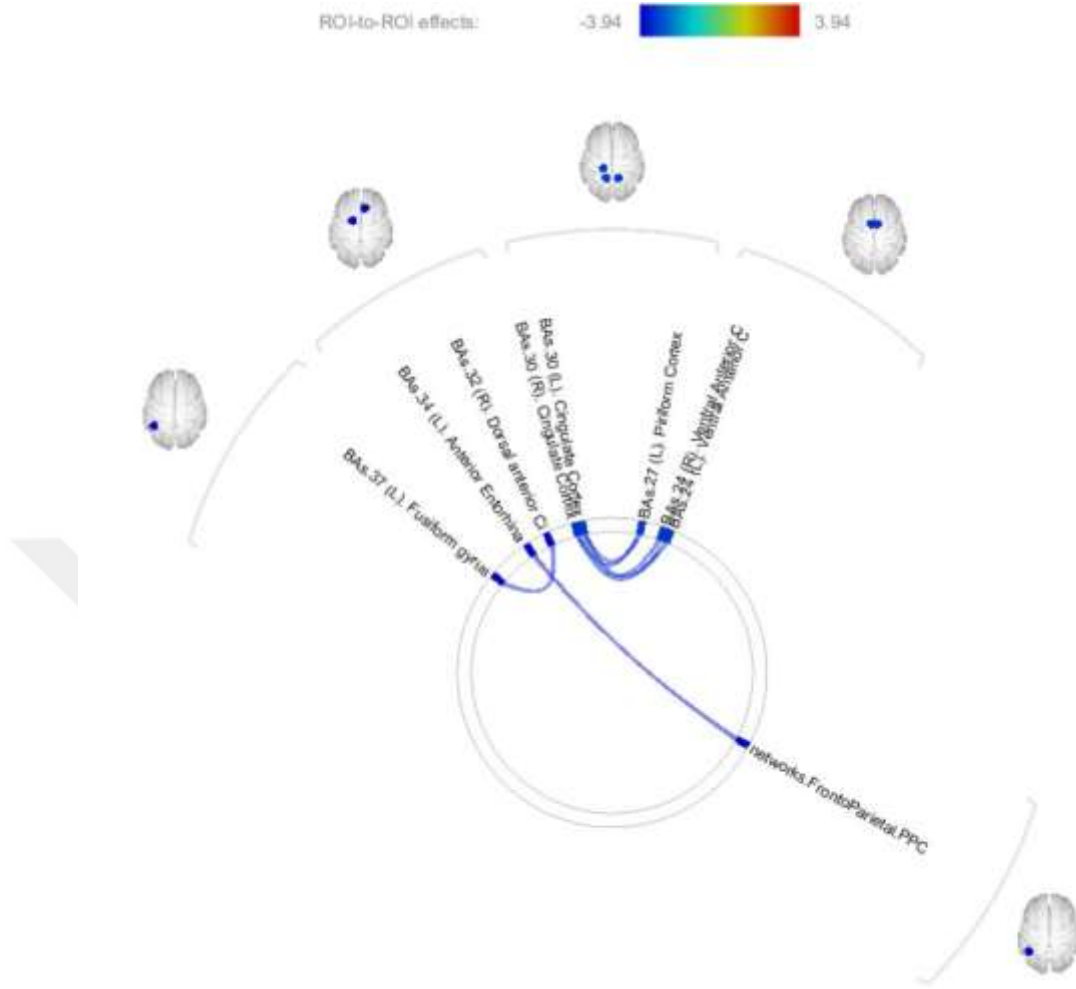
BULGULAR

3.1. ROI'den ROI'ye Sonuçlar

Aşağıda gösterilen şekil ve çıktılar 5 alt gruba aittir. Bu gruplar, bipolar-sağlıklı,bipolar erkek-sağlıklı erkek,bipolar kadın-sağlıklı kadın, sağlıklı kadın-sağlıklı erkek ve bipolar kadın – bipolar erkek olarak belirlenmiştir. Bu 5 grup üzerinde iki örneklem t-test ile sonuçlar araştırılmıştır.

3.1.1. Bipolar Bozukluk Grubu – Sağlıklı Grup ROI Sonuçları

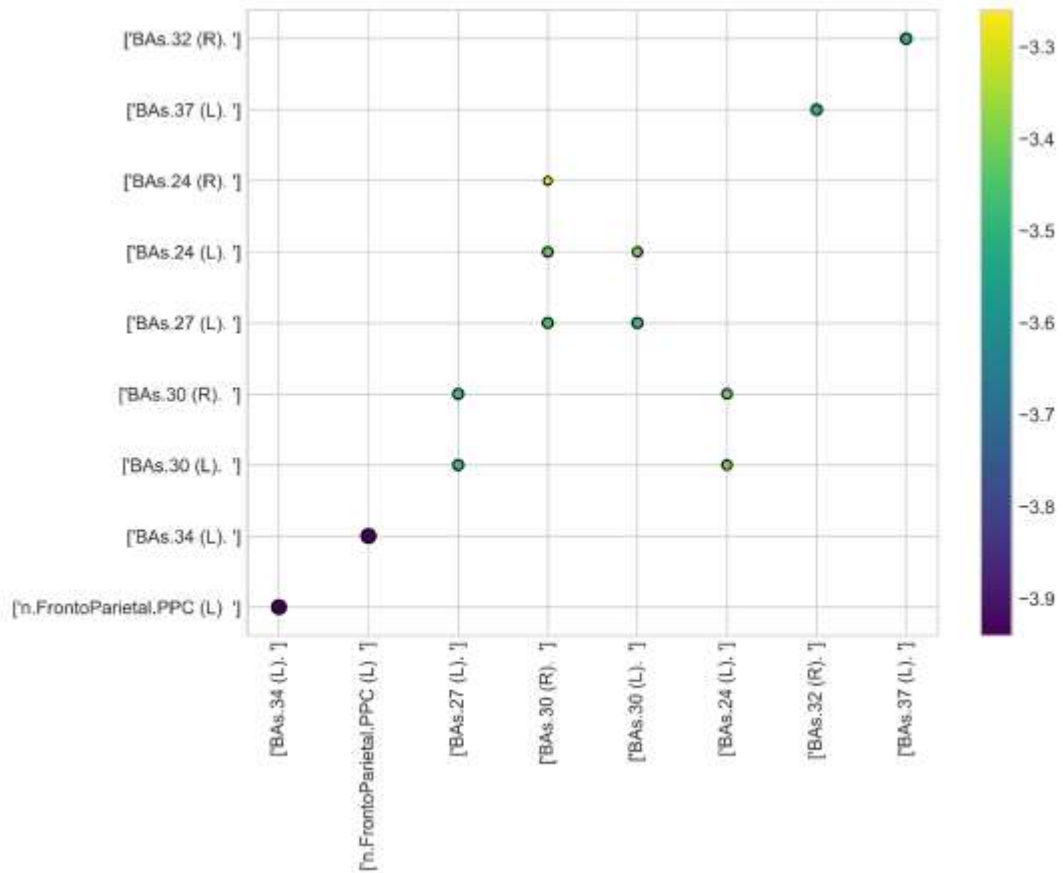
3.1.1.1. Azalan Korelasyonlar- (HC>BP)



Şekil 23. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tablo 9. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BA.34 (L).	n.FrontoParietal.PPC (L)	3.94	0.0001	0.0104
n.FrontoParietal.PPC(L)	BA.34 (L).	3.94	0.0001	0.0104
BA.27 (L).	BA.30 (L).	3.48	0.0004	0.0253
BA.27 (L).	BA.30 (R).	3.47	0.0004	0.0253
BA.30 (R).	BA.27 (L).	3.47	0.0004	0.0300
BA.30 (R).	BA.24 (L).	3.42	0.0005	0.0300
BA.30 (L).	BA.27 (L).	3.48	0.0004	0.0335
BA.24 (L).	BA.30 (R).	3.42	0.0005	0.0335
BA.24 (L).	BA.30 (L).	3.39	0.0005	0.0335
BA.30 (L).	BA.24 (L).	3.39	0.0005	0.0335
BA.30 (R).	BA.24 (R).	3.26	0.0008	0.0340
BA.32 (R).	BA.37 (L).	3.50	0.0004	0.0462
BA.37 (L).	BA.32 (R).	3.50	0.0004	0.0462



Şekil 24. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Sağlıklı grup ile bipolar bozukluk grubu arasında gerçekleştirilen iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları şekil 23, tablo 9 ve şekil 24 ‘de gösterilmiştir. Şekil 23, bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısalılığı bölgesel olarak gösterirken, tablo 9, fonksiyonel bağlantısalılığın istatistikî gücünü ve eşliğini gösterir. Şekil 24 ise fonksiyonel bağlantısalılığın özeti olarak ifade edilmiştir.

Brodmann Area (BA) 34 (L) beynin entorhinal korteks bölgesinin dorsal bölümünde yer alan BA bölgesidir[47,48]. Entorhinal korteks(EC), görevlerine, nöranal aktivasyonlarına ve anatomik özelliklerine göre lateral ve medial olmak üzere 2 parçaya ayrılabilir. Lateral (Orta çizgiden uzak) EC daha çok bilinen objelerin yerleriyle alakalı işlevlerde rol alırken, medial EC bölgesi ise daha çok yeni objelerin ve objeler arası farkların gözlemlenmesi ve/veya anlaşılmasında rol oynar[49,50,51].Bu özelliklerinden dolayı EC hafıza ile alakalı literatür çalışmalarında oldukça fazla yer almış ve

araştırılmıştır. EC hipokampal bölge ile aktif ve çok sayıda bağlantı yaparak duyuşal bilgi işlemedeki ana beyin bölgelerinden biri olmasının yanı sıra yapılan çalışmaların pek çoğunda ortaya çıkan mekansal veri işlenmesinde de önemli rol oynar. EC büyük ve karmaşık yapıdır ve bağlantıları topografik olarak düzenlenmiştir[50,51,52]. Bundan dolayı EC deki farklılıkların anlaşılması, hafızadaki rolüyle alakalı gerçeklere ışık tutabilecek düzeyde önemlidir. FrontoParietal ağının içerisinde yer alan posterior parietal korteks nesne odaklı hareket organizasyonunda proksimal ya da distal kanallardan gerçekleşmesinden bağımsız olarak çok önemli ve kritik bir rol oynamaktadır. Görüntü-motor işlevlerinde beynin dorsal görsel yolakları, ventral yolaklarda yer alan obje tanıma ve tanımlama üzerine özelleşmiş diğer beyin bölgelerine tamamlayıcı şekilde katkı sağlar bu oryantasyon, şekil, uzamsal konum ve boyut vb. gibi nesnesel özellik tanımda ya da işlemede çift işlem modunun varlığını gösterir. Bunun aksine, hareket için hedef konumunda bulunmayan diğer veriler hareket durumunda ihmal edilir[53]. Elektrofizyolojik çalışmalar posterior parietal korteksin görsel akış düzenlerine ve hareket derinliğine karşı çok hassas nöronlar içerdiğini göstermiştir[54].

Literatürde yapılan tüm bu çalışmalar ışığında bipolar bozukluk hastası kişilerde, görsel obje tanıma, objeler arası farkın ve ortama yeni gelmiş objelerin incelenmesiyle alakalı beyin bölgelerinin birbirleriyle sağlıklı kişilere göre daha yüksek bağlantısalılık gösterdiği ortaya koyulmuştur.

Broadmann area 27 beynin piriform korteks bölgesinde yer alan bir beyin bölgesidir[47,48]. Piriform korteks, en belirgin ve en büyük koku alma bölgesidir. Piriform korteks adını armut şeklindeki yapısından almıştır[55]. Piriform korteks (PC) ile alakalı uzun yıllardır yapılan pek çok çalışma vardır. Yapılan bu çalışmalar kararlı bir aktivasyon sonucu verme noktasında yetersiz kalmışlardır. Bunun pek çok metodolojik kaynaklı sorunu olabileceği gibi en önemlilerinden biri de kokunun takip ettiği yolağın ağız yolağı veya burun yolağı olmasıyla alakalı olabileceğidir[56,57,58]. Nöronal aktivite noktasında yapılan çalışmalarında işaret ettiği üzere konunun hoşluğu, yoğunluğu ve kalitesi PC aktivasyonunu etkilemektedir. Broadmann area 30 beynin cingulate korteks bölümünde bulunan BA alanıdır[47,48]. Cingulate korteks his, algı ve aksiyon arasında sinirsel arayüz olarak tanımlanabilir. Bu iddia cingulate korteksin bu görevlerden sorumlu bölgelerle yaptığı anatomik bağlantılarla desteklenmektedir[59].

Cingulate korteksin beynin motivasyonel ve duyuşal işleme işlevlerindeki rolü beynin ödül merkezleriyle yaptığı bağlantılarla desteklenmektedir(e.g Orbifrontal korteks). Cingulate korteks anterior ve posterior olmak üzere 2 bölgeye ayrılabilir. Bu bölgelerden Anterior Cingulate korteks (ACC) ortabeyin dopamin nöronlarının ödül odaklı en büyük hedeflerinden biridir[59]. ACC ve PCC'nin lateral prefrontal korteks ile karşılıklı bağlantı yapması, prefrontal korteksin kontrol, hafıza, öğrenme ve ifade etmede ödül sistematığının bu fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Cingulate korteks ayrıca soluma,sindirim, kardiyovasküler ve gözbebeğı kontrolü gibi pek çok otonom fonksiyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca duyuşal sorumluluk ve tutum gibi somatik fonksiyonlarda da rolü bulunmaktadır[60].

Tüm bu bulgular ve bilgiler ışığında bipolar bozukluk hastaları sağlıklı kontrol grubuna oranla PC-CC bağlantısında daha aktif bağlantı göstermiş olup kokusal uyarılarla ödül merkezi ve onun çalışma sistematığının bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bipolar bozukluk hastası kişilerin kokusal uyarılarla, his ve algı ve dolayısıyla aksiyon noktasında daha yoğun bir uyarılma gösterdiği ortaya konmuştur. Bundan dolayı, bipolar bozukluk hastalığına sahip kişilerin çevrelerindeki kokularla alakalı yaşadığı deneyimler sağlıklı insanlara göre daha yoğun olarak adlandırılabilir.

BA 24 ventral anterior cingulate korteksin bir bölgesidir. Yukarıda da bahsedildiğı gibi ACC ödül merkezleriyle bağlantılı olarak his,duyuşal ve aksiyonel olarak ödül merkeziyle bağlantılı çalışır. BA 30 ise cingulate korteksin bir bölümü olarak geçmektedir[47,48].

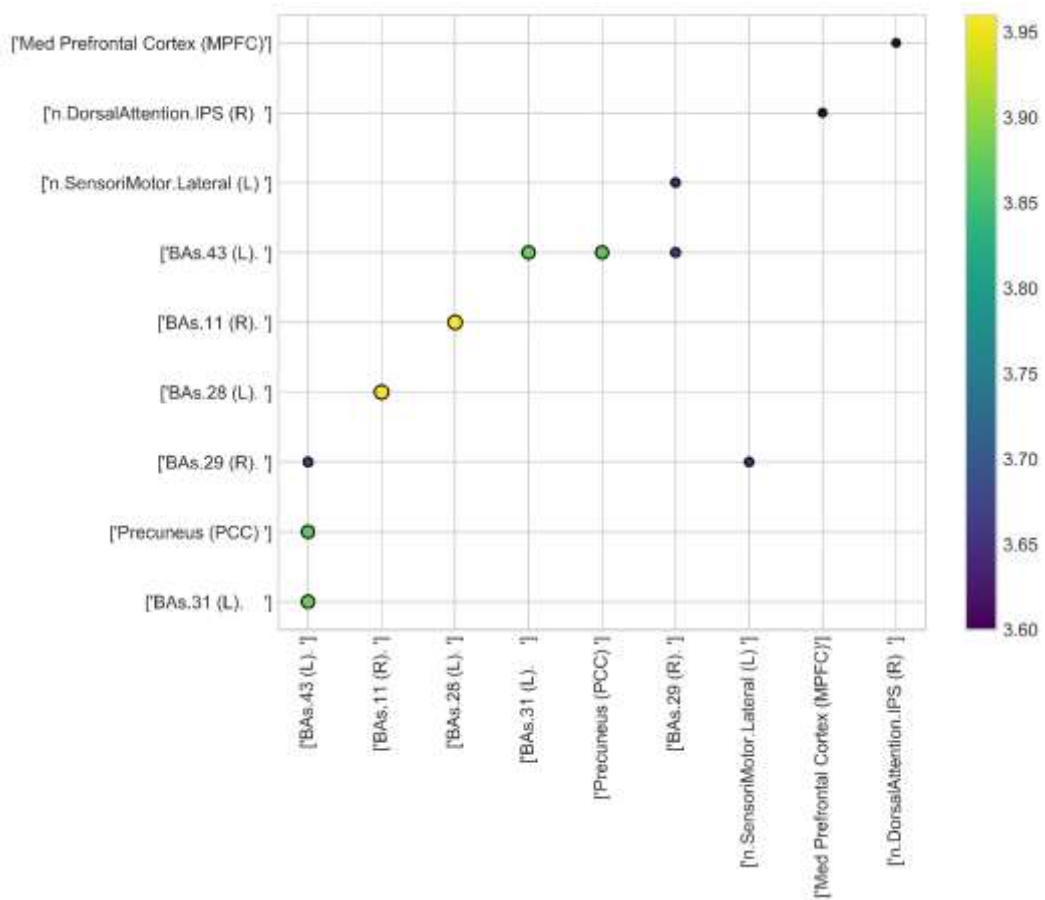
3.1.1.2 Artan Korelasyonlar (HC > BP)



Şekil 25. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tablo 10. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T değeri	p-unc	FDR-corr
BA43 (L).	BA31 (L).	3.88	0.0001	0.0067
BA43 (L).	Precuneus (PCC)	3.87	0.0001	0.0067
BA43 (L).	BA29 (R).	3.66	0.0002	0.0092
BA11 (R).	BA28 (L).	3.96	0.0001	0.0098
BA28 (L).	BA11 (R).	3.96	0.0001	0.0098
BA31 (L).	BA43 (L).	3.88	0.0001	0.0126
Precuneus (PCC)	BA43 (L).	3.87	0.0001	0.0134
BA29 (R).	BA43 (L).	3.66	0.0002	0.0146
BA29 (R).	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.64	0.0002	0.0146
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BA29 (R).	3.64	0.0002	0.0292
Med Prefrontal Cortex (MPFC)	n.DorsalAttention.IPS (R)	3.60	0.0003	0.0332
n.DorsalAttention.IPS (R)	Med Prefrontal Cortex (MPFC)	3.60	0.0003	0.0332



Şekil 26. Sağlıklı grup>Bipolar grup iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Sağlıklı grup ile bipolar bozukluk grubu arasında gerçekleştirilen iki örneklem t-test artan sonuçları şekil 25, tablo 10 ve şekil 26 'de gösterilmiştir. Şekil 25, bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı bölgesel olarak gösterirken, tablo 10, fonksiyonel bağlantısallığın istatistiki gücünü ve eşiğini gösterir. Şekil 26 ise fonksiyonel bağlantısallığın özeti olarak ifade edilmiştir.

BA 43 bölgesi beynin birincil tat alma korteksinde bir BA bölgesidir[47,48]. Birincil tat alma bölgesi (PGC) nöronları talamusun ventral posterior medial çekirdeği ile bağlantılıdır. Birçok duyu gibi tat alma duyusu da dorsal beyin sapından ya da omurilik üzerinden talamusa taşınır daha sonra sorumlu kortikal bölgelere geçer[61]. Bu bölge içerisinde salyayı, bulantıyı ve yutmayı düzenleyen medula, duygusal kontrol yapan limbik sistem ve beslenmeyi alışkanlıklarını denetleyen hipotalamus bulunur[61]. Yapılan çalışmalarda tatla doğrudan alakalı kelimelerin sadece okunmasıyla bile anterior insula, frontal operculum ve ödül merkezi olan orbital frontal korteks bölgeleri

aktivasyon göstermiştir[62]. PGC nin ödül merkeziyle olan bağlantısının yansıması olarak PGC posterior cingulate korteksle gösterdiği bağlantı istatistiksel olarak sağlıklı grupta,bipolar gruba göre daha anlamlı olarak gözlemlenmiştir. PCC yani BA31 bölgesi [47,48] yukarıda da bahsedildiği gibi ödül merkezi ve his,duyusal ve de aksiyon noktasında sinirsel bir arayüz gibi çalışmaktadır. PCC ile bipolar gruba göre sağlıklı grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla aktivasyon gözükmesi, PGC nin ödül merkezleriyle olan bağlantısının da altını çizmiştir.

BA 43 ile BA31 bölgeleri arasında gözükten istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon sonucuna göre sağlıklı kişilerin ödül merkezi, tatma duyusuyla, bipolar bozukluk hastalarına göre daha yüksek aktivasyon göstermiştir.

BA 29 beyin bölgesi retrosplenial korteks bölgesinin içerisinde bulunan bir BA 'dır[47,48]. Retrosplenial korteks korpus kollozumun splenium bölgesinin hemen arkasında bulunan sulkus korporis kallosi beyin bölgesinde yer alır[63].Brodmann'ın 1909 da yaptığı çalışmaya göre retrosplenial korteks 3 ana bölgeye ayrılabilir. Bunlar BA 26 olan ectosplenial korteks BA 29 olan granular retrosplenial korteks ve BA 30 olan agranular retrosplenial kortektir. Granüler retrosplenial korteks (GRC), hayal kurma, navigasyon, olay hafızası ve gelecek planlama gibi birçok bilişsel işlevin dayandığı kor ağın bir elemanı olarak görülmektedir[64]. Literatürde hafıza kaybına yol açan nöro dejeneratif hastalıklarda GRC önemli bir etken olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda GRC'nin erken aşama bunama ve alzheimer patolojik bozulmalarda etkilendiğiyle alakalı tutarlı kanıtlar bulunmuştur. Ayrıca bu etkilenme metabolik aktivasyonda azalma şeklinde hastaya yansımıştır[64]. GRC bölgesindeki aktivite, temel konuşma, kavrama, motivasyon ve ağrı gibi değişen çeşitli işlevlerle modüle edildiği fMRI çalışmalarıyla ortaya konmuştur[65,66,67]. PGC ise yukarıda da bahsedildiği üzere tat almadan sorumlu en büyük ve en tutarlı sonuçları olan bölge olduğu literatürde sabittir.

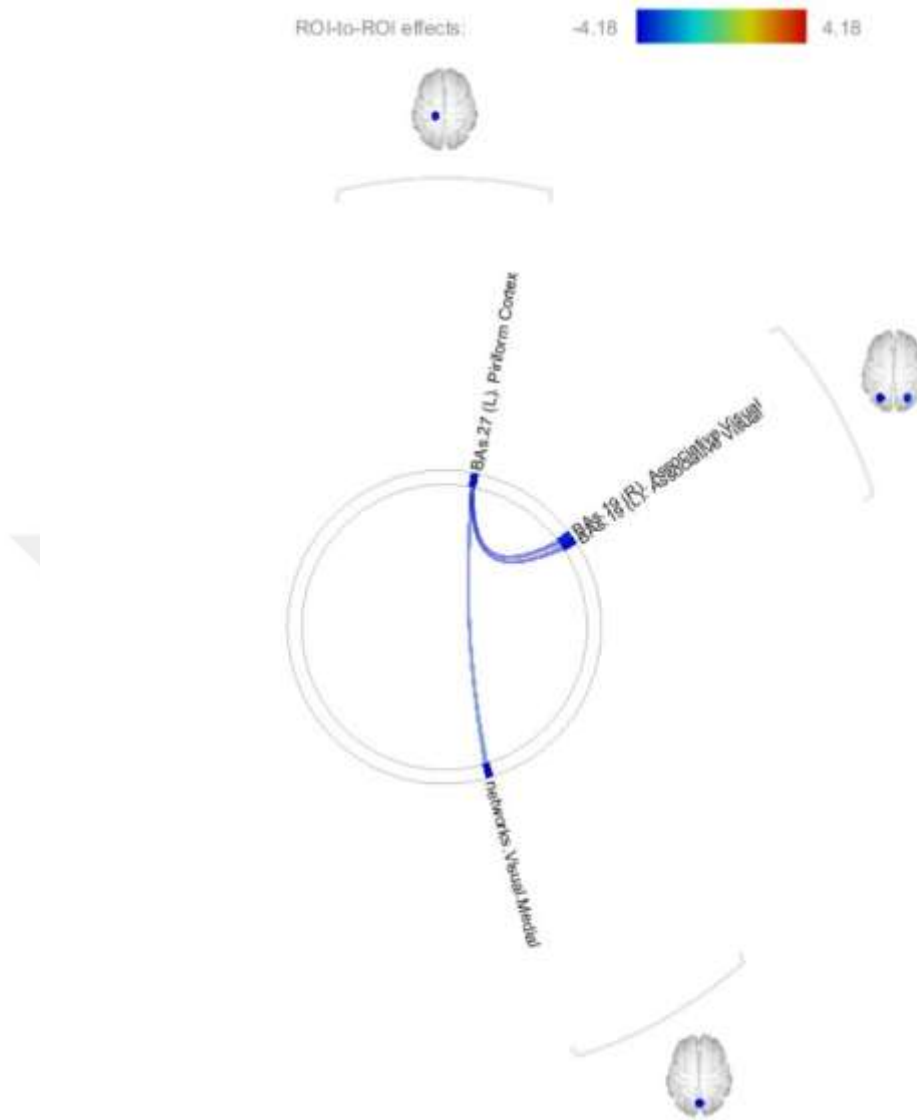
BA 29 ile BA 43 brodmann bölgelerinin sağlıklı kontrol grubunda bipolar bozukluk hastalarına göre daha yüksek çıkması tat almadan sorumlu PGC bölümüyle birlikte hayal kurma, geleceği düşünme gibi fonksiyonlardan sorumlu GRC bölümünün pozitif korelasyon göstermiş olması sadece tat ile yakından alakalı kelimeleri düşünerek artan PGC aktivasyonu iddiasına destek olarak gösterilebilir.

BA28 ventral entorinal korteks, yukarıda da bahsedildiği üzere objeler ve onların konumlarıyla alakalı olarak aktivasyonu modüle edilen bir beyin bölgesidir. BA11 ise orbitofrontal korteks içerisinde yer alan BA beyin bölgesidir. Orbitofrontal korteksi (OFC), içerisinde ödül ile alakalı sekonder tat alma, koku alma ve son olarak ise nesnelerin görünüşleriyle alakalı temporal lobda bulunan kortikal görsel bölgelerden bilgi alır[68]. Ventral ve temporal loba gelen görsel girdi daha çok görülen objenin ne olduğuyla alakalı işlevle meşgulken, OFC bölgesinde bulunan görsel nöronlar aynı objeye ödül tanımlamalarına göre sıklıkla farklı şekilde tepki verirler[69,70]. Mesela, dokunma, zevk üretebilen birincil bir kaynak olarak kabul edilebilir. fMRI ile yapılan çalışmada elin kadifeye zayıf ama hoş bir dokunuşundan oluşan OFC aktivasyonun, nötr bir şekilde fakat daha yüksek bir intensite ile bir tahtaya dokunuşundan ortaya çıkan aktivasyondan daha büyük olduğu gözlemlenmiştir[71].

BA28 ve BA11 beyin bölgelerinin sağlıklı kontrol grubunda yapmış olduğu pozitif korelasyonların bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olması obje tanıma veya uzaysal çözümleme gibi durumlarda sağlıklı kişilerin ödül merkezinin daha çok uyarıldığını göstermektedir. Çünkü, yukarıda da geçtiği üzere OFC pozitif anlamda sadece ödül parametrelerine uyan aksiyonlarla manipule edilebilmektedir. OFC ödül merkezi olduğundan objelerin değişimini veya ortamın uzaysal pozisyonlamasını çözmenin sağlıklı bireyler için bipolar bozukluk hastalarına oranla daha hoş bir durum olarak kabul edildiği iddiasını ortaya çıkarmaktadır.

3.1.2. Kadın Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Kadın Grubu (HF>BPF)

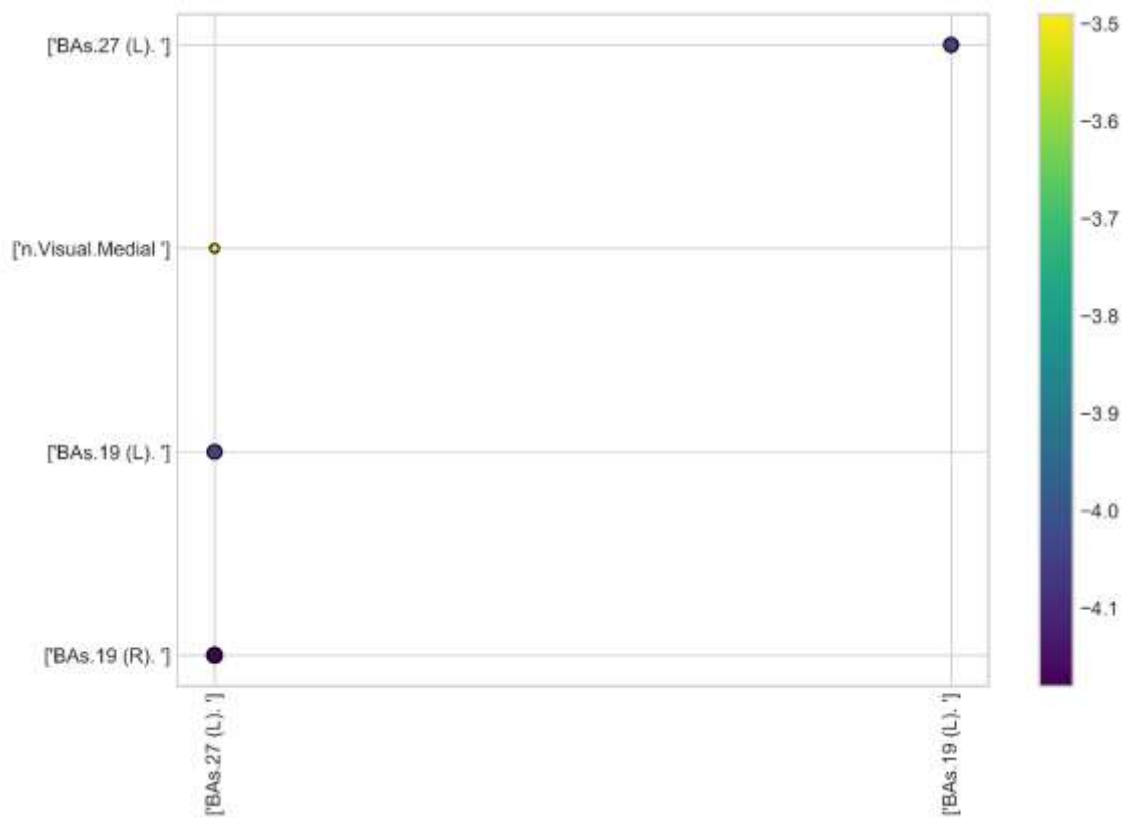
3.1.2.1. Azalan Korelasyonlar (HF>BPF)



Şekil 27. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tablo 11. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BA.27 (L).	BA.19 (R).	4.18	0.0001	0.0079
BA.27 (L).	BA.19 (L).	4.04	0.0001	0.0079
BA.27 (L).	n. Visual. Medial	3.49	0.0006	0.0262
BA.19 (L).	BA.27 (L).	4.04	0.0001	0.0158



Şekil 28. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Sağlıklı kadın grubu ile bipolar bozukluk hastası kadın grubu arasında gerçekleştirilen iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları şekil 27, tablo 11 ve şekil 28 'de gösterilmiştir. Şekil 27, bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı bölgesel olarak gösterirken, tablo 11, fonksiyonel bağlantısallığın istatistikî gücünü ve eşliğini gösterir. Şekil 28 ise fonksiyonel bağlantısallığın özeti olarak ifade edilmiştir.

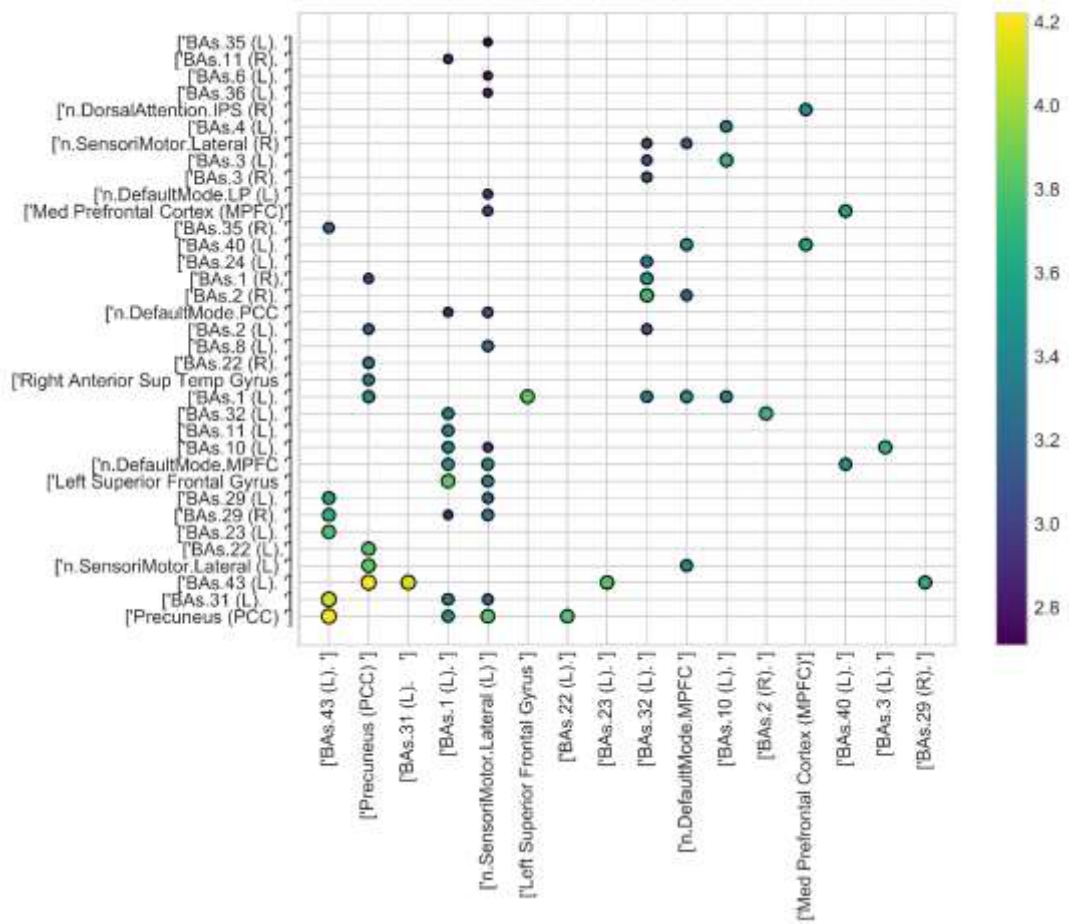
BA27 bölgesi piriform korteks içerisinde yer alan bir BA bölgesidir[47,48]. PC, duyma bölgesi,lateral amigdala çekirdeği, entorhinal korteks,orbifrontal korteks ve talamusun mediodorsal çekirdeği gibi pek çok ön beyin bölgesiyle bağlantı yapmaktadır. Piriform korteks koku alma korteksinin projeksiyonlarının en büyük kortikal alıcısı konumundadır [72]. Bu da koku alma işlevinde en büyük rolü olan kortikal bölgelerden biri olmasını sağlamaktadır. Piriform korteks, koku algılama, birden çok kokunun karıştığı durumda sentetik olarak işlenmesinde, deneyime ve duruma bağlı olarak koku alma ve buna bağlı duysal reaksiyonlar oluşturma ve koku hafızasında önemli rol oynamaktadır [72]. BA 19 beyin bölgesi görsel korteksin V3,V4 ve V5 bölümünü

Tablo 12. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BAs.43 (L).	Precuneus (PCC)	4.22	0.0001	0.0063
BAs.43 (L).	BAs.31 (L).	4.12	0.0001	0.0063
Precuneus (PCC)	BAs.43 (L).	4.22	0.0001	0.0092
Precuneus (PCC)	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.84	0.0002	0.0104
Precuneus (PCC)	BAs.22 (L).	3.81	0.0002	0.0104
BAs.43 (L).	BAs.23 (L).	3.80	0.0003	0.0108
BAs.43 (L).	BAs.29 (R).	3.67	0.0004	0.0118
BAs.43 (L).	BAs.29 (L).	3.57	0.0005	0.0124
BAs.31 (L).	BAs.43 (L).	4.12	0.0001	0.0125
BAs.1 (L).	Left Superior Frontal Gyrus	3.84	0.0002	0.0175
BAs.1 (L).	n.DefaultMode.MPFC	3.46	0.0007	0.0175
BAs.1 (L).	Precuneus (PCC)	3.45	0.0007	0.0175
BAs.1 (L).	BAs.10 (L).	3.38	0.0009	0.0175
BAs.1 (L).	BAs.11 (L).	3.37	0.0009	0.0175
BAs.1 (L).	BAs.31 (L).	3.35	0.0009	0.0175
BAs.1 (L).	BAs.32 (L).	3.33	0.0010	0.0175
Precuneus (PCC)	BAs.1 (L).	3.45	0.0007	0.0221
Precuneus (PCC)	Right Anterior Sup Temp Gyrus	3.31	0.0010	0.0229
Precuneus (PCC)	BAs.22 (R).	3.29	0.0011	0.0229
n.SensoriMotor.Lateral (L)	Precuneus (PCC)	3.84	0.0002	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	n.DefaultMode.MPFC	3.40	0.0008	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	Left Superior Frontal Gyrus	3.39	0.0008	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.29 (R).	3.33	0.0010	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.8 (L).	3.25	0.0012	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.29 (L).	3.19	0.0014	0.0275
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.31 (L).	3.17	0.0015	0.0275
Left Superior Frontal Gyrus	BAs.1 (L).	3.84	0.0002	0.0283
BAs.22 (L).	Precuneus (PCC)	3.81	0.0002	0.0312
Precuneus (PCC)	BAs.2 (L).	3.12	0.0017	0.0313
n.SensoriMotor.Lateral (L)	n.DefaultMode.PCC	3.07	0.0020	0.0315
BAs.23 (L).	BAs.43 (L).	3.80	0.0003	0.0325
BAs.32 (L).	BAs.2 (R).	3.73	0.0003	0.0332
BAs.32 (L).	BAs.1 (R).	3.49	0.0006	0.0332
BAs.32 (L).	BAs.1 (L).	3.33	0.0010	0.0332
BAs.32 (L).	BAs.24 (L).	3.30	0.0010	0.0332

Tablo 12. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
n.DefaultMode.MPFC	BAs.1 (L).	3.46	0.0007	0.0336
n.DefaultMode.MPFC	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.40	0.0008	0.0336
BAs.43 (L).	BAs.35 (R).	3.15	0.0016	0.0339
n.SensoriMotor.Lateral (L)	Med Prefrontal Cortex (MPFC)	2.99	0.0024	0.0341
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.10 (L).	2.92	0.0029	0.0346
n.SensoriMotor.Lateral (L)	n.DefaultMode.LP (L)	2.91	0.0030	0.0346
BAs.32 (L).	BAs.2 (L).	3.09	0.0019	0.0367
BAs.32 (L).	BAs.3 (R).	3.07	0.0020	0.0367
BAs.32 (L).	BAs.3 (L).	3.06	0.0020	0.0367
BAs.32 (L).	n.SensoriMotor.Lateral (R)	3.00	0.0023	0.0373
BAs.10 (L).	BAs.3 (L).	3.69	0.0004	0.0386
BAs.10 (L).	BAs.1 (L).	3.38	0.0009	0.0386
BAs.10 (L).	BAs.4 (L).	3.35	0.0009	0.0386
Precuneus (PCC)	BAs.1 (R).	2.98	0.0025	0.0397
BAs.2 (R).	BAs.32 (L).	3.73	0.0003	0.0401
Med Prefrontal Cortex (MPFC)	BAs.40 (L).	3.58	0.0005	0.0404
Med Prefrontal Cortex (MPFC)	n.DorsalAttention.IPS (R)	3.48	0.0006	0.0404
BAs.40 (L).	Med Prefrontal Cortex (MPFC)	3.58	0.0005	0.0413
BAs.40 (L).	n.DefaultMode.MPFC	3.47	0.0007	0.0413
n.DefaultMode.MPFC	BAs.2 (R).	3.22	0.0013	0.0416
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.36 (L).	2.79	0.0041	0.0427
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.6 (L).	2.76	0.0044	0.0427
BAs.1 (L).	n.DefaultMode.PCC	2.89	0.0031	0.0446
BAs.1 (L).	BAs.29 (R).	2.88	0.0033	0.0446
BAs.1 (L).	BAs.11 (R).	2.85	0.0035	0.0446
BAs.3 (L).	BAs.10 (L).	3.69	0.0004	0.0449
n.DefaultMode.MPFC	n.SensoriMotor.Lateral (R)	3.10	0.0018	0.0457
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BAs.35 (L).	2.71	0.0051	0.0459
BAs.29 (R).	BAs.43 (L).	3.67	0.0004	0.0471



Şekil 30. Sağlıklı kadın>bipolar kadın iki örneklem t-test sonuçları artan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 28, tablo 12 ve şekil 30 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 28, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 12 istatistiksel gücünü ve eşiğini göstermiştir. Şekil 30 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

Precuneus, çevrenin algılanması ile ilgili bilginin hafızadan geri çağrılışının, işaret reaktivitesinin, zihinsel imgeleme stratejilerinin, epizodik hafızanın geri alınması ve ağrıya duyulan duygusal tepkilerin dahil olduğu birçok karmaşık fonksiyonda yer alan bir beyin bölgesidir. Bu nedenle, precuneus çok çeşitli bilişsel süreçlerde aktif rol oynamaktadır. Yapılan literatür çalışmalarında kadın migren hastalarında, erkek migren hastalarına göre belirgin değişiklikler bildirilmiş ve spesifik bir cinsiyet-hastalık etkisi olduğunu öne süren sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır[73]. Yapılan son çalışmalar

göstermiştir ki precuneus beynin küresel organizasyonun en önemli parçalarından biridir ve aynı zamanda varsayılan mod ağının merkez düğümü olarak korteksle en çok bağlantı yapan bölgelerden de biridir[74,75]. Precuneus, dış çevreden gelen bilgiyi var olan bilgiyle ilişkilendiren ve sonuçlandırmaya katkı koyan ayrıca duygunun idrakını ve etkileyici yönlerini birbiriyle tamamlamadan sorumlu bir bölgedir. BA 43 bölgesi beynin tat alma korteksine denk gelen brodmann bölgesidir[47,48]. Precuneus ile yaptığı bağlantı precuneus bölgesinin sağlıklı grupta bipolar gruba göre daha ilişkili çalıştığını ortaya koymuştur.

Precuneus gibi çok farklı ve karmaşık görevlerde yer alan bir bölümle tat alma korteksinin istatistiksel olarak en güçlü bağlantıyı yapması, sağlıklı kişilerde precuneus bölgesinin tat alma korteksiyle bilişsel işlevlerde bağlantılı çalıştığının veya tat almanın karmaşık pek çok algı veya işlev için önemli olabilecek – en azından göreceli olarak sağlıklı grup için – konumda bulunduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Sağlıklı ve bipolar grubun cinsiyet farketmeksizin karşılaştırılmasında olduğu gibi tat alma bölümüyle posterior cingulate korteks sağlıklı grupta daha aktif bağlantı göstermiştir. Sağlıklı kadın grupta, bipolar kadın grubuna göre tat alma korteksi ile posterior cingulate korteksin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla artan korelasyon göstermesi ödül merkeziyle -orbifrontal korteks- PCC'nin çok sayıda bağlantı gerçekleşmesinden dolayı, bu bulgu posterior cingulate korteksin motivasyonel olarak tat alma üzerine kurulu bir ödül uyarımı yaptığını destekler niteliktedir.

BA 1 bölgesi beynin birincil somatosensory korteksi (PSC) içerisinde bulunan bir brodmann beyin bölgesidir[47,48]. PSC, çoklu histolojik terimlerle tanımlanan ve cilt, kaslar ve vücudun eklemlerinden gelen duyular arası bağlantıları ya da arabulucuğu yapan serebral korteksin bir parçasıdır[76]. PSC, dokunmanın, sıcaklığın, titreşimin ve acının lokalizasyonu gibi birçok görevde işlevsel olarak rol alan bir beyin bölgesidir. Bunlara ek olarak özellikle ayaklarda, ellerde, kollarda, yüzde ve dudaklarda duyuşsal algı noktasında da işlevsel olarak rol alan bir beyin bölgesidir[48]. PSC, duyuşsal olarak algılamada önemli rol oynasa da görevi algıyla sınırlı değildir. PSC, motor öğrenme, hareket organizasyonu ve çözümü gibi hareket bazlı görevlerde de aktif rol oynamaktadır.

PSC'nin sağlıklı kadın grubunda, bipolar kadın grubuna göre artan korelasyonlar sergilemesi, sağlıklı kadın grubunun motor fonksiyonlarında ve duyuşal olarak ağrı ve lokalizasyon dahil olmak üzere birçok algıda daha efektif sonuçlar verebileceğinin destekleyicisidir. PCC ile PSC 'nin korelasyonunu artan aşamada sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunması, motor organizasyonlarının ve çevresel algıların idrakının ve organizasyonun sağlıklı kadın grubunda bipolar kadın grubuna göre daha efektif olduğunun destekleyici bir bulgusudur.

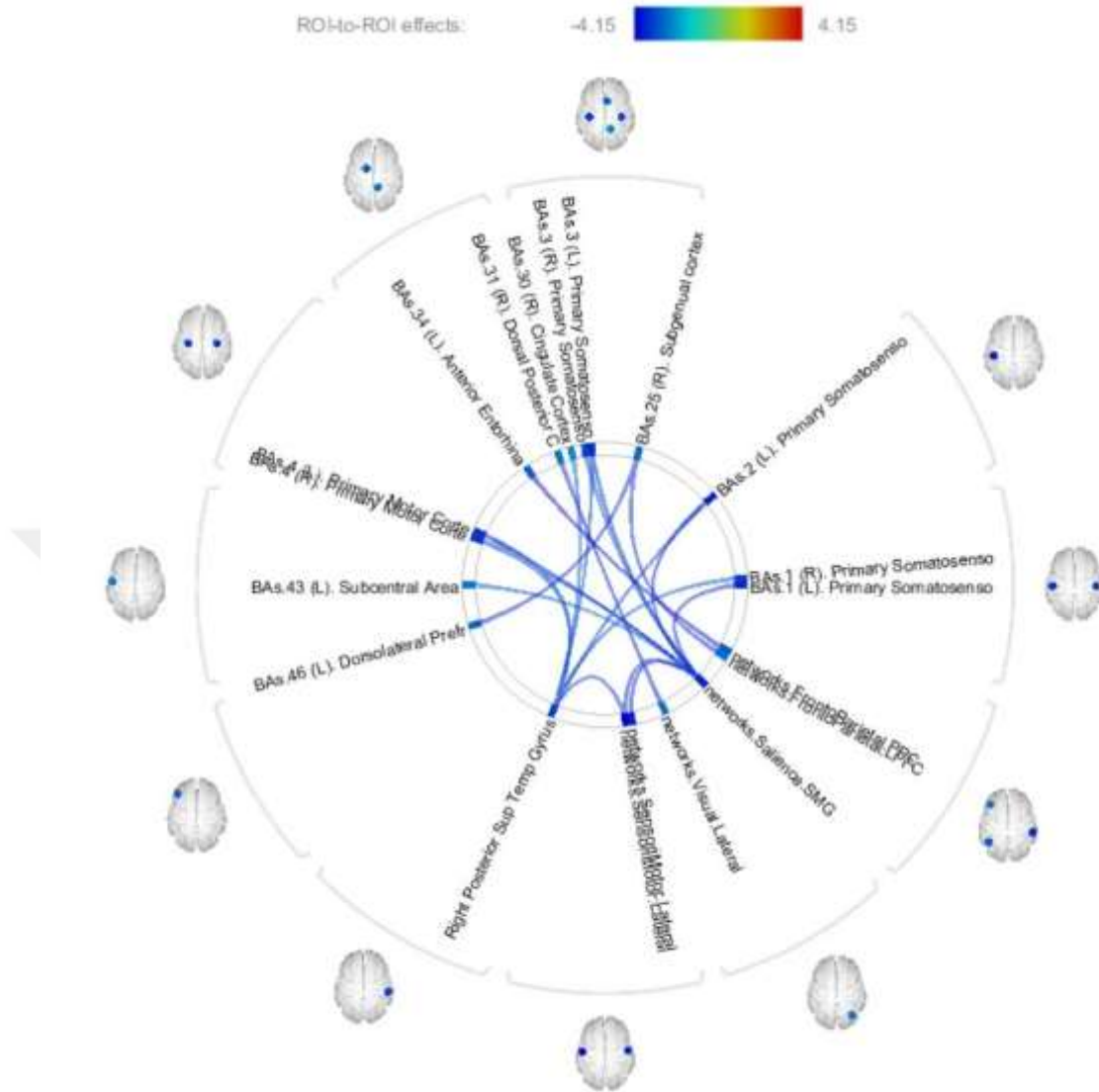
BA 10 beynin anterior prefrontal korteksine denk gelen bir brodmann beyin bölgesidir[47,48]. BA 10 birçok görevde aktif ve önemli rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları neden-sonuç ilişkisi kurabilme, planlama, problem çözme, çalışma hafızası, duyuşal uyarı işleme, karar verme, numerik işlemlerin hesaplanması ve eyleme geçme gibi birçok yaşamsal döngüde önemli noktada yer alan görevde aktif ve önemli rol oynamaktadır[48]. Prefrontal korteks davranışın kontrolü ve organizasyonu için esastır. Her ne kadar frontal loblar içindeki bazı bölgelerin fonksiyonlarını anlamada ilerleme kaydedilmiş olsa da, en öndeki sektör (aPFC) insan beyninin en az anlaşılmış bölgelerinden biridir. Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki anterior prefrontal korteks (aPFC) hafızaya alma, hafıza için kaynak oluşturma, hatırlama sırasındaki dallanma, problem çözmede ve dikkatin tekrar toplanması gibi birçok önemli görevde aktivasyon göstermiştir[77].

BA 1 ile BA 10 brodmann bölgelerinin sağlıklı kadın grubunda daha fazla aktivasyon göstermesi, hareket organizasyonunda ve duyuşal algılamada önemli rol oynayan BA1'in işlediği bilişsel verilerin BA 10 ile değerlendirilerek planlama,problem çözme ve neden-sonuç ilişkisi kurabilme vb. gibi görevlerde ortak çalışması, sağlıklı kadın grubun daha efektif bir işlem ağına sahip olduğunun bir göstergesidir. Sağlıklı kadın grubu, bipolar bozukluk hastası kadın grubuna göre birçok yaşam kalitesini arttırabilecek işlevlerden sorumlu bölgelerde artan korelasyon göstermiştir. BA 1 ve BA 10 birçok önemli görevde görev alan diğer bölgelere göre yaşam kalitesi için daha önemli sayılabilecek bölgelerdir. Bulunan bu artan korelasyon bağlantısı göstermektedir ki, sağlıklı kadın grubu istatistiksel anlamlı olarak neden-sonuç, planlama, icra, matematiksel işlemler ve problem çözme gibi gözlemle de ayırt edici olabilecek birçok işlevde bipolar bozukluk hastası gruptan önemli ölçüde farklılaşmaktadır.

BA 11 bölgesi Orbifrontal korteks bölgesinde yer alan bir brodmann beyin bölgesidir[47,48]. Orbifrontal korteks (OFC) beynin ödül merkezidir ve ödül bazlı nöranal aktivitenin gerçekleştiği nöronların yoğun olduğu bir beyin bölgesidir. Sağlıklı kadın grubun, istatistiksel anlamlı olarak OFC-Somatosensory korteks bağlantısı, bipolar bozukluk hastası kadın grubuna göre artan korelasyonla göstermesi, kaslardan veya eklemlerden gelen uyarıların ödül merkezini sağlıklı bipolar kadın grubunda bipolar bozukluk hastası kadın grubuna göre daha fazla uyardığının göstergesi olarak kabul edilebilir. Bunun yanında Somatosensory korteksin geniş yelpazeli görev tanımlamasından dolayı, birçok dokunma, duyuşsal uyarılma gibi çevresel faktörlere karşı sağlıklı kadın grubun, bipolar bozukluk hastası kadın gruba göre daha hassas bir algısının ve işleminin olduğu bulunduğumuz sonuçlara göre kabul edilebilir.

3.1.3 Erkek Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Erkek Grubu (HM>BPM)

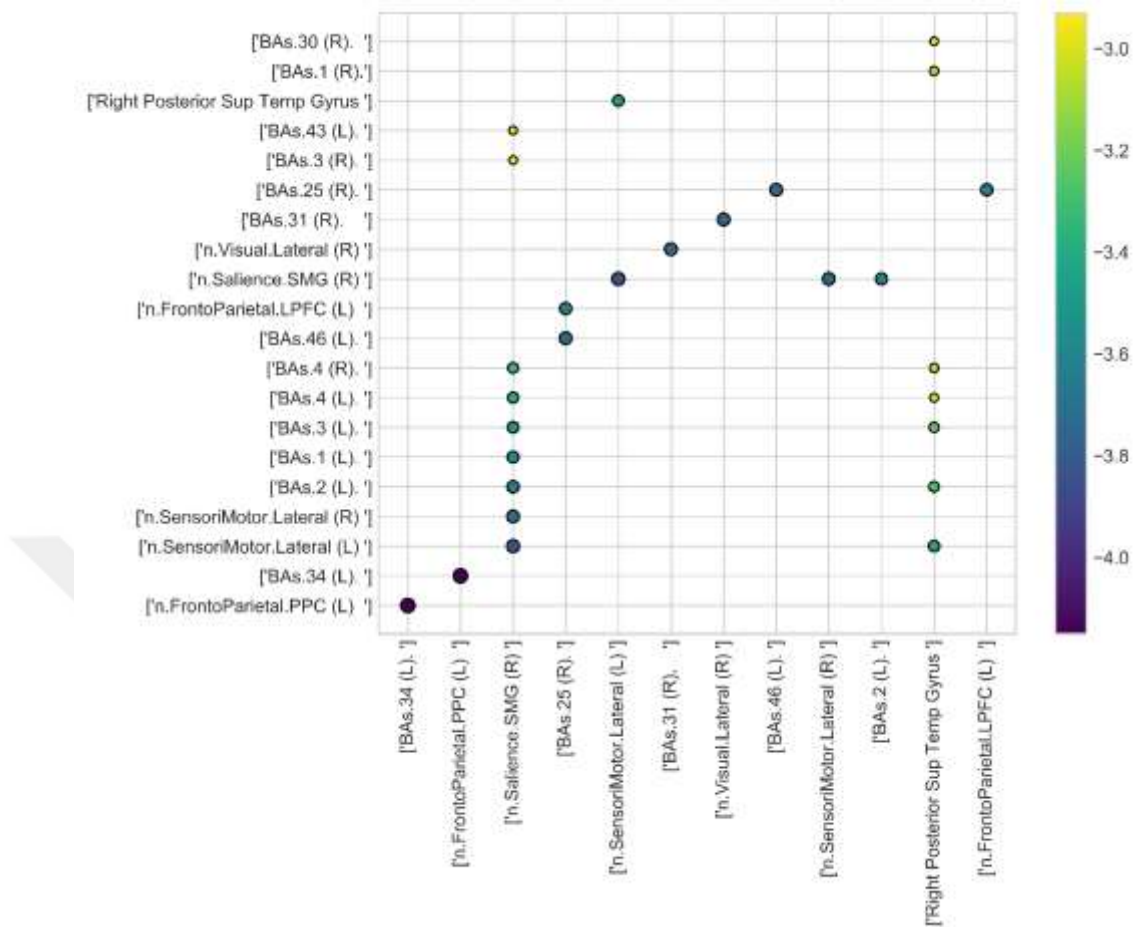
3.1.3.1 Azalan Korelasyonlar (HM>BPM)



Şekil 31. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Tablo 13. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BAs.34 (L).	n.FrontoParietal.PPC (L)	4.15	0.0001	0.0085
n.FrontoParietal.PPC (L)	BAs.34 (L).	4.15	0.0001	0.0085
n.Salience.SMG (R)	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.83	0.0002	0.0126
n.Salience.SMG (R)	n.SensoriMotor.Lateral (R)	3.74	0.0002	0.0126
n.Salience.SMG (R)	BAs.2 (L).	3.64	0.0003	0.0126
n.Salience.SMG (R)	BAs.1 (L).	3.57	0.0004	0.0126
n.Salience.SMG (R)	BAs.3 (L).	3.51	0.0005	0.0126
n.Salience.SMG (R)	BAs.4 (L).	3.40	0.0007	0.0143
n.Salience.SMG (R)	BAs.4 (R).	3.32	0.0009	0.0159
BAs.25 (R).	BAs.46 (L).	3.74	0.0002	0.0227
BAs.25 (R).	n.FrontoParietal.LPFC (L)	3.62	0.0004	0.0227
n.SensoriMotor.Lateral (L)	n.Salience.SMG (R)	3.83	0.0002	0.0234
BAs.31 (R).	n.Visual.Lateral (R)	3.76	0.0002	0.0291
n.Visual.Lateral (R)	BAs.31 (R).	3.76	0.0002	0.0291
BAs.46 (L).	BAs.25 (R).	3.74	0.0002	0.0312
n.SensoriMotor.Lateral (R)	n.Salience.SMG (R)	3.74	0.0002	0.0312
n.Salience.SMG (R)	BAs.3 (R).	2.96	0.0024	0.0339
n.Salience.SMG (R)	BAs.43 (L).	2.96	0.0024	0.0339
n.SensoriMotor.Lateral (L)	Right Posterior Sup Temp Gyrus	3.46	0.0006	0.0364
BAs.2 (L).	nSalience.SMG (R)	3.64	0.0003	0.0427
Right Posterior Sup TempGyrus	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.46	0.0006	0.0453
Right Posterior Sup Temp Gyrus	BAs.2 (L).	3.29	0.0009	0.0453
Right Posterior Sup TempGyrus	BAs.3 (L).	3.23	0.0011	0.0453
Right Posterior Sup Temp Gyrus	BAs.4 (R).	3.07	0.0018	0.0453
Right Posterior Sup TempGyrus	BAs.1 (R).	3.06	0.0018	0.0453
n.FrontoParietal.LPFC(L)	BAs.25 (R).	3.62	0.0004	0.0454
RightPosteriorSupTemp Gyrus	BAs.4 (L).	2.99	0.0022	0.0461
Right Posterior SupTemp Gyrus	BAs.30 (R).	2.93	0.0026	0.0466



Şekil 32. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 30, tablo 13 ve şekil 32 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 30, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 13 istatistiksel gücünü ve eşliğini göstermiştir. Şekil 32 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

BA 34 bölgesi yukarıda da bahsedildiği gibi beynin entorhinal korteks bölgesine denk gelen brodmann beyin bölgesidir[47,48]. EC bölgesi beynin, uzaysal çözümleme, obje konumlarını çözümleme ve çevreye yeni gelen objeye karşı olan dikkatini kontrol eden beyin bölgesidir. Bununla paralel olarak PPC bölgesi de benzer hareketin derinliğinin saptanması ve konumlaması noktasında bu işlevlerden sorumlu esas beyin bölgelerine tamamlayıcı rolde katkıda bulunmaktadır.

Sağlıklı erkek grubunda, bipolar bozukluk grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak bu iki bölge arasında azalan korelasyon gözükmesi tıpkı erkek ve kadın ayırmaksızın sağlıklı grup ile bipolar bozukluk hastası grubun karşılaştırmasında olduğu gibi, bipolar bozukluk hastası kişilerin obje hareketlerine veya ortama yeni gelen objelere karşı daha duyarlı davrandığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

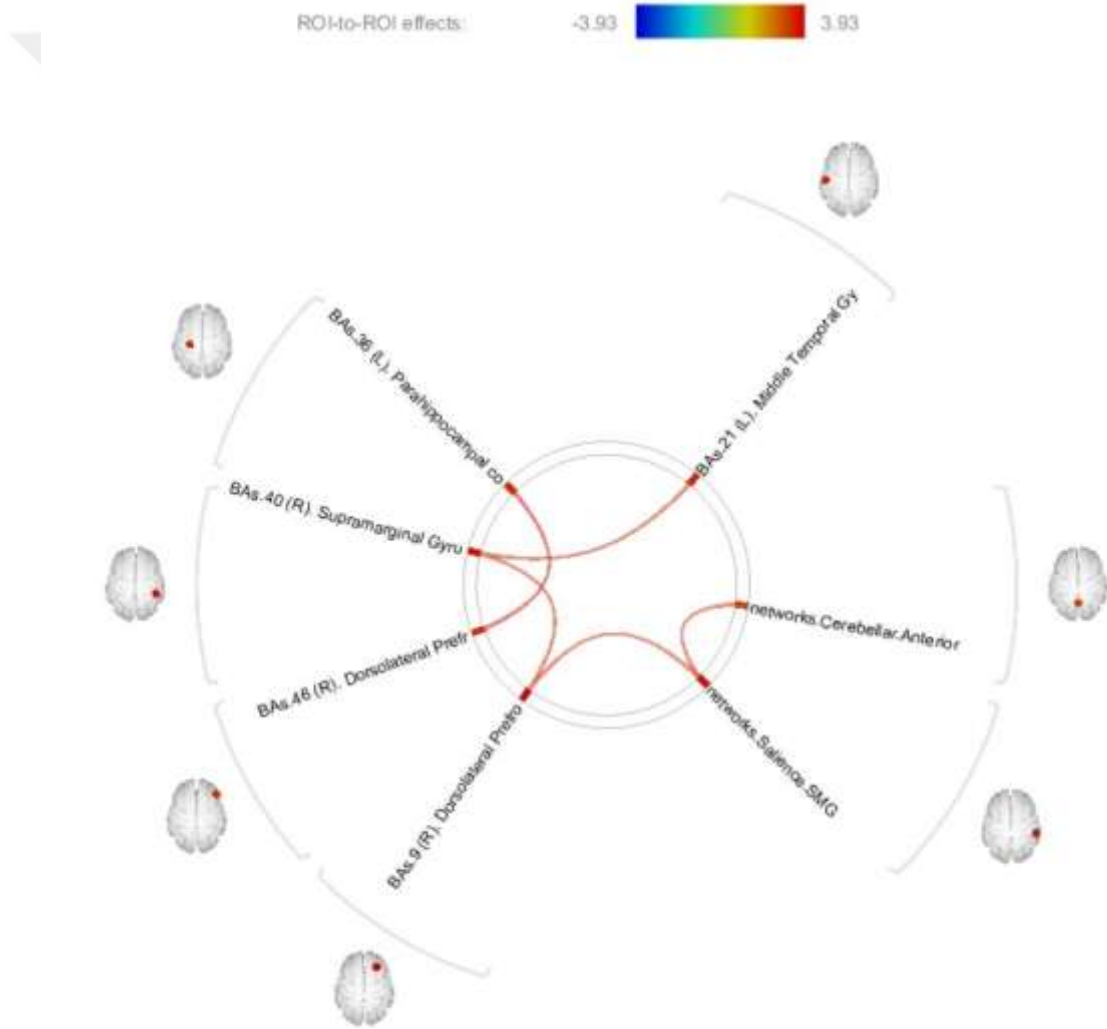
Salience network içerisinde bulunan yardımcı motor korteks bölgesi BA 6'ya karşılık gelen bir beyin bölgesidir. Yardımcı motor alanı (SMA), medial olarak beyin bölgesinde bulunur. Birincil motor korteksin önünde bulunurken premotor korteksin ise medial olarak yerleşmiştir. Rostral ve caudal olmak üzere iki ana parçaya bölünebilir. SMA kompleks motor hareketleri öğrenmede ve öğrenilen bu hareketleri uygulamada aktif rol oynamaktadır. Ayrıca SMA iki elle yapılan hareketleri koordine etme noktasında da beynin sorumlu bölgelerinden biridir[78]. Bağlantı yaptığı sensorimotor lateral bölgesi ise BA 21 brodmann alanına denk gelen bir beyin bölgesidir. SMA, gülümsemeyi, obje isimlendirmeyi, topografik hafızayı, dudak okumayı ve insan seslerine tepki vermeyi vb. kapsayacak geniş bir görev yelpazesine sahiptir[48]. Bunun yanı sıra dil öğrenme ve işleme noktasında da aktif rol oynamaktadır. BA 21 bölgesi ise, dil ile alakalı işlevlerin gerçekleştiği beyin bölgelerinden biridir[47].

Sağlıklı erkek grup ile bipolar bozukluk hastası erkek grubunun t-test sonuçlarında ortaya çıkan bu iki bölge arasındaki bağlantının, her iki bölgenin dil işleme veya dille alakalı işlevlerde hasta grubunda daha efektif çalıştığını göstermiştir. Sağlıklı erkek grubunun istatistiksel anlamlı olarak bipolar bozukluk hastası erkek grubundan bu iki nokta arasında nispeten daha az korelasyon göstermesi önemli ve beklenmedik bir bulgudur.

BA 6 ile BA 1-2-3 arasındaki bağlantılar yukarıda da bahsedildiği üzere ilgili bölgelerin görevlerinden dolayı hareket ana çatısı altında birleştirilebilir. BA 6 bölgesinin motor öğrenme, yeni hareket öğrenme gibi durumlarda işlevinin olduğu, ayrıca PPC -EC bağlantısı gibi bir bağlantının da bipolar bozukluk hastası erkek grubunda, sağlıklı erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla korelasyon gösterdiği bulgusu, bipolar bozukluk hastası erkek grubunun hareket ve yeni hareket noktasında sağlıklı erkek grubuna göre daha efektif işler yapabileceğini öngörmektedir. Çünkü, bipolar bozukluk hastası erkek grubunun, sağlıklı erkek grubuna göre nispeten artan korelasyon

gösterdiği region of interest (ROI) bölgeleri genel olarak obje tanımla, obje isimlendirme, hareket, yeni hareket öğrenme gibi temel başlıklar altında toplanabilecek düzeydedir. Bu bulgular da önermektedir ki, genel desene aykırı olmamakla birlikte bipolar bozukluk hastası erkek grubu, sağlıklı erkek grubuna göre hareket içeren işlevlerden sorumlu bölgeler arası bağlantılarda nispeten artan bir korelasyon göstermiştir.

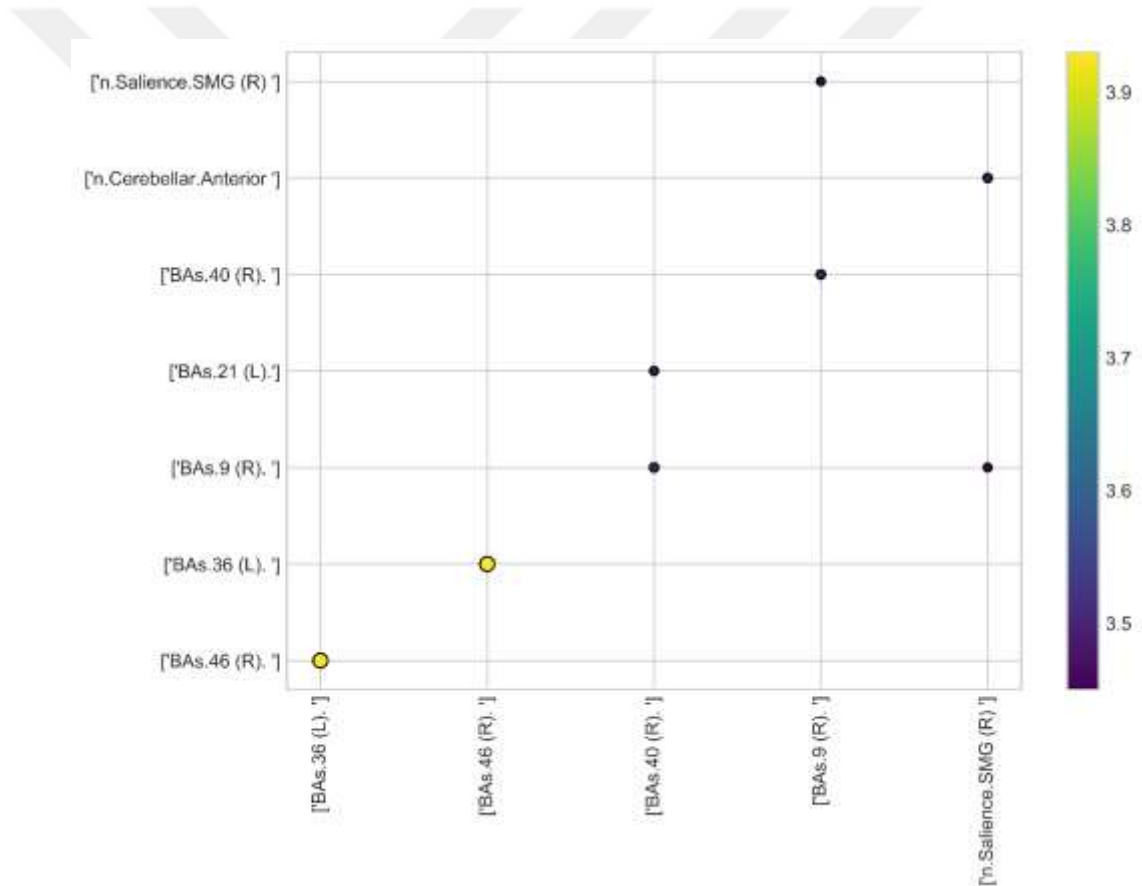
3.1.3.2 Artan Korelasyonlar (HM>BPM)



Şekil 33. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Tablo 14. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BAs.36 (L).	BAs.46 (R).	3.93	0.0001	0.0172
BAs.46 (R).	BAs.36 (L).	3.93	0.0001	0.0172
BAs.40 (R).	BAs.9 (R).	3.49	0.0005	0.0356
BAs.40 (R).	BAs.21 (L).	3.47	0.0006	0.0356
BAs.9 (R).	BAs.40 (R).	3.49	0.0005	0.0378
n.Salience.SMG(R)	n.Cerebellar.Anterior	3.48	0.0005	0.0378
BAs.9 (R).	n.Salience.SMG(R)	3.45	0.0006	0.0378
n.Salience.MG(R)	BAs.9 (R).	3.45	0.0006	0.0378



Şekil 34. Sağlıklı erkek>bipolar erkek iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 33, tablo 14 ve şekil 34 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 33, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 13 istatistiksel gücünü ve eşliğini göstermiştir. Şekil 34 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

BA 36 brodmann bölgesi beynin perirhinal korteks bölgesine denk gelen bir bölgedir[47,48]. Perirhinal korteks çok fazla beyin bölgesiyle bağlantı yapan bir bölgedir. Perirhinal korteks, periarşikorteks ve neokorteks arasında bir bölgede bulunur[79]. Neredeyse tüm uyaranlardan bilgileri alır hipokampusa iletir ve hipokampustan geri dönmesi için transfer işlemini yapar. Duyusal işlemlerde önemli rol oynaması ve limbik sistemle bağlantılı olması, bellekte ve duyusal işlemlerdeki rolünün önemli olduğunu gösterir. Perirhinal korteks, bir uyarı işlendikten sonra söz konusu uyarıyla alakalı geçmişteki tecrübeleri ve bu tecrübenin işleme görevini de üstlenmiştir[80]. Perirhinal korteks, birçok hafıza işlevinin içerisinde aktif olan bir beyin bölgesidir. Ayrıca, tanıma hafızası, ortak öğrenme, ödül öğrenmesi gibi birçok durumda perirhinal korteksin nöronal aktivitesi, perirhinal korteksin öğrenme sürecine direk katıldığına bir göstergesidir[81]. BA 46 bölgesi ise beynin prefrontal korteks bölgesine denk gelen beynin bölümüdür. Prefrontal korteks (PFC) ise icra, çalışma hafızası ve dikkat gibi konularda görev alan beynin işlevsel bir bölümüdür[47,48]. Frontal lobda oluşan bir disfonksiyon ile hafıza zedelenmesi, gerçek ile gerçek olmayan hatırayı birbirinden ayıramamaya ya da uygun olmayan bir hatırayı hatırlamaya sebep olabilmektedir[82].

Tüm bu bilgilerin ışığında perirhinal korteks ve prefrontal korteks arasındaki bağlantının sağlıklı erkek grubunda, bipolar bozukluk hastası erkek grubuna göre nispeten daha fazla aktivasyon göstermesi, sağlıklı erkek grubunun bipolar bozukluk hastası erkek grubuna göre tecrübeden daha efektif olarak yararlandığını ve tecrübeyi aksiyona daha efektif dönüştürdüğünü gösteriyor olabilir. Ayrıca, öğrenme noktasında da sağlıklı erkek grubun, bipolar bozukluk hastası erkek gruba göre daha efektif çalıştığı bulgular ışığında söylenebilmektedir.

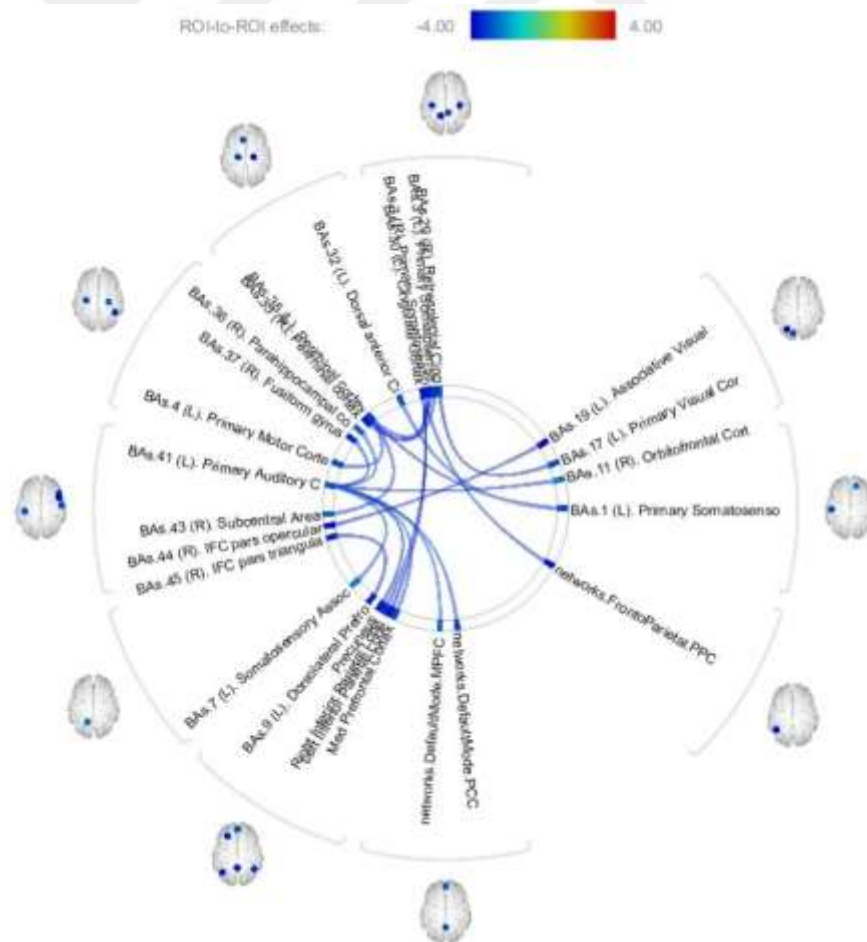
BA 9 ise beynin dorsolateral prefrontal korteks bölgesine denk gel brodmann beyin bölgesidir[47,48]. Dorsolateral prefrontal korteks (dLPFC), icra işlemlerinde motor planlamada, organizasyonunda ve regüle etmede en önemli kortikal bölgedir. dLPFC ayrıca, dikkati dağıtmama da, hafıza ile uyarıyı birleştirmede, entelektüel fonksiyon ve aksiyonda regüle edici rolde aktiftir. Ayrıca, aldatma ve yalan söyleme durumlarını kontrol eden bölümdür. Kısacası, BA 9 tüm kompleks mental aktivitelerde gereken kortikal ve sub kortikal arası bağlantılara sahiptir. Bundan dolayı üst seviye mental işlevlerde hayli aktiftir[48]. BA 40 ise Wernicke's bölgesi diye adlandırılan beyin

bölgesini ifade etmektedir. Bu bölge konuşma akıcılığıyla alakalı işlevleri yerine getiren ve kişiden kişiye büyüklüğü değişiklik gösteren bir beyin bölgesidir. Bu bölge ayrıca sözcükleri eksiksiz ve duyusal cümleler halinde ifade etmenize olanak sağlamaktadır[48].

Tüm bu bulguların ışığında, BA 9 ve BA 40 bağlantısı sağlıklı erkek grubunun, bipolar bozukluk hastası erkek grubuna göre akıcı konuşmayı, yalan söylemeyi daha iyi yapabildiğini söylemek yanlış olmaz. Bunun dışında mental olarak daha üst derecelerdeki işlerle alakalı sağlıklı erkek grubu bipolar bozukluk hastası erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artan korelasyon göstermesi bilişsel olarak daha karmaşık işlerde sağlıklı grubun daha efektif olabileceğini düşündürmüştür.

3.1.4 Sağlıklı Erkekler Grubu- Sağlıklı Kadınlar Grubu (HM>HF)

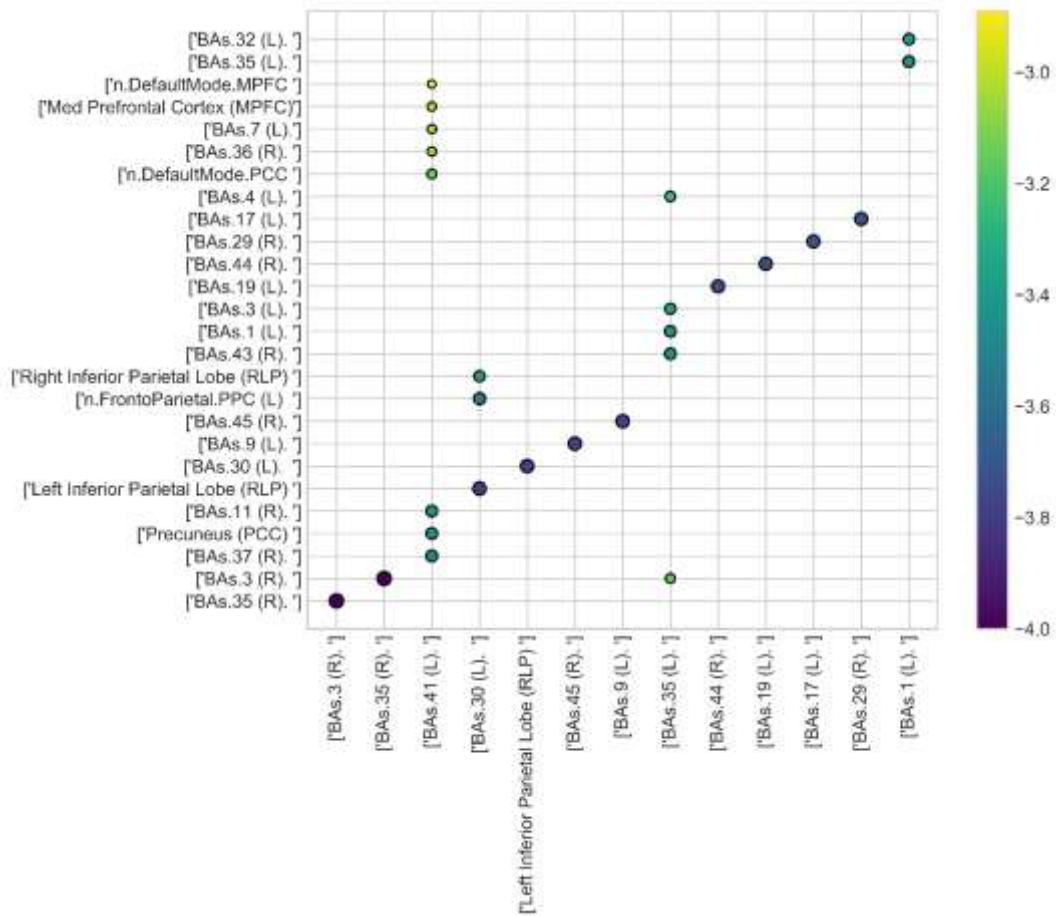
3.1.4.1 Azalan Korelasyonlar (HM>HF)



Şekil 35. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tablo 15. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BAs.3 (R).	BAs.35 (R).	-4.00	0.0001	0.0156
BAs.35 (R).	BAs.3 (R).	-4.00	0.0001	0.0156
BAs.41 (L).	BAs.37 (R).	-3.49	0.0006	0.0272
BAs.41 (L).	Precuneus (PCC)	-3.47	0.0006	0.0272
BAs.41 (L).	BAs.11 (R).	-3.44	0.0006	0.0272
BAs.30 (L).	Left Inferior Parietal Lobe (RLP)	-3.79	0.0002	0.0299
Left Inferior Parietal Lobe(RLP)	BAs.30 (L).	-3.79	0.0002	0.0299
BAs.45 (R).	BAs.9 (L).	-3.78	0.0002	0.0305
BAs.9 (L).	BAs.45 (R).	-3.78	0.0002	0.0305
BAs.30 (L).	n.FrontoParietal.PPC (L)	-3.52	0.0005	0.0328
BAs.30 (L).	Right Inferior Parietal Lobe (RLP)	-3.37	0.0008	0.0341
BAs.35 (L).	BAs.43 (R).	-3.44	0.0007	0.0349
BAs.35 (L).	BAs.1 (L).	-3.44	0.0007	0.0349
BAs.35 (L).	BAs.3 (L).	-3.36	0.0008	0.0349
BAs.44 (R).	BAs.19 (L).	-3.73	0.0003	0.0355
BAs.19 (L).	BAs.44 (R).	-3.73	0.0003	0.0355
BAs.17 (L).	BAs.29 (R).	-3.72	0.0003	0.0362
BAs.29 (R).	BAs.17 (L).	-3.72	0.0003	0.0362
BAs.35 (L).	BAs.4 (L).	-3.23	0.0012	0.0379
BAs.41 (L).	n.DefaultMode.PCC	-3.14	0.0015	0.0383
BAs.41 (L).	BAs.36 (R).	-3.04	0.0020	0.0383
BAs.41 (L).	BAs.7 (L).	-3.03	0.0021	0.0383
BAs.41 (L).	Med Prefrontal Cortex (MPFC)	-3.02	0.0021	0.0383
BAs.35 (L).	BAs.3 (R).	-3.14	0.0015	0.0390
BAs.41 (L).	n.DefaultMode.MPFC	-2.89	0.0030	0.0474
BAs.1 (L).	BAs.35 (L).	-3.44	0.0007	0.0497
BAs.1 (L).	BAs.32 (L).	-3.38	0.0008	0.0497



Şekil 36. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 35, tablo 15 ve şekil 35 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 35, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 14 istatistiksel gücünü ve eşliğini göstermiştir. Şekil 35 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

BA 3 brodmann bölgesi beynin birincil somatosensory korteks bölgesinin içerisinde yer alan bir beyin bölgesidir[47,48]. BA 3 beynin, postcentral gyrus bölümünde yer alan ve genel vücut hisleri için birincil beyin bölgesidir. Bu kortekste ortaya çıkabilecek bir lezyon kısmi his kaybına veya tam his kaybına neden olabilir[83]. BA 3 dokunmanın lokalizasyonu, titreşimi ve acısı gibi parametreleri yöneten beyin bölgesidir. Ayrıca BA 3 ılık gibi ağız ve yüz hareketi gerektiren işlevlerde aktif rol oynar ve hareketi koordine eder. Tüm bunların yanında motor öğrenme durumlarında da aktif rol oynamaktadır[47,48]. BA 35 bölgesi ise beynin perirhinal korteksine denk gelir ve

yukarıda da açıklandığı üzere hafıza ile alakalı işlevlerde çok önemli derecede aktif rolü bulunur.

Bu iki bölgenin yaptığı bağlantı kadınlarda erkeklere göre dokunmanın, acının ve hissiyatın hafızada kapladığı yerin daha önemli veya istatistiksel olarak anlamlı olabilecek derecede pozitif korelasyon gösterdiği söylenebilir.

BA 41 brodmann bölgesi beynin işitsel korteksi içerisinde yer almaktadır. BA 41 beynin işitsel işlevlerinde fonksiyonları olan ayrıca bazı motor bölgeriyle de direkt veya dolaylı bağlantılar da yapan beynin işlevsel bir bölümüdür[47,48]. BA 37 ise beynin birçok işlevinde rol alan ve bağlantı çeşitliliği yüksek olan fusiform gyrus bölgesini ifade etmektedir[47,48]. Fusiform gyrus, yüzleri işleme görevlerinde rol alan ve dolayısıyla sosyal yaşantıyla alakalı kilit görevleri manipüle edebilecek aktif ve önemli bir beyin bölgesidir. Bazı yayınlarda otizm hastalığının, FG'nin işlevselliğini yitirmesiyle alakalı gelişme gösterdiği iddia etmiştir [84]. Bunların yanı sıra fusiform gyrus dil ve görsel işleme gibi ağların da fonksiyonlarında aktif rol alır[48].

Bu iki bölgenin kadın katılımcılarda erkek katılımcılara göre istatistiksel anlamlı olarak artan bir korelasyon göstermesi kadınların sosyal aktivitelerde daha efektif bir yapı içerisinde bulunduklarının göstergesi olabilir. Ayrıca, kadın katılımcıların işitsel uyarıları, sosyal çıktılara dönüştürebilmeyi veya işitsel uyarılarla birlikte çağrışım yapan görsel (örn. yüz) bilgilerin ortak kullanımını nispeten daha yoğun gerçekleştirdiği söylenebilir.

BA 11 brodmann bölgesi beynin orbifrontal korteksinde bulunan bir beyin bölgesidir. OFC, beynin ödül merkezidir. OFC, üzerinde aktivasyon oluşturan durumlar insanı mutlu eder, motivasyonunu yükseltir. Yukarıda bölgenin diğer bölgeler ile yaptığı bağlantılar ve görevleri detaylı olarak açıklanmıştır. BA 41 ise beynin işitsel korteksidir.

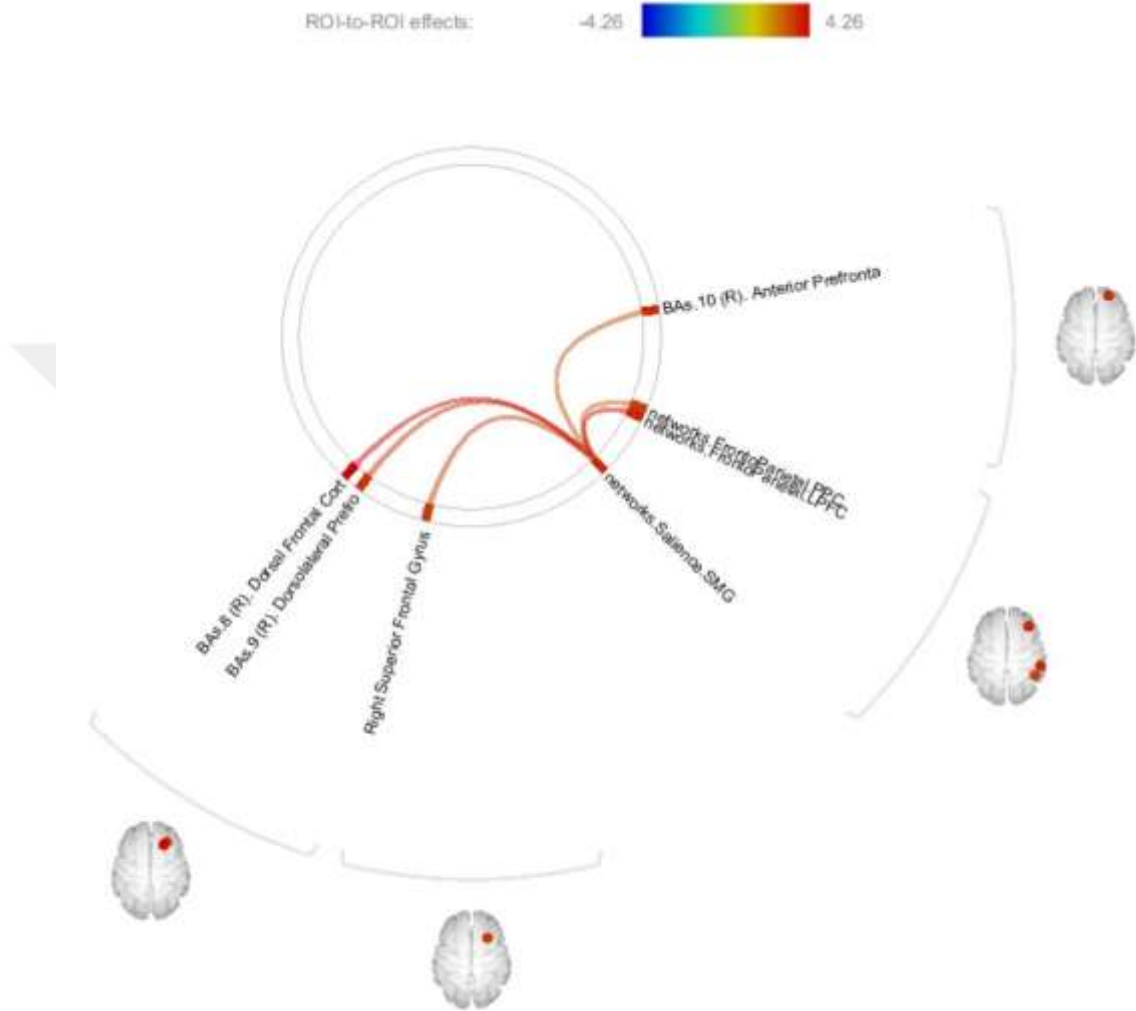
Beynin işitsel korteksi ile ödül merkezinin gösterdiği korelasyonun kadın grubunda, erkek grubuna göre istatistiksel olarak artan korelasyon göstermesi kadın katılımcıların işitsel uyarılarla motivasyonunun veya mutluluğunun erkek katılımcılara göre daha duyarlı artabileceği görüşünü savunmaktadır.

BA 45 brodmann bölgesi beynin Broca's alanı denilen bölümünü ifade eden iki brodmann alandan biridir [47,48]. BA 45 kısaca konuşmanın oluşmasında ve

detaylanmasında rol alan bir beyin bölgesidir. BA 45, kompleks konuşmaların, metaforların, farklı dilleri oluşturan cümle veya kelimelerin birleştirilmesinde veya planlanmasında aktif rol oynar[47]. BA 45, Broca's alanını oluşturan diğer bir brodmann bölgesi olan BA 44 'e göre derinliği daha fazla olan kelime ve cümle planlamalarında rol alır. BA 45 ile BA 9 arasında genel olarak sağlıklı kişilerde aktif bir bağlantı bulunmaktadır. Ayrıca, BA 45 bazal ganglia gibi subkortikal beyin bölgeleriyle bağlantı yapar. Bu bağlantı genel olarak konuşmanın motor planlamasıyla alakalı gerçekleşebileceği öne sürülmüştür [48]. BA 9 ise dorsolateral prefrontal korteks bölümüne denk gelmektedir. BA 9 beynin birçok çeşitli bölgesiyle aktif bağlantı gösteren önemli ve aktif bir beyin bölgesidir. dLPFC bölgesi, motor işlevlerin planlanmasından, organizasyonundan ve regülasyonundan sorumlu en üst derece beyin bölgesidir. dLPFC, aldatma, yalan söyleme gibi tüm kompleks konuşma ve mental aktivitelerde sorumludur. Özetle, tüm karmaşık zihinsel faaliyetler, dLPFC'ye bağlı kortikal ve subkortikal devreler arasında iletişim gerektirir[47,48].

BA 45 ve BA 9 arasında kadın katılımcıların, erkek katılımcılara göre göstermiş olduğu istatistiksel anlamlı artan korelasyon, kadın katılımcıların, erkek katılımcı gruba göre daha karmaşık mental işlevlerde veya daha karmaşık cümle ve konuşma yapılarında, konuşmanın planlaması, şekillenmesi ve ifade edilmesi gibi noktalarda daha başarılı olduğunun göstergesi kabul edilebilir.

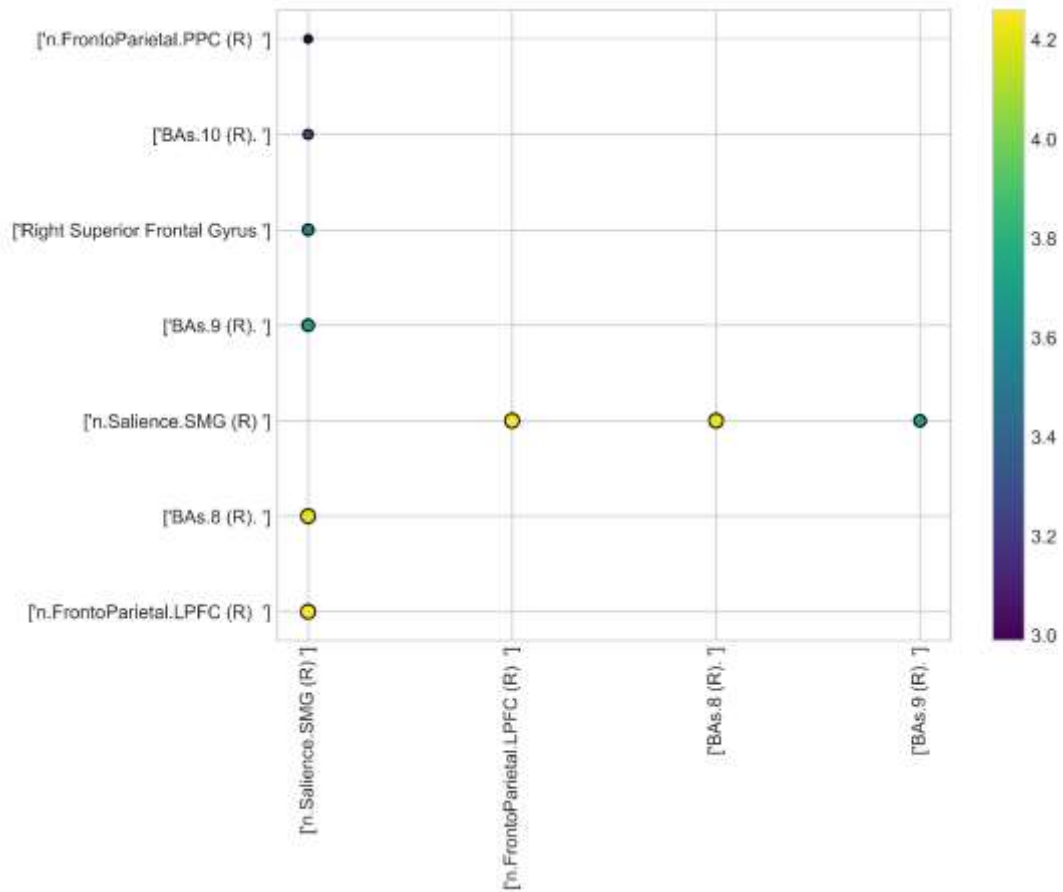
3.1.4.2 Artan Korelasyonlar (HM>HF)



Şekil 37. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları($p\text{-FDR}<0.05$)

Tablo 16. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
n.Salience.SMG (R)	n.FrontoParietal.LPFC (R)	4.26	0.0001	0.0040
n.Salience.SMG (R)	BAs.8 (R).	4.22	0.0001	0.0040
n.FrontoParietal.LPFC (R)	n.Salience.SMG (R)	4.26	0.0001	0.0070
BAs.8 (R).	n.Salience.SMG (R)	4.22	0.0001	0.0080
n.Salience.SMG (R)	BAs.9 (R).	3.69	0.0003	0.0133
n.Salience.SMG (R)	Right Superior Frontal Gyrus	3.55	0.0005	0.0150
n.Salience.SMG (R)	BAs.10 (R).	3.23	0.0012	0.0300
BAs.9 (R).	n.Salience.SMG (R)	3.69	0.0003	0.0400
n.Salience.SMG (R)	n.FrontoParietal.PPC (R)	2.99	0.0023	0.0490



Şekil 38. Sağlıklı erkekler>sağlıklı kadınlar iki örneklem t-test artan korelasyon sonuçları(p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 37, tablo 16 ve şekil 38 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 37, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 16 istatistiksel gücünü ve eşikliğini göstermiştir. Şekil 38 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

Salience ağı içerisinde yer alan supramarginal gyrus bölgesi merkez koordinatı itibarıyla BA 40 bölgesini içine alır[47,48]. SMG, hesaplama gibi kompleks bilişsel işlerde rol alan bir beyin bölümüdür. Ayrıca, görsel-uzaysal çözümleme noktasında da aktif bir rol almaktadır. Bu beyin bölgesi, rüyanın, hayalin ve halüsinasyonun oluşmasında gereken şartları sağlayabilir. Bu nedenle bu bölgede oluşacak hasarlar kişilerin hayal kurma kabiliyetlerinde, rüya görme kabiliyetlerinde kesilmelere neden olabilir [85]. SMG, motor ve algı görevlerinin yanında dilbilimsel noktada beyin işlevlerinde aktif rol oynar [48]. Bunun yanı sıra SMG, diğer insanların duruşlarını ve jestlerini tanımlamaya katkıda bulunduğundan dolayı ayna nöron sisteminde bulunur[86,87]. Frontoparietal ağındaki lateral prefrontal korteks ise kompleks düşüncenin, derin konuşmanın ve konuşmanın yönetici kontrolünü yapan beyin bölgesidir[47,48].

Bu iki bölgenin erkek katılımcı grubunda kadın katılımcı grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artan korelasyon göstermesi, erkeklerde oluşan kompleks düşünce fonksiyonelliğinin kadınların aksine karşıdaki kişinin duruşuna ve jestlerine göre işlenebileceğini gösterebilir.

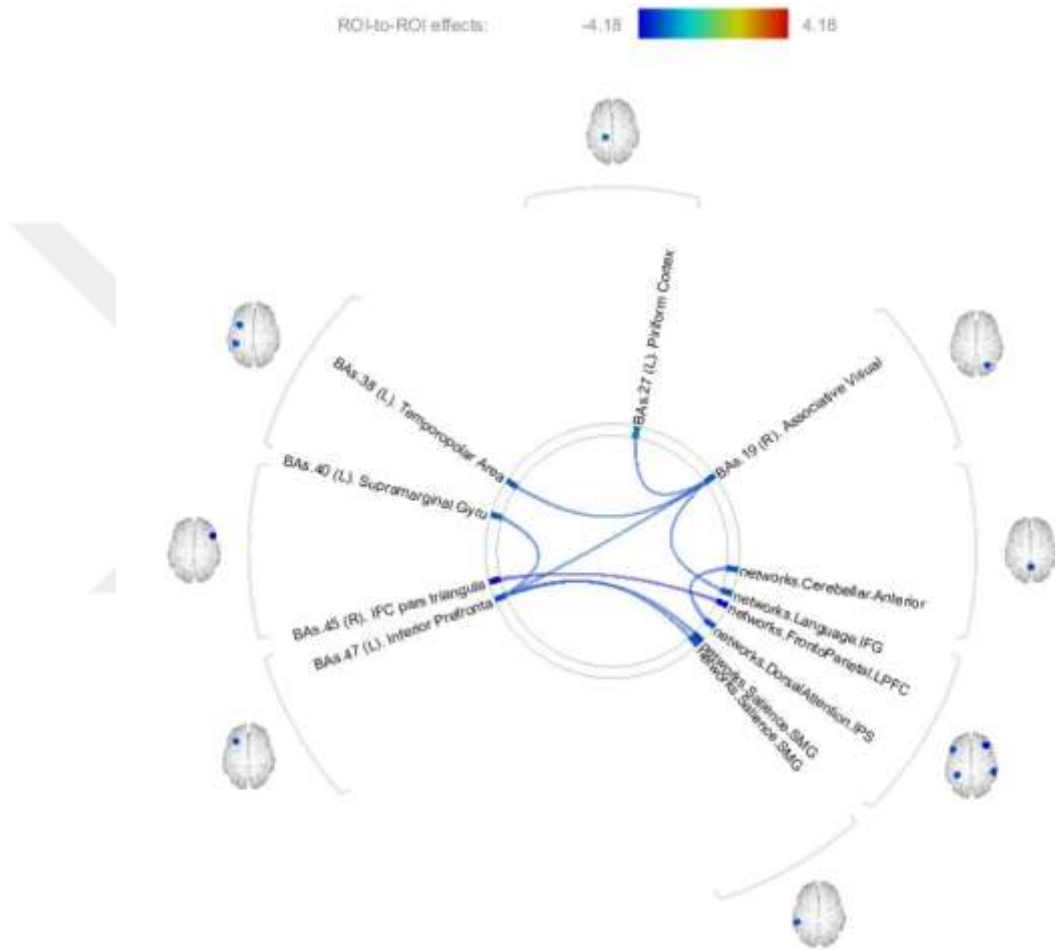
BA 8 frontal göz bölgesi olarak adlandırılmasına karşın birçok görevde aktif rol alan bir beyin bölgesidir. Konuşma, yönetici fonksiyonlar, hafıza, dikkat ve motor görevleri gibi birçok görevi kapsayan bu skala, BA 8'in premotor ve prefrontal korteksle yaptığı bağlantılarıyla da desteklenmektedir [47,48].

SMG, ile BA 10'un yaptığı bağlantı ayırt edicilik açısından önemli bir role sahiptir. BA 10 bölgesi beynin anterior prefrontal korteksinde yer alır ve neden sonuç ilişkisi, görev esnekliği, problem çözme, planlama, yönetme, hafıza, duyuusal bir uyarının incelenmesi,, karar alma ve sayısal işlemler gibi birçok işlevde sorumlu bir beyin bölgesidir. SMG bölgesi ile kadınlara oranla istatistiksel anlamlı olarak gösterdiği artan korelasyon, erkek katılımcıların, kadın katılımcılara göre yüksek dereceden bilişsel işlevlerde daha karşıdaki kişi bazlı değerlendirmeye sahip olduğunun göstergesi olabilir.

Bu parametreler kişinin uzaysal konumuna veya jestlerine bağılı olarak değişkenlik gösterebilir.

3.1.5 Bipolar Erkek Grubu- Bipolar Kadın Grubu (BPM>BPF)

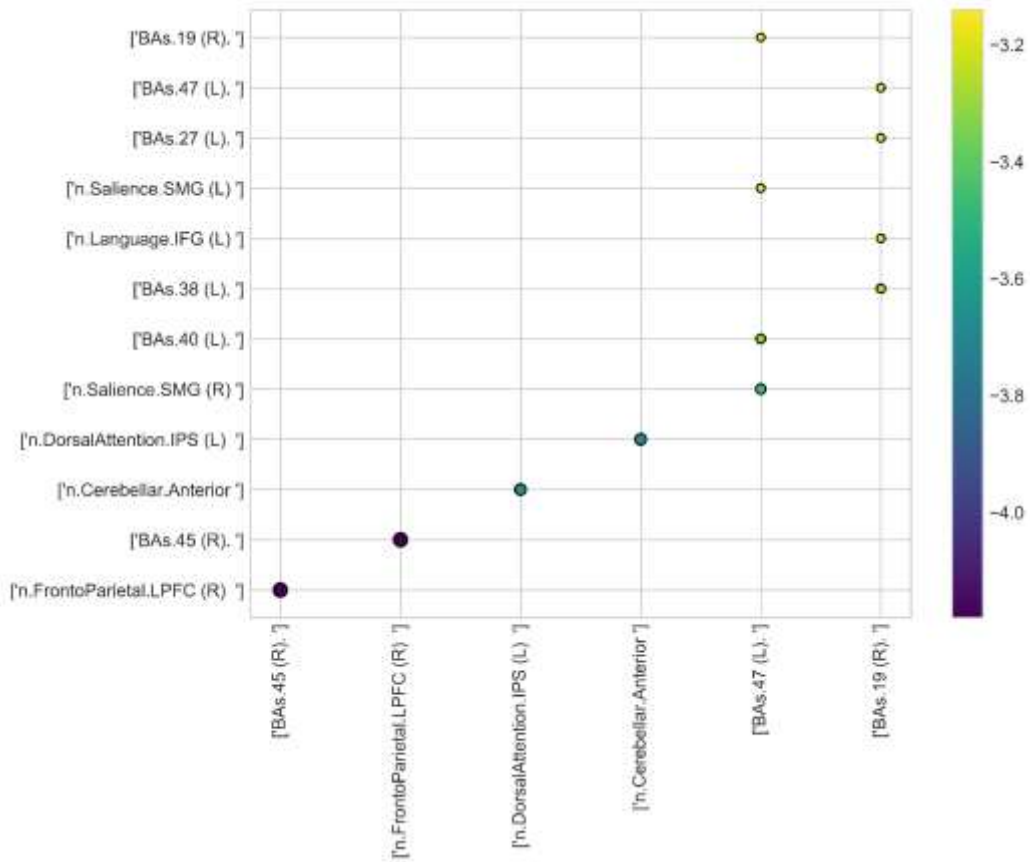
3.1.5.1 Azalan Korelasyon (BPM>BPF)



Şekil 39. Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tablo 17. Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Tohum Bölgesi	İlişkili Bölge	T Değeri	p-unc	FDR-corr
BAs.45 (R).	n.FrontoParietal.LPFC (R)	-4.18	0.0001	0.0090
n.FrontoParietal.LPFC (R)	BAs.45 (R).	-4.18	0.0001	0.0090
n.DorsalAttention.IPS (L)	n.Cerebellar.Anterior	-3.64	0.0004	0.0466
n.Cerebellar.Anterior	n.DorsalAttention.IPS (L)	-3.64	0.0004	0.0466
BAs.47 (L).	n.Salience.SMG (R)	-3.46	0.0006	0.0485
BAs.47 (L).	BAs.40 (L).	-3.31	0.0009	0.0485
BAs.19 (R).	BAs.38 (L).	-3.26	0.0011	0.0485
BAs.19 (R).	n.Language.IFG (L)	-3.15	0.0015	0.0485
BAs.47 (L).	n.Salience.SMG (L)	-3.15	0.0015	0.0485
BAs.19 (R).	BAs.27 (L).	-3.15	0.0015	0.0485
BAs.19 (R).	BAs.47 (L).	-3.14	0.0015	0.0485
BAs.47 (L).	BAs.19 (R).	-3.14	0.0015	0.0485



Şekil 40. Bipolar erkek>Bipolar kadın iki örneklem t-test azalan korelasyon sonuçları (p-FDR<0.05)

Yukarıda gösterilen şekil 39, tablo 17 ve şekil 40 ROI'den ROI'ye analiziyle ortaya çıkan fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarını ifade etmektedir. Şekil 39, bağlantıların gerçekleştiği bölgeleri beyin şablonu üzerinde gösterirken, tablo 17 istatistiksel gücünü ve eşikini göstermiştir. Şekil 40 ise bu fonksiyonel bağlantıların bütünsel bir gözle incelenebilmesi için özet bir bağlantı tablosu olarak sunulmuştur.

BA 45 beynin Broca's alanına denk gelir ve BA 44 ile bu bölgeyi oluşturan iki brodmann bölgeden biridir [47,48]. Daha spesifik olarak, pars triangularis, dilin semantik işlenmesinde rol oynar. Baskın olmayan yarımkürede, aynı kortikal bölge, gestülasyon, yüz ifadesi ve zamanlama modülasyonu ve konuşmanın tonlanması gibi sözsüz iletişimde yer alır [88,89,90]. BA 47 brodmann beyin bölgesinin, bağlantı ağı çok büyüktür ve büyük miktarda beyin alanı içerir; sol temporal lobdaki dil anlama bölgelerinde diğer prefrontal bölgelerde de bazı önemli bağlantılar gözlenmiştir [47,48].

Dorsal dikkat ağının IPS bölgesi beynin BA 7 brodmann bölgesine denk gelir. İkincil sensorimotor korteks, çeşitli kortikal devrelerde yer alan karmaşık bir alandır. Birçok farklı kortikal alanla olan kapsamlı bağlantıları, oynadığı bütünleştirici işlevi vurgular. Diğer duyuşsal alanlarla bağlantıları, sadece somatosensöriler için değil, aynı zamanda işitsel ve görsel olarak da belirgindir [48]. Serebellar anterior beyin bölgesi ise, görsel hareket öğrenme [91], zamanlama [92], ve denge gibi çok çeşitli [93] bir yelpazeye yayılmış birçok motor görevde aktif rol oynar.

Bu bağlantılar göstermektedir ki, konuşma oluşturmada ve konuşma yorumlamada bipolar bozukluk hastası kadınlar, bipolar bozukluk hastası erkeklere göre dil ve ses sentezinde daha başarılı bir performans sergilerler. Bunun yanında bipolar bozukluk hastası kadın katılımcılar, bipolar bozukluk hastası erkek katılımcılara göre işitsel ve görsel uyaranlarla görsel ve denge gibi hayatsal fonksiyonlarda da daha başarılı bir performans sergiledikleri bu bulgularla desteklenebilmektedir.

3.2 ALFF/fALFF Sonuçları

Aşağıdaki bulgular yine 5 alt grup üzerindeki araştırmalardan elde edilen sonuçlardır. Bu gruplara ait bulgular ilgili alt başlık altında gösterilmiştir.

3.2.1 ALFF

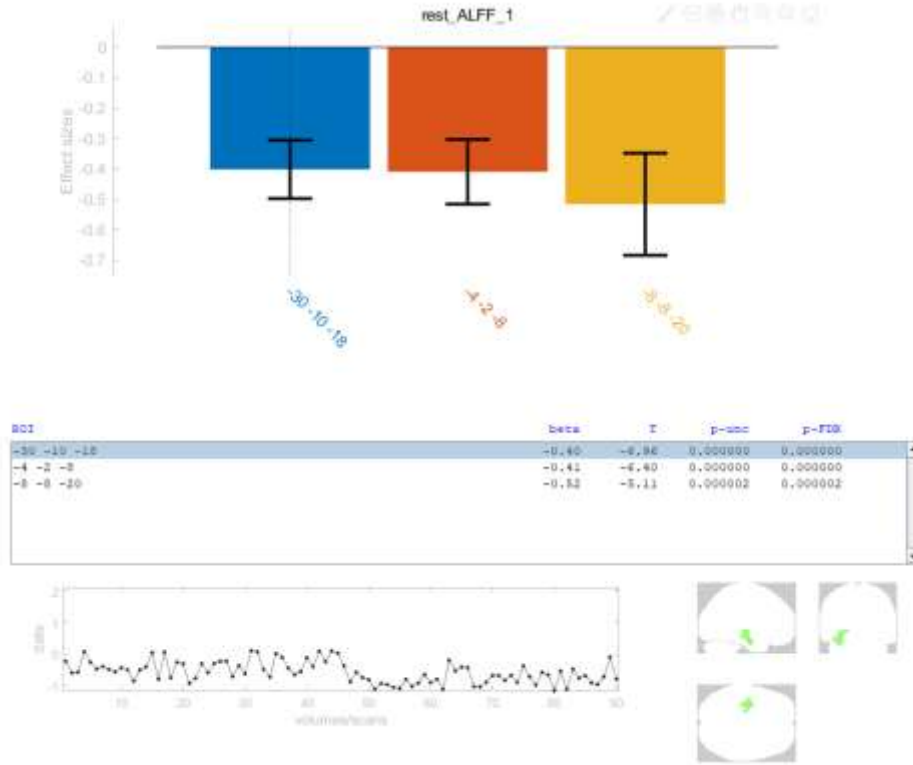
Aşağıdaki bulgular yine 5 alt grup üzerindeki ALFF yaklaşımından elde edilen sonuçlardır. Bu gruplara ait bulgular ilgili alt başlık altında gösterilmiştir.

3.2.1.1 Bipolar Hastalık Grubu(BP)- Sağlıklı Kontrol Grubu(HC) (HC>BP)

Tablo 18. HC>BP negatif ALFF Sonuçları

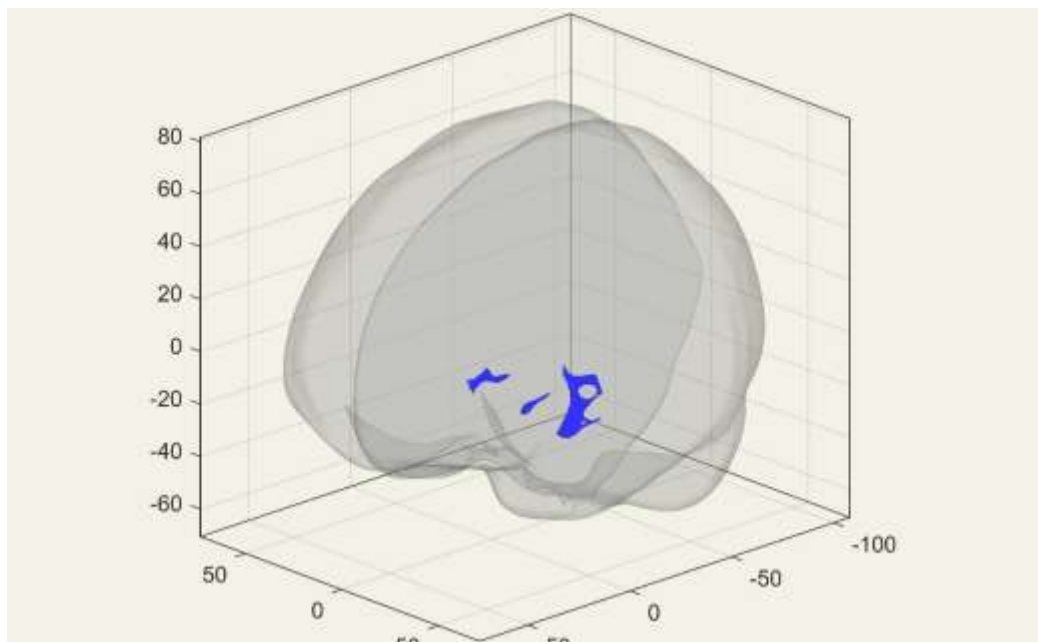
x	y	Z	Voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bulgular
-30	-10	-18	230	0.000106	0.000176	0.000003	53 voksel hipokampus 31 voksel putamen 27 voksel amigdala 15 voksel pallidum
-4	-2	-8	125	0.007545	0.006298	0.000200	40 voksel subcallosal korteks 11 voksel akumbens
-8	-8	-20	75	0.084693	0.049063	0.002336	8 voksel hipokampus 6 voksel amigdala

Hipokampus öğrenme yeni hatıra oluşturmada ve duyguların manipülasyonunda rol oynar. ROI'den ROI'ye analizde ACC/PCC prefrontal korteks bağlantısallığında aynı grup karşılaştırmasında azalmış korelasyon göstermesi ALFF analizi sonucunda raporlanan bulguyu desteklemektedir. Putamen ise hareket regülasyonundan sorumludur. Sensorimotor bölgesinde ROI'den ROI'ye farklar bulunmuştur. Amigdala, hayatta kalma içgüdüğü, duygu ve hafızadan sorumludur. ROI'den ROI'ye analizde bu bağlantıyla alakalı doğrudan bir bulguya rastlanmamıştır. ALFF analizindeki bu bulgu hastalığın etimiyolojisiyle alakalı daha ayrıntılı bilgi edinimi kazandırmıştır. ALFF analizindeki bipolar-sağlıklı karşılaştırmalarında çıkan hipokampus bölgesindeki hastalık ilişkili artan aktivasyon, benzer şekilde ROI'den ROI'ye analizde parahipokampal gyrus için bipolar gruplarında artan korelasyon olarak bulunmuştur.



Şekil 41. HC>BP negatif ALFF Sonuçları

Şekil 41’de görüldüğü üzere etki boyutları karşılaştırıldığında en yüksek etki boyutu yani en yüksek değişim -istatistiksel olarak en anlamlı farklılık olmayabilir- en az aktivasyon gösteren kümede bulunmuştur. Bu kümenin etki boyutunun büyüklüğü de standart sapmanın büyüklüğü de bu analizin maksimumu olarak sunulmuştur.



Şekil 42. HC>BP negatif ALFF Sonuçları

Şekil 42’de sağlıklı kontrol grubu ile bipolar bozukluk grubu arasında yapılan ALFF analizine göre bulunan aktivasyon kümeleri beyin şablonu üzerinde gösterilmiştir.

3.2.1.2 Kadın Bipolar Bozukluk Grubu- Sağlıklı Kadın Kontrol Grubu (HF>BF)

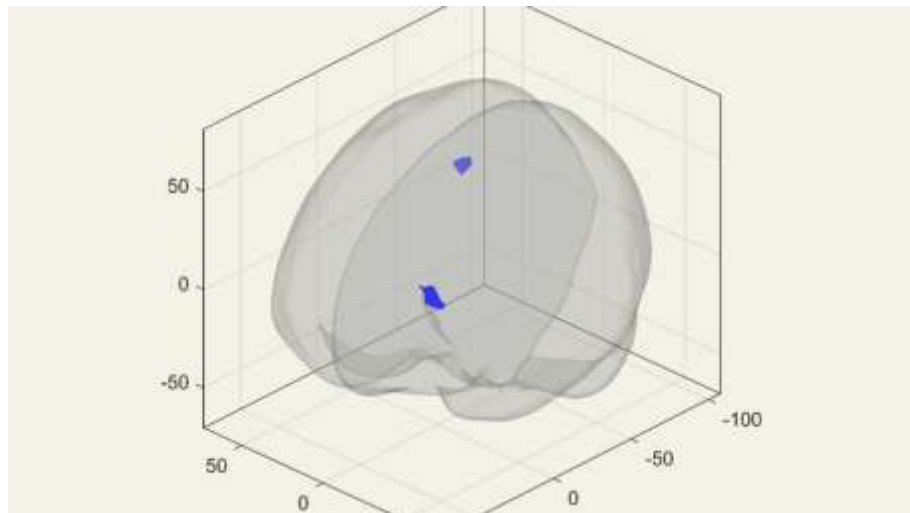
Yaptığımız çalışmada kadınlar gruplar arasında ALFF sonuçlarında anlamlı fark bulunamamıştır. Bundan dolayı herhangi bir sonuç çıktısı gösterilmemiştir.

3.2.1.3 Erkek Bipolar Bozukluk Grubu(BPM)- Sağlıklı Erkek Kontrol Grubu (HM)(HM>BPM)

Tablo 19. HM>BPM negatif ALFF Sonuçları

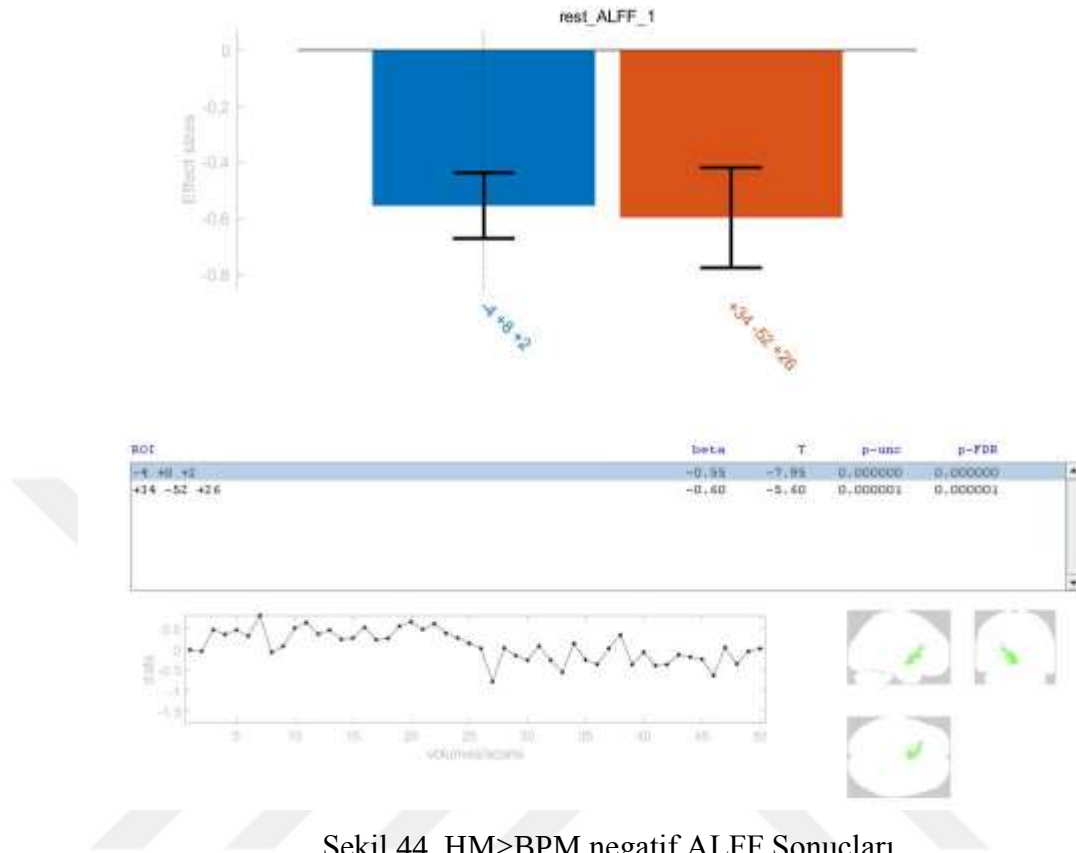
x	y	z	Voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bulgular
-04	+08	+02	194	0.000237	0.000428	0.000006	31 voksel Caudate 9 voksel Accumbens l

Caudate kalıplaşmış ve tekrar edilen hareketlerden sorumlu beyin bölgesidir. Otizm hastalarında bu bölgenin hacmi ile kalıplaşmış hareketin pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [94]. Tüm bölgeler ve koordinatlar tablo 20’de gösterilmiştir.



Şekil 43. HM>BPM negatif ALFF Sonuçları

Şekil 43’de sağlıklı ve bipolar erkekler arasında gerçekleştirilen ALFF analiz sonuçlarında bulunan aktivasyonlar beyin şablonu üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 44. HM>BPM negatif ALFF Sonuçları

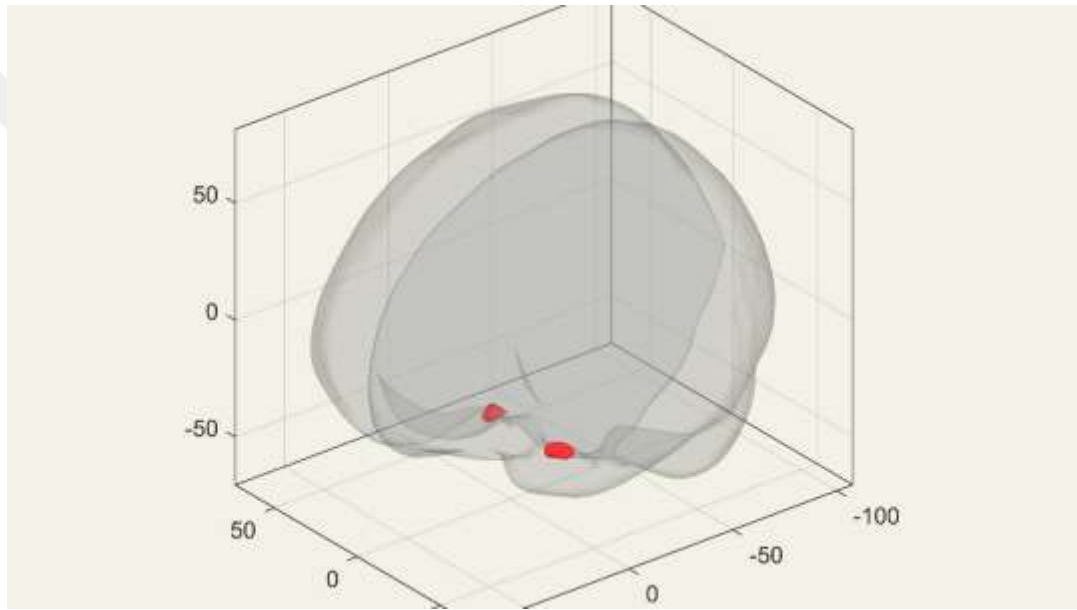
Şekil 44’ de sağlıklı ve bipolar erkekler arasındaki negatif ALFF aktivasyon kümelerinin etki boyutu gösterilmiştir. Orta band diye adlandırılabilir etki boyutuna sahip iki grup bulunmuştur.

3.2.1.4 Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu(HM)- Sağlıklı Kadın Kontrol Grubu(HF) (HM>HF)

Tablo 20. HM>HF pozitif ALFF Sonuçları

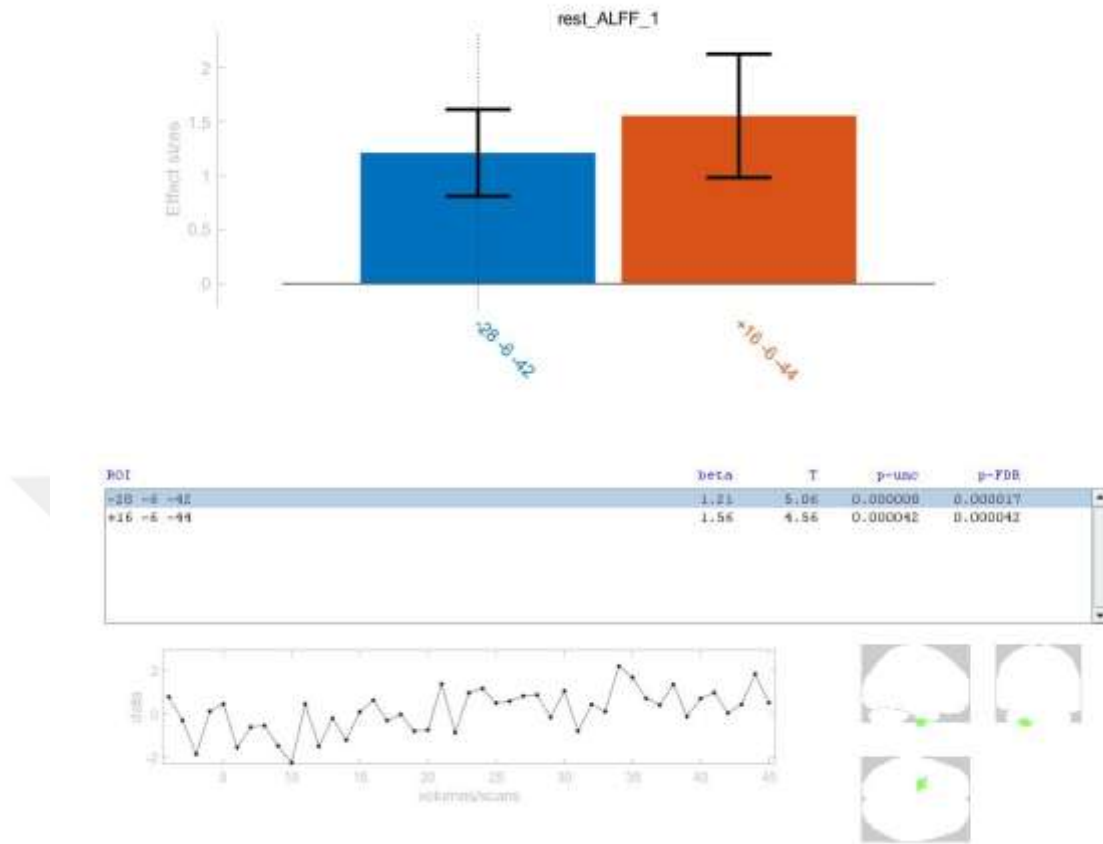
x	y	z	voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bulgular
-28	06	42	163	0.00087	0.00113	0.00002	48 voksel Temporal Fusiform korteks
+1	-	-		7	3	1	22 voksel parahipokampal gyrus
6	06	44	92	0.02619	0.01713	0.00064	7 voksel Temporal fusiform korteks
				3	0	6	

Yapılan ROI'den ROI'ye analizlerde temporal fusiform korteks bağlantı farkı sağlıklı grup ile bipolar grup karşılaştırmasında bulunmuştur. Sağlıklı kadın ve erkek karşılaştırmasında sağlıklı erkekler sağlıklı kadınlara göre fusiform gyrus bölgesinde azalan korelasyon göstermiştir. Fakat, bu yaklaşım ROI'ler arası bağlantıdan ziyade ROI'nin genel aktivasyonunu ve korelasyonunu ifade etmesi sebebiyle bu noktada ROI'den ROI'ye analizden ayrılır. Parahipokampal gyrus, entorhinal korteks bölümünü içerir ve hipokampusu çevreler. ROI'den ROI'ye analizde bu bölge sadece hastalık odaklı karşılaştırma gruplarında farklılık göstermiştir.



Şekil 45. HM>HF pozitif ALFF Sonuçları

Şekil 45’de sağlıklı erkekler ile sağlıklı kadınlar arasında yapılan ALFF analiz sonucunda ortaya çıkan aktivasyon kümeleri beyin şablonu üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 46. HM>HF pozitif ALFF Sonuçları

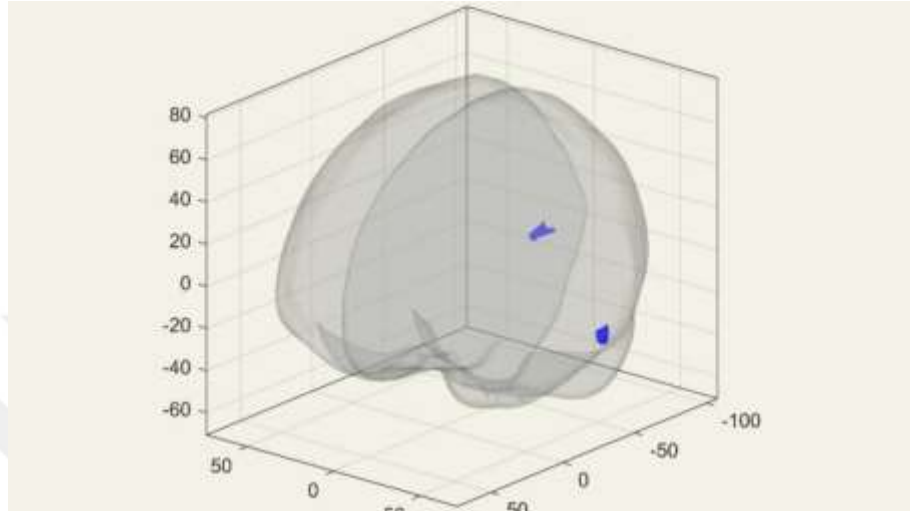
Bu analiz grubundaki sonuçların etki büyüklüğü yüksek nitelikli sınıf içerisinde rahatlıkla alınabilir. Ufak küme boyutuna rağmen ikinci kümenin farkı nitelik bağlamında birinci gruba göre çok daha yüksektir. Bunun yanında birinci küme de diğer analiz sonuçlarına göre yüksek bir etki boyutu göstermiştir.

3.2.1.5 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grubu(BPM)- Kadın Bipolar Grubu (BPF)(BPM>BPF)

Tablo 21. BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları

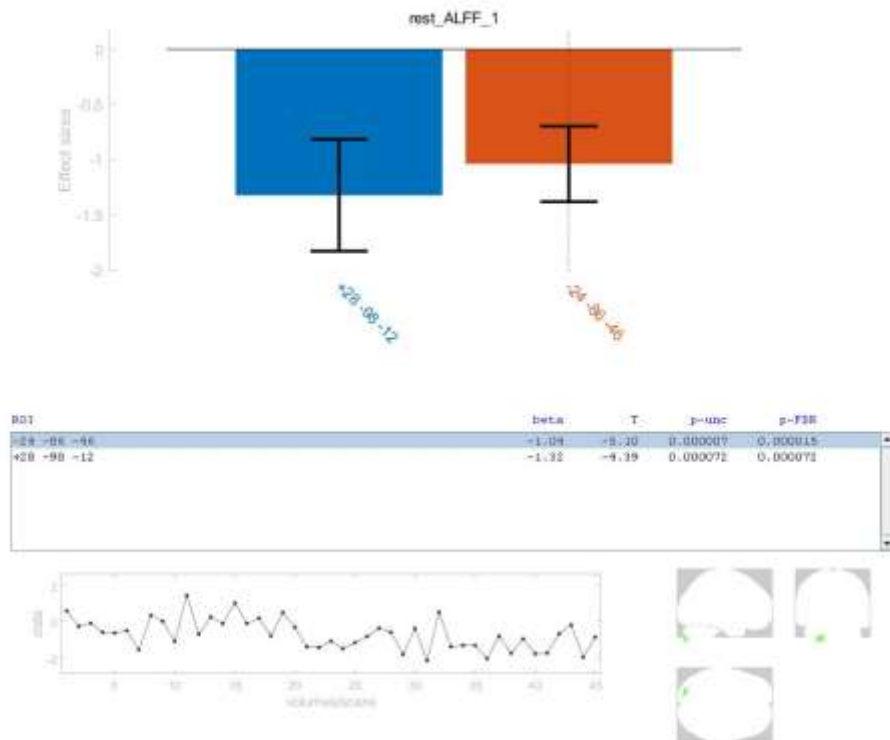
x	y	z	Voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bulgular
+28	-98	-12	83	0.039802	0.040874	0.000973	63 voksel Oksipital Kutup
-24	-86	-46	69	0.086724	0.045646	0.002174	2 voksel Serebellum Crus2

Oksipital grup görsel işlevlerden sorumlu beyin bölgelerinden biridir. ROI'den ROI'ye analizde bulunduğu gibi görsel hafıza ve görsel işlevlerde kadınlar erkeklere göre artan korelasyon göstermeye eğilimlidirler. Bu fark aynı şekilde ALFF analizleri sonucunda da görülmektedir.



Şekil 47. BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları

Şekil 47'de ALFF analizlerine göre bulunan aktivasyon kümeleri beyin şablonunda gösterilmiştir. Bipolar erkek ve bipolar kadın grupları arasında yapılan ALFF analiz sonuçları gösterilmiştir (Bipolar erkek>bipolar kadın).



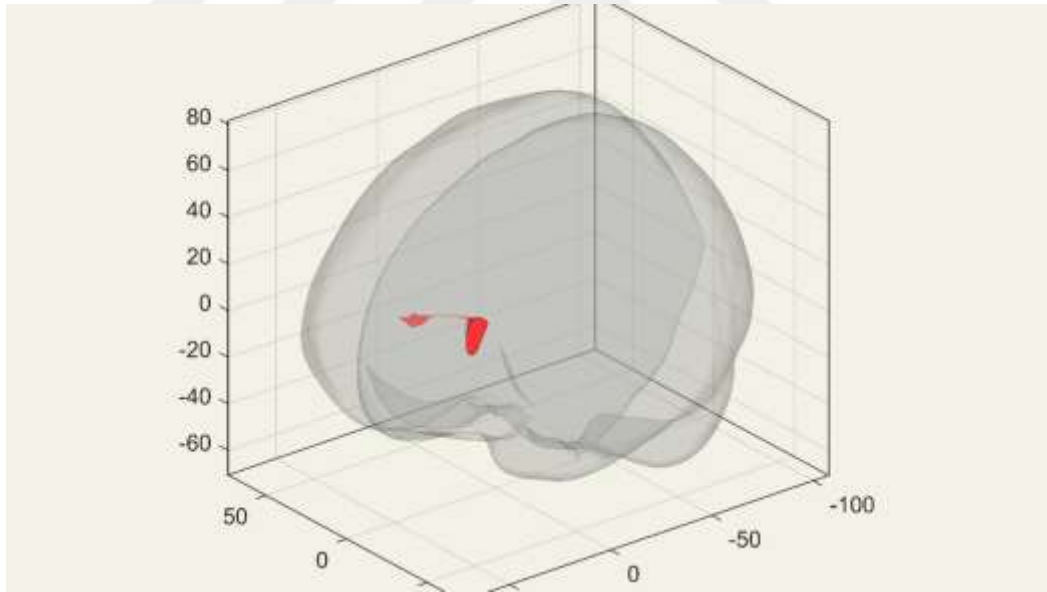
Şekil 48. BPM>BPF ALFF Negatif Sonuçları

Şekil 48’de gösterildiği gibi birinci küme yani görsel işlevlerle alakalı fark yaratan aktivasyon kümesinin etki boyutu diğer kümeye ve analizde bulunan küme ortalamalarına göre oldukça yüksektir. Yani kadın ve erkek arasındaki fark bu bölgede yüksek bir fark olarak kabul edilebilir.

Tablo 22. BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları

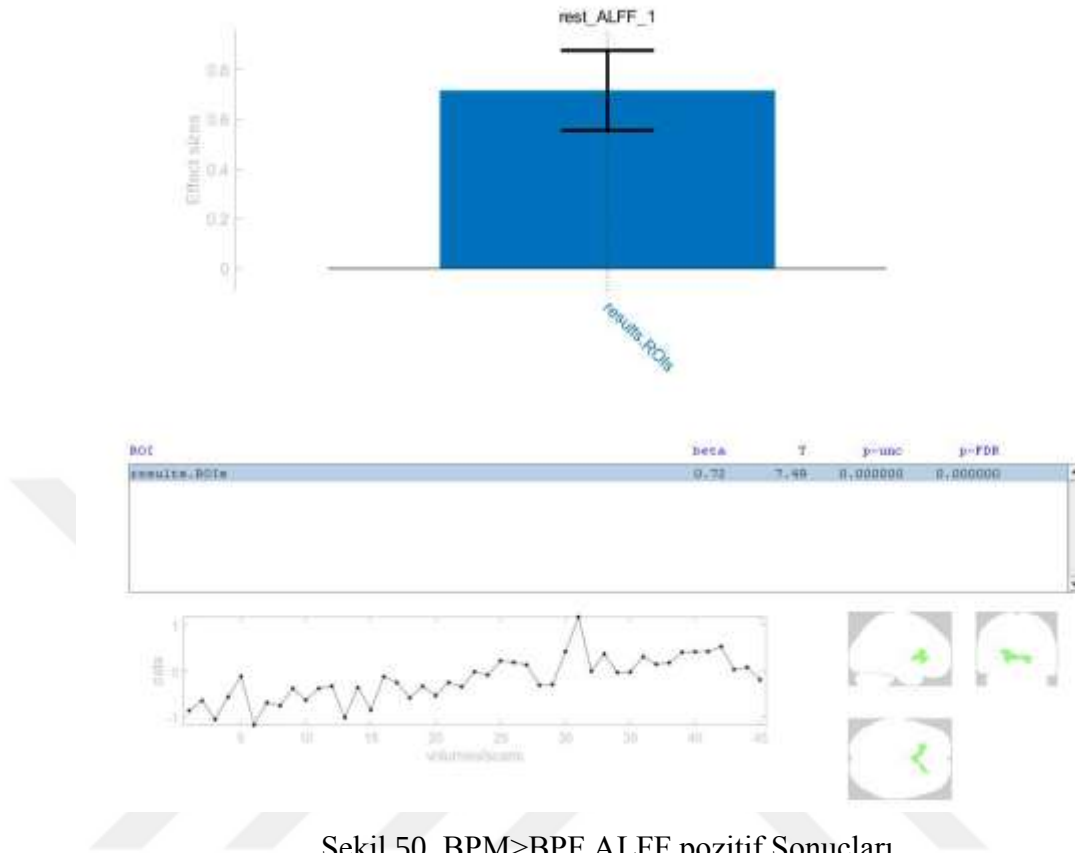
x	y	z	Voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bulgular
-16	+22	+12	325	0.000001	0.000002	0.000000	41 voksel Caudate Sağ 21 voksel Caudate sol

Tablo 22 ‘de gösterilen ALFF analiz sonuçları ROI’den ROI’ye analizde aynı grup analizinde bulunamazken sağlıklı kadın-bipolar kadın karşılaştırmasında sağlıklı kadınlarda artan korelasyon olarak raporlanmıştır.



Şekil 49. BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları

Şekil 49’ da bipolar erkek ve bipolar kadınlar arasında gerçekleştirilen ALFF analizine göre bipolar erkeklerin, bipolar kadınlara göre daha yüksek aktivasyon gösterdiği bölgeler beyin şablonu üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 50. BPM>BPF ALFF pozitif Sonuçları

Şekil 50 'de caudate farkının etki boyutu gösterilmiştir. ALFF sonucuna göre aradaki etki boyutu yani aradaki aktivasyon farkının niteliksel büyüklüğü orta denilebilecek düzeydedir.

3.2.2 fALFF

3.2.2.1 Bipolar Bozukluk Hastası Grup- Sağlıklı Kontrol Grubu (HC>BP)

Bu gruplar üzerinde gerçekleştirilen fALFF analizinde herhangi anlamlı bir fark görülmemiştir. Bundan dolayı sonuç çıktısı verilmemiştir.

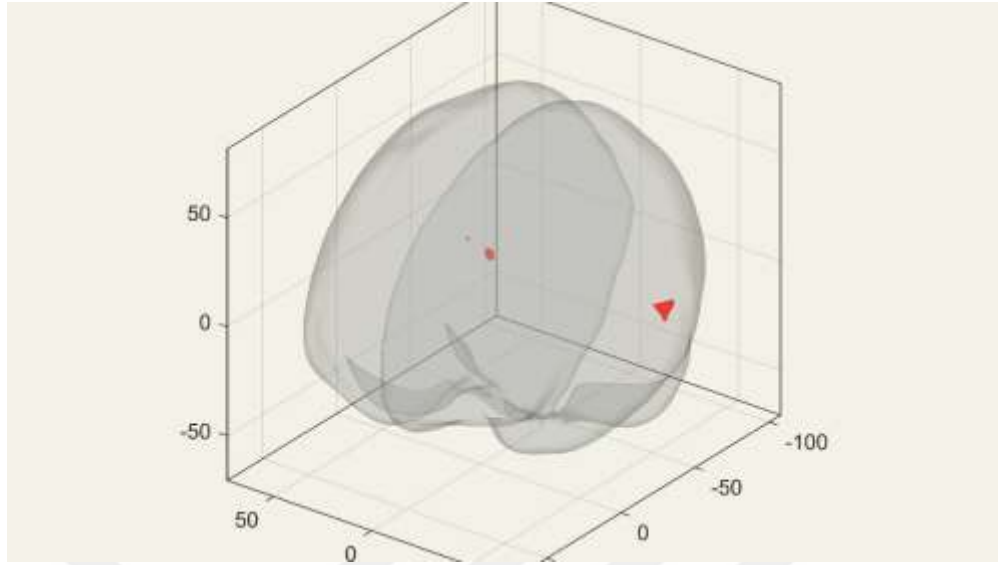
ROI'den ROI'ye analizde bu grup karşılaştırmasında ortaya fark çıkmasına karşın fALFF karşılaştırmasında herhangi bir fark görülmemiştir.

3.2.2.2 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grup(BPM)- Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu (HM)(HM>BPM)

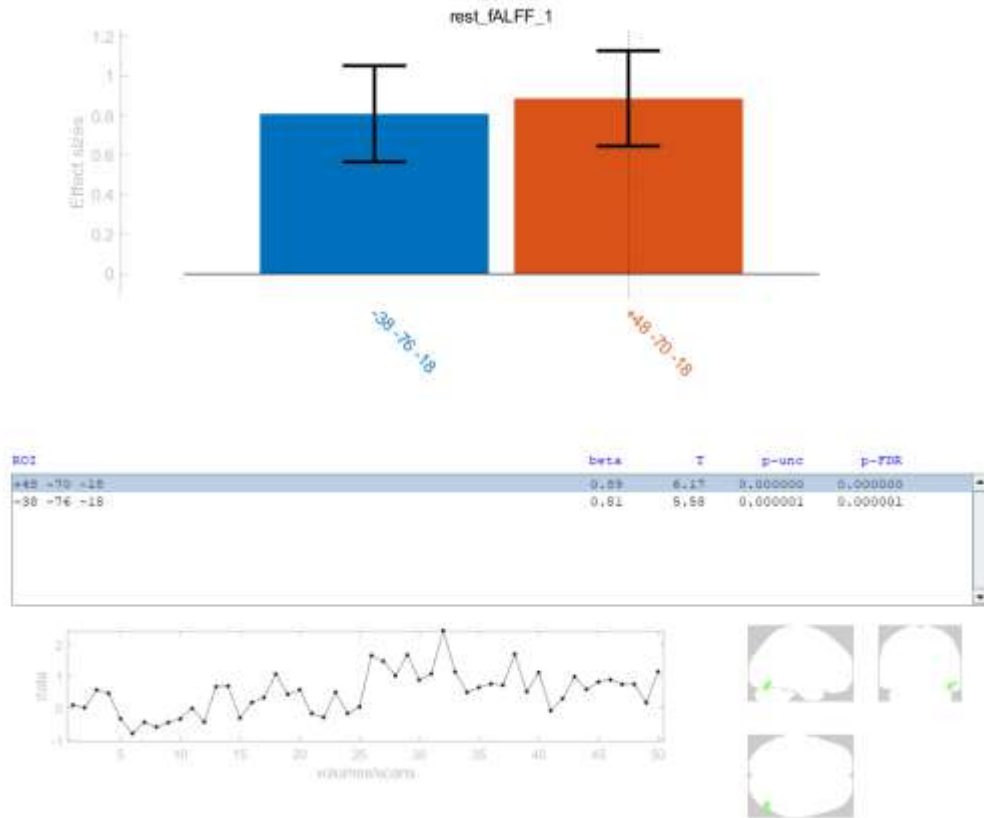
Tablo 23. fALFF erkek sağlıklı kontrol grubu > bipolar bozukluk erkek grubu pozitif sonuçları

x_	y_	z_	voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bölgeler
-38	-76	-18	67	0.01556 3	0.00579 6	0.00023 4	38 voksel – Oksipital Fusiform Gyrus 17 voksel -Lateral Oksipital Korteks 15 voksel – Serebellum Crus1 Sol
+48	-70	-18	65	0.01837 0	0.00579 6	0.00027 6	38 voksel- Lateral Oksipital Korteks 13 voksel- Serebellum Crus1 Sağ

Oksipital fusiform gyrus, renk kodlamada ve yüz tanımda önemli görevleri olan bir beyin bölgesidir. ROI'den ROI'ye analizlerimizde gözükmeyen bu bağlantı kümesi ROI'den ROI'ye analizin gösterdiği sonuç yelpazesini genişletecek bir katkı sağlamıştır. Lateral oksipital korteks ise obje tanımlamayla alakalı işlevleri yerine getiren beyin bölgesidir. Serebellum Crus1 bölgesi motor aktivasyonlardan sorumlu beyin bölgesidir. Bu beyin bölgesindeki aktivasyonun yüksek çıkması sağlıklı grubun motor fonksiyonlardaki başarımının yüksek olduğunun bulgusu olabilir.



Şekil 51. Sağlıklı Erkek Grubu > Erkek Bipolar Hastası Grup fALFF sonuçları



Şekil 52. Sağlıklı Erkek Grubu > Erkek Bipolar Hastası Grup fALFF sonuçları

İstatistiksel olarak anlamlı fark gösteren iki beyin bölgesinin etki boyutunun sonucu Şekil 52’de verilmiştir Buna göre daha az vokselle içeren beyin bölgesinin etki boyutu

daha büyük kümeye oranla daha yüksek bulunmuştur. Etki boyutu aslında farkın niteliksel olarak ne kadar anlamlı olduğuyula alakalı t-test'e yardımcı kabul edilebilecek farklı bir test parametresidir.

3.2.2.3 Kadın Bipolar Bozukluk Hastası Grup- Kadın Sağlıklı Kontrol Grubu (HF>BPF)

Bu grupların kıyaslanmasında da herhangi bir fark bulunamamıştır. fALFF sonuçlarında anlamlı herhangi bir aktivasyon görülmediği için sonuçları verilmemiştir.

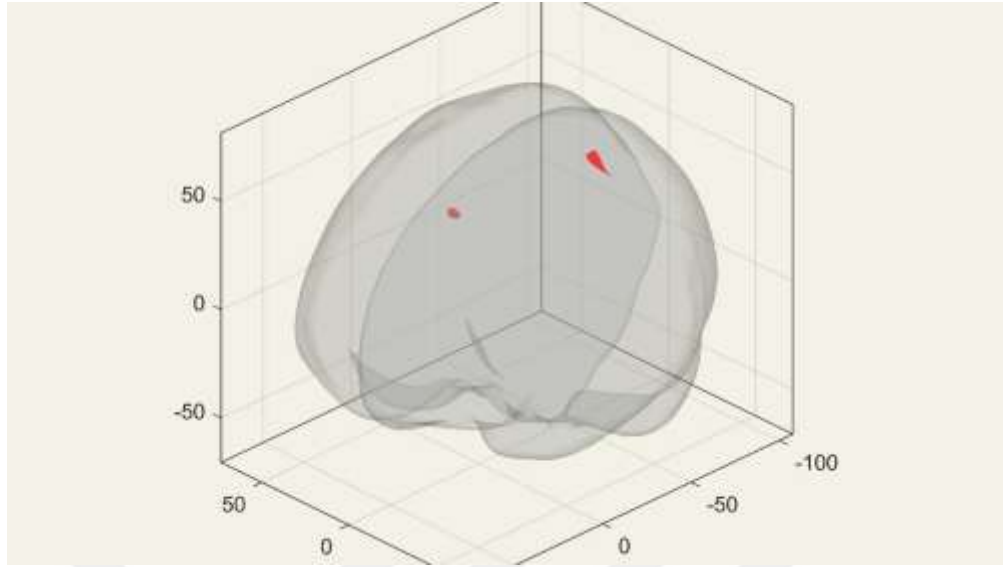
3.2.2.4 Erkek Bipolar Bozukluk Hastası Grup(BPM)- Kadın Bipolar Bozukluk Grubu(BPF) (BPM>BPF)

Tablo 24. BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları

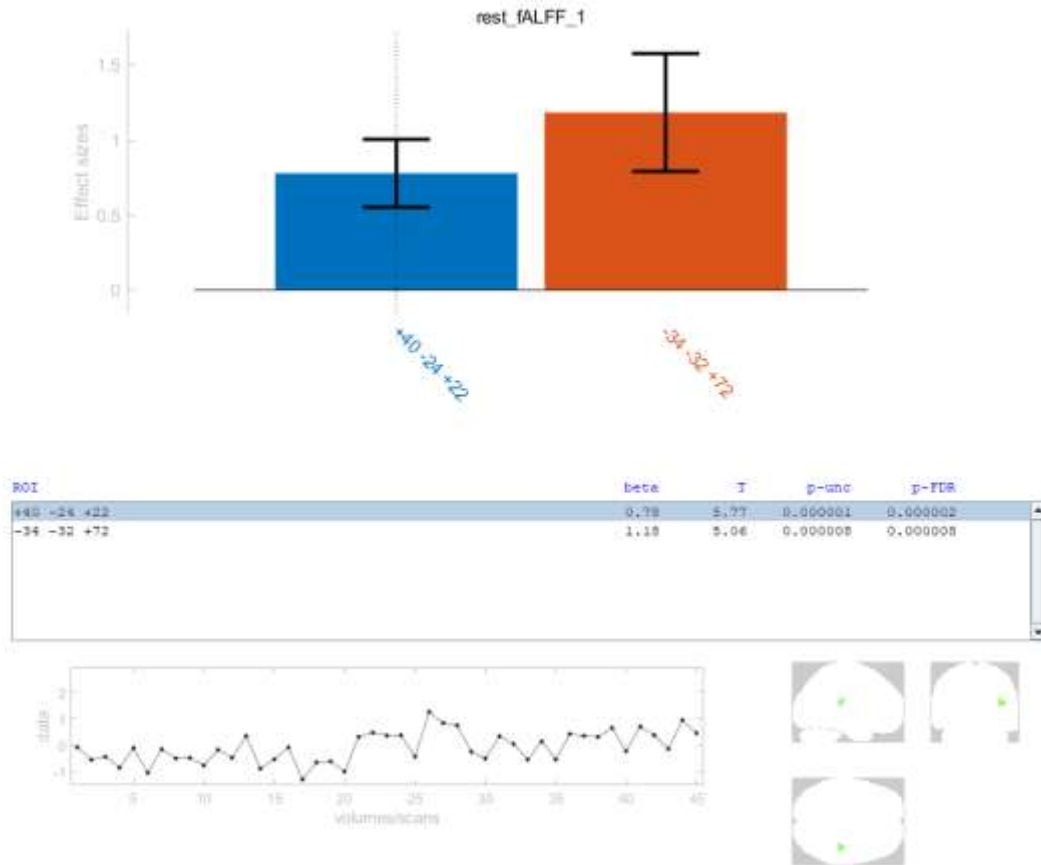
x	y	z	voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bölgeler
+4	-	+2		0.03539	0.01940	0.00052	46 voksel Parietal Operkulum Korteks
0	24	2	56	2	7	2	Sağ 4 voksel Planum temporal sağ
-34	-	+7		0.04226	0.01940	0.00062	
32	2	54	4	7	6		37 voksel postcentral gyrus sol

Parietal operkulum korteks ikincil somatosensori bölgedir. Bu fark ROI'den ROI'ye analizlerde aynı grup karşılaştırılmasında da görülmüştür. Ayrıca bu fark sağlıklı cinsiyet karşılaştırmasında ROI'den ROI'ye analizde de bulunmuştur. Yani bu fark hastalıktan kaynaklı değil cinsiyet farkından kaynaklı oluşmaktadır.

Postcentral gyrus ise ROI'den ROI'ye analizlerde hem cinsiyet hem de hastalık odaklı olarak fark göstermiştir.



Şekil 53. BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları



Şekil 54. BPM>BPF fALFF Pozitif Sonuçları

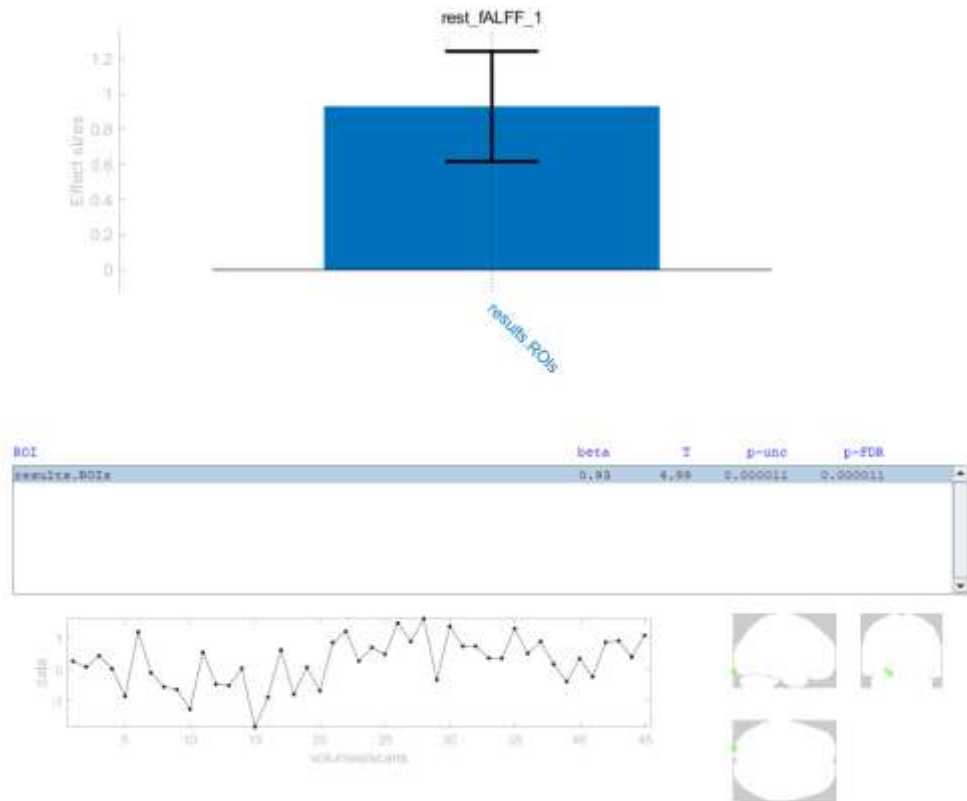
Etki boyutu hem cinsiyet hem de hastalık odaklı değişim gösteren postcentral gyrus kümesinde daha yüksek olarak bulunmuş ve şekil 54’de gösterilmiştir. Bunun nedeni iki taraflı değişim göstermesi olarak ifade edilebilir.

3.2.2.5 Erkek Sağlıklı Kontrol Grubu(HM)- Kadın Sağlıklı Kontrol Grubu (HF)(HM>HF)

Tablo 25. HM>HF fALFF Pozitif Sonuçları

x	y	z	voksel boyutu	p-FWE	p-FDR	p-unc	Bölgeler
-20	102	-18	54	0.046437	0.039531	0.000706	36 voksel Oksipital kutup

Oksipital kutup birincil görsel bölgedir. BA 17 bölgesinde denk gelir. ROI’den ROI’ye analizlerde bu bölge farkı sadece buradaki gibi sağlıklı kontrol gruplarında cinsiyet farkında ortaya çıkmıştır.



Şekil 55. HM>HF fALFF pozitif sonuçları

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Bipolar Bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaları son zamanlarda çalışılmaya başlanan popüler bir konudur. Bazı çalışmalar Bipolar bozukluk ile birlikte başka hastalıkları da (örn. Şizofreni) analizlerine ve çalışmalarına dahil etmişlerdir. Literatürde yapılan çalışmalarda anlamlı bulunan ve kararlılık içeren hasta-sağlıklı farkları bulunmasına karşın, kararlı bir desen yakalanamamıştır. Literatür çalışmalarının ve bu çalışmanın ortak ve farklı yönleri devam eden bölümlerde incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar genel olarak “ROI’den ROI’ye” ve “ICA” yaklaşımıdır. Bunun yanında ALFF, ReHo analizlerini çalışmalarına ekleyen veya tamamen bu yöntemi kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bunun dışında, “ROI to ROI” analizi literatürde hipotez bazlı yaklaşım olarak görülürken bahsi geçen diğer yöntemler ise veri yönelimli yaklaşımlar olarak sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda bahsedilen yaklaşımlardan hipotez temelli olan “ROI’den ROI’ye” ve veri yönelimli olan “ALFF” ve “fALFF” yaklaşımlarının kullanılarak gruplar arası farklılıklar araştırılmıştır. Çalışmamızda ROI’den ROI’ye analizi kullanılarak bipolar bozukluk hastası gruba sağlıklı kontrol grubu arasındaki farklar araştırılmıştır.

Öngür M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada man, moddaki 39 bipolar bozukluk 1 hastası, 20 tane şizofreni hastası ve 15 sağlıklı kişinin verisini topladıktan sonra kullanabildikleri 14 bipolar, 16 şizofreni ve 15 sağlıklı kontrol katılımcısı üzerinde çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Tüm hastaların teşhis prosedürleri, psikiyatrik hastalıklar için klinik prosedür olan “Structured Clinical Interview for DSM-IV” (SCID) ile tamamlanmıştır. Tüm data ön işlemleri SPM5 ile 6mm gaussian kernel blurlaştırma efekti altında 0.009 -0.08 band geçiren filtre ile gerçekleştirilmiştir. Ardından yapılan analiz hipotez bazlı yaklaşım olan “seed based ” analiziyle gerçekleştirilmiştir. Medial

prefrontal korteksi MNI koordinatlarına göre (-1,49,2) alarak 10 mm çapında bir küre kabul ederek işlemlerini gerçekleştirmişlerdir. Buldukları sonuçlar p-unc <0.001 ve p-FDR<0.05 eşikleri altında ANOVA'da test edilmiştir [95].

Yapılan çalışma sonucunda MPFC bölgesiyle dorsal lateral prefrontal korteks, ventral prefrontal korteks ve sol insula ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu bağlantı sağlıklı grupta gözlemlenirken hastalıklı grupların her ikisinde de gözlemlenememiştir. Bizim çalışmamızda ise buna paralel olarak, DLPFC bağlantısı ve aktivasyonu sağlıklı gruplarla, bipolar bozukluk hastası gruplar karşılaştırıldığında artan korelasyon göstermiş ve diğer ROI bölgeleri arasında ayırt edici konumda olmuştur. Öngür M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki bir diğer sonuç olan bipolar bozukluk hastalarında istatistiksel anlamlı olarak bulunmuş MPFC ve sol insula bağlantısı bizim çalışmamızda sol insula ile frontoparietal ağının lateral prefrontal korteks bölgesiyle, bipolar erkek grup ile bipolar kadın grup arasında azalan korelasyonla bulunmuştur (kadın grubunda daha aktif). Bu bağlantılarda tutarlı olmakla birlikte MPFC ve LPFC arasında herhangi bir bağlantıya hem sağlıklı grup, hem bipolar grup hem de karşılıklı karşılaştırma analizlerinin hiçbirinde rastlanmamıştır[95]. Fakat bununla birlikte çalışmada bulunan VMPFC-DLPFC bağlantısının sağlıklı grupta istatistiksel anlamlı çıkarken bipolar bozuklukta çıkmaması bizim çalışmamızda da sağlıklı erkek-bipolar erkek grubu karşılaştırmasında sağlıklı grup lehine artan korelasyon olarak gözlemlenerek literatür çalışmasıyla uyumuştur.

Chepnik ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada 15 bipolar hastası (yaş=23-59,7 Kadın) ve 10 sağlıklı kontrol grubu (yaş=18-34, 4 kadın) katılımcı grubu olarak seçilmiştir. Seçilen bu katılımcılardan sağlıklı grupta hayatı boyunca herhangi bir majör psikolojik tanı veya nörolojik bir hastalık tanısı alan hiç kimse bu gruba dahil edilmemiştir. Diğer yandan bipolar hastalık katılımcı grubu ise SCID röportajı ile belirlenmiştir. Katılımcılara ait alınan f-MRG çekimleri Talairach ve Tournoux atlası kullanılarak hareket düzeltilmesi yapılmış, normalize edilmiş ve 6.25 mm gaussian filtre kerneliyle blurlandırılmıştır. Her kişinin çekiminden ilk 10 TR silinmiş ve epi seti 0.08 Hz'lik alçak geçiren filtre ile filtrelenmiştir. Çalışmanın ön işleme aşamaları SPM99 ile gerçekleştirilmiştir. Gruplara ait veriler lokal olarak tasarlanmış bir program ile incelenmiş olup vPFC (-17,53,35) literatürde bipolar bozukluk ile alakalı çalışmalarda

tohum bölgesi olarak alındığından dolayı tohum olarak seçilmiştir[96]. Bu çalışmada hipotez bazlı bir analiz yaklaşımı tercih edilmiştir.

Yapılan çalışmada hasta grubun vPFC ile dLPFC arasında istatistiksel anlamlı olarak daha az aktivasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim gerçekleştirdiğimiz çalışmada ise dorsal lateral prefrontal korteks hem bipolar erkek – sağlıklı erkek hem de bipolar kadın- sağlıklı kadın grubunda artan ventral prefrontal bölgelerle artan aktivasyon göstermiştir. Bu noktadan bakıldığı zaman çalışmamız, literatürdeki bu çalışma ile uyumludur. Öte yandan, bahsedilen literatür çalışmasında amygdala ile vPFC arasındaki negatif korelasyonun sağlıklı grupta daha fazla olduğu bulunmuştur fakat, bizim gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada amygdala tohum ya da hedef roi listemizin içerisinde bulunmamaktadır. Bu nedenle bu noktada kıyas yapılamamaktadır. Bunun dışında literatür makalesi gruplar arasında cinsiyet etkisinin olmadığını sonuçlarında paylaşmış olmasına karşın, bizim çalışmamızda cinsiyet kontrastlı gruplarda fark bulunmuştur. Bu yönüyle çalışmamız literatüre katkı sunmaktadır.

Yapılan bir diğer çalışma ise bipolar bozukluk, şizofreni ve sağlıklı kontrol grupları üzerinde incelemelerini yapmıştır[97]. Gerçekleştirilen çalışma için gruplar 17 bipolar hastası (9 erkek 8 kadın 34.4 ± 12) 14 şizofreni hastası (8 erkek 6 kadın, 42.3 ± 9.5) ve sağlıklı kontrol grubu 15 kişi olarak belirlenmiştir (9 erkek 6 kadın 37.9 ± 9.5). Ön işlemler için SPM2 kullanılmış ve 6mm genişliğinde gaussian filtresi ile blurlama işlemi, 0.1 Hz kesim frekansında ise alçak geçiren filtre ile filtreleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki işlemler ise FSL üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Yapılan t-test sonucunda sağlıklı kontrol grubu BA10,BA32,BA6,BA36,hippocampus ve pons bölgelerinde daha yüksek aktivasyon gösterirken ($p\text{-unc} < 0.001$) bipolar grup BA7,BA10,BA19,BA37 ve BA41 bölgelerinde yüksek aktivasyon göstermiştir ($p\text{-unc} < 0.001$) [97]. Bizim çalışmamız ile tutarlı olarak bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrol grupları arasında sağlıklı grubun artan korelasyon gösterdiği farklar BA6 (özellikle erkeklerde),BA10, BA36(özellikle erkeklerde) ve BA32 (özellikle kadınlarda) söz konusu çalışmayla tutarlı olarak çalışmamızda gözlemlenmiştir. Sağlıklı grup ve bipolar bozukluk hastası grup arasında bipolar bozukluk hastası grubun gösterdiği artan korelasyonlar BA19 (özellikle kadınlarda) ve BA 37 farkları bulunmuş bunun dışındaki BA 7, BA 10 ve BA 41 bağlantıları, cinsiyet farklarının incelendiği karşılaştırmalarda

bulunmuştur. Söz konusu farklar cinsiyet ayrımı yapılmaksızın gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde bulunmuş olabilir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada ise gruplar cinsiyet, hastalık parametreleri üzerinde kontrollü deney mantığıyla gerçekleştirilmiştir.

(Blumberg, ve diğerleri, 2003), yaptıkları çalışmada 36 bipolar bozukluk hastası (18 kadın 18 erkek) ve daha önce herhangi bir psikolojik rahatsızlık, depresyon veya benzeri hastalıklardan tanı almamış 20 sağlıklı kontrol grubu (10 kadın 10 erkek) çalışılmıştır. Yapılan çalışmada kullanılan klinik teşhis prosedürü DSM-IV kullanılmıştır. Çalışmanın verileri üzerinde yapılan ön işlemler SPM99 programıyla gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada blur efekti için 6.3 mm genişliğinde gaussian filtre kerneli kullanılarak blurlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma hipotez bazlı çalışma olup daha önce pozitron emisyon tomografide ortaya çıkan VPFC bölge farkına dayanarak, gerçekleştirilen çalışmada VPFC farkları analiz edilmiştir [99]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak yapılan çalışma görev bazlı çalışmadır [98].

Yapılan çalışma sonucunda bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artan bir rVPFC aktivasyonu gözlemlenmiştir ($P < 0.005$, Küme eşiği 20). Artış gözlenen VPFC bölgesi BA 10 ve BA 47 brodmann bölgelerine karşılık gelen beyin bölgesidir. Yaptığımız çalışma sonucunda BA 10 ve BA 47 bölgelerinde bipolar grup tabanlı bir artış gözlemlenmemiştir. Fakat BA 10 bölgesi için sağlıklı kontrol grubunda (özellikle kadınlarda) ve BA 47 için ise bipolar hastası erkek – bipolar hastası kadın grubunda, kadınların bu bölgede artan bir korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu noktalar dahilinde literatür çalışması ile gerçekleştirdiğimiz çalışma çıktıları neticesinde tutarsızlık göstermektedir. Bu tutarsızlık çalışmalarımızın görev ve dinlenme f-MRG analizi açısından taşıdığı farklılıklar neticesinde gerçekleşmiş olabileceği gibi hipotez tabanlı ve veri tabanlı analiz noktasında taşıdığı farklılıklar neticesiyle de gerçekleşmiş olabilir.

(Anand, Li, Wang, Lowe, & Dziedzic, 2009), yaptıkları çalışmada 3 grup üzerinde incelemeler yapılmıştır. Bu çalışma grupları bipolar genelinde bipolar depresyon ve bipolar man, olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Klinik tanı prosedürleri DSM-IV kılavuzunu gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 18 yaş altı katılımcılar, hamile olanlar veya aktif emzirme yapanlar ve metalik implant taşıyanlar çalışmaya alınmamıştır. Bipolar bozukluk hastası grup toplamda 11 kişiden (7 kadın 4 erkek), unipolar depresyon

toplamda 15 kişiden (11 kadın 4 erkek) ve sağlıklı kontrol grubu toplamda 15 kişiden (11 kadın 4 erkek) oluşmaktadır. Bipolar alt grupları bipolar man, 6 kişiden (4 kadın 2 erkek), bipolar depresyon grubu 5 kişiden oluşmaktadır (3 kadın 2 erkek). Çalışmada hareket doğrulama yapılmamıştır. İstatistiksel analizler ANOVA ile gerçekleştirilmiştir.

Yapılan araştırmada, bipolar bozukluk hastası grup içerisinde herhangi bir cinsiyetten kaynaklanan fark bulunamadığı rapor edilmiştir. Ayrıca bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında vPFC – amigdala bağlantısının gösterdiği negatif korelasyonun bipolar bozukluk grubunda azaldığı rapor edilmiştir[100]. Amigdala, korku, üzüntü ve sinir gibi birçok hissi algılama ve ynlerdirmede görevlidir. vPFC ise korkuya üretilen çıktılarda ve korkunun giderek azalması noktasında aktif rol oynamaktadır. Bizim alışmamızda vPFC ile cingulate korteks bağlantısı bipolar grup sağlıklı grup arasında azalan korelasyon göstermiştir.

(Wang, Hermens, Hickie, & Lagopoulos, 2012) yaptıkları incelemede birçok bipolar bozukluk çalışması üzerinde karşılaştırma ve inceleme yapmışlardır. Bipolar bozukluk hastaları üzerinde yapılan çalışmaları inceleyen ve karşılaştıran bu eleştiri makalesinde ortak çıktı olarak bipolar bozukluk hastası gruplarda, sağlıklı kontrol gruplarına göre prefrontal kortekste fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Özellikle dorsolateral bölgede gözlemlenen bu fonksiyon bozukluğu bizim çalışmamızda gözlemlenmiştir. Bu fark özellikle sağlıklı erkek grupla bipolar bozukluk grubun arasındaki analizlerde ortaya çıkmıştır. Bunların dışında BA 10, anterior cingulate korteks ayrıca parietal ve ventral prefrontal kortekslerde fonksiyon bozukluğunun olduğu rapor edilmiştir. Bu bağlantıların bipolar bozukluğun nrobiyolojisine ışık tutacak bulgular olduğunu ve ayrıca mod düzenlemedeki nöronal ağların neler olduğunu aydınatabilecek düzeydedir. 296 tane çalışma ön inceleme için seçilmiştir. Daha sonra, çalışma gruplarına, yayınlandığı yerlere ve farklı parametrelere göre 8 çalışma üzerinde inceleme yapılmıştır. Toplamda 241 bipolar hastası katılımcı ve 278 sağlıklı kontrol katılımcısı söz konusu çalışmanın incelediği makalelerde gözlemlenmiştir.

Yapılan eleştiri makalesinde, eleştirilen makalelerin mPFC ve amigdala arasında ayrıca dorsolateral prefrontal korteks ise amigdala arasında bipolar bozukluk hastalarında artan bir korelasyon bulduklarını raporlamışlardır. Tüm alışmalar baz alındığında çıkan sonuçların prefrontal korteks ile cingulate korteks arası bağlantılarda farklılık gösterdiği

ortaya koyulmuştur. Çalışmalar arası tutarsızlıkların olduğunu rapor eden eleştiri makalesi, incelediği iki makaleden birinde bipolar bozukluk hastalarında kortiko limbik aktivitenin arttığını diğer bir çalışmada ise bunun aksine bipolar bozukluk hastalarında kortiko limbik aktivitenin azaldığını rapor etmişlerdir. Gerçekleştirile eleştiri çalışmasında kullanılan çalışmalar genellikle ROI to ROI analiz tabanlı olup bunun yanı sıra ICA, ReHo, rGBC, ALFF gibi metotlar da kullanılmıştır[101].

(Almeida, ve diğerleri, 2009) yaptıkları çalışmada bipolar bozukluğun cinsiyet özelinde farklılıklarını araştırmış ve raporlamışlardır. Toplamda 27 bipolar bozukluk hastası incelemeye alınmış ve bu grup DSM-IV ve SCID-I röportajı kullanılarak valide edilmişlerdir. 27 kişilik bipolar grubun içinde 10 erkek 17 kadın katılımcı bulunmaktadır (yaş=31.89 SD:7.3). Aynı zamanda çalışmada 13 erkek 15 kadın olmak üzere toplamda 28 kişilik sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Çalışmanın ön işlemleri SPM5 üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 6mm genişliğinde gaussian filtre kullanılarak blurlama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın raporladığı sonuçlara göre cinsiyet nedeniyle oluşan farklar; precuneus (BA 7), inferior frontal gyrus (BA 47), cuneus (BA 18) ve orta temporal gyrus (BA 21) bölgelerinde gözlemlenmiştir. Çalışmanın rapor ettiği bu sonuçlara göre bipolar bozukluk hastalığındaki cinsiyetin farklılığı sadece bu noktalarda anlamlı eşiklere yükselebilmektedir[102]. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada precuneus'un aktivasyonun, daha önce gerçekleştirilmiş bu literatür çalışmasının aksine bipolar ile sağlıklı gruplar arasında farklılık göstermiş olup cinsiyet karşılaştırılan gruplarda fark göstermemiştir. Bunun yanı sıra, literatür çalışmasında BA 47 aktivasyonun istatistiksel anlamlı olarak farklılık gösterdiği gibi başka gruplarda fark göstermediği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamız da bu noktada literatür çalışmasını birebir desteklemektedir. Cinsiyet farklılıklarının karşılaştırdığımız bipolar kadın – bipolar erkek grubunda BA 47 farkları fazlaca bulunmuştur. Bunun yanı sıra, herhangi başka bir grupta BA 47 aktivasyonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun dışında diğer BA noktalarında cinsiyet gruplarında herhangi bir fark bulunamamıştır.

Yapılan bir diğer çalışmada ise fonksiyonel MR üzerinde çalışma gerçekleştirilmemiştir. Fakat yapılan çalışmada kadın ve erkekler arasında bipolar bozukluğun nasıl farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya göre cinsiyetler

arası farkın bulgularının literatürde kararlı olmadığı ve çeşitlilik göstermediği raporlanmıştır. Fakat, bunun yanı sıra bipolar bozukluk hastası kadınlarda depresif mod daha yaygın gözükürken erkek bipolar bozukluk hastası erkeklerde man, mod daha yaygın gözükmemektedir[103]. Klinik çalışmalar da göstermiştir ki bipolar bozukluk hastası kadınlar, bipolar bozukluk hastası erkeklere göre yaklaşık olarak 3 kat daha hızlı süreçler gelişmektedir [104].

Çalışmamızda kullanılan veri setiyle gerçekleştirilen fonksiyonel bağlantısallık literatür çalışmasında, hastalık gruplarını sınıflandırabilmek için hiperparametreler ve öznitelikler çıkarılmaya çalışılmıştır. Derin öğrenme mimarileri ve modelleri kullanılarak sınıflandırma yapmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre modele en fazla katkı gösteren bölgeler sırasıyla, serebellum, serebellum crus2, frontal inf orb, talamus, rolandik operkulum, oksipital infi, angular gyrus ve serebellum crus1'dir. Çalışmada farklı doğruluk parametreleri ifade edilse de yaklaşık olarak %60 bandında bölgesel sınıflandırmalarda doğruluk yakalanabilmiştir [105].

Çalışmamızda kullanılan veri setiyle gerçekleştirilen bir başka çalışmada, AFNI kullanılarak veriler üzerinde ön işlemler yapılmıştır. Çalışmaya göre ilk 3 TR silinmiş, 6 mm genişliğinde gaussian yumuşatma filtresi kullanılmıştır. ROI incelemeleri için bölgeler 25 mm çapında küreler olarak seçilmiştir. Çalışmada “scikit-learn” üzerinden lojistik regresyon makine öğrenmesi metodu kullanılarak sınıflandırma yapılmaya çalışılmıştır. Çalışmada ölçeklerle birlikte fonksiyonel MR verileri de kullanılınca doğruluk yaklaşık olarak %90 bandında yakalanabilmiştir. Fakat hastalık ölçekleri (örn. young mania scale) kullanılmadan fonksiyonel MR verileri üzerinden kurgulanan modellerde doğruluk %60 bandında yakalanabilmiştir[106].

Kullandığımız veri setiyle alakalı bir diğer çalışma ise şizofreni ve bipolar bozukluk karşılaştırması üzerinde durmuştur. Ön işlemler için SPM12 kullanılmıştır. Gaussian yumuşatma filtresinin genişliği 8 mm olarak seçilmiştir. ICA yaklaşımı kullanılarak fonksiyonel bağlantısallık araştırılmıştır. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada bipolar bozukluk ve şizofreni posterior cingulate korteks, orta frontal gyrus, serebellum, inferior temporal gyrus, precuneus ve parietal bölgelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre azalan korelasyon göstermiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda bulunan fark

bölgeleriyle de yüksek derecede uyumludur. Bunun yanında bipolar ile şizofreni arasında yaşa ve cinsiyete bağlı bir değişiklik bulunamamıştır [107].

Yapılan bir diğer çalışmada ise sağlıklı kişiler ile bipolar bozukluk hastası kişiler arasında hayat standartı ve zihin kuramı açısından farklılıklar görülmüştür. Bu farklılıkların genel olarak beynin frontal lobunun üstlendiği görevler üzerinde yoğunlaşması çalışmamızla tutarlı bir sonuç olmuştur [108].

Bir diğer çalışma ise anksiyete bozukluğu ile birlikte bipolar bozukluk hastalığının da görüldüğü ve bunun tesadüften çok bir kural halinde olduğunu ileri sürmüştür. Bu noktada çalışmamızın önem derecesi artmaktadır. Anksiyete bozukluğu ile bipolar bozukluğun beraber görülmesi teşhisi ve tanıyı zorlaştırmaktadır [109].

Bipolar bozuklukla alakalı farklılıkların rapor edildiği birçok çalışma olmasına karşın fonksiyonel MR dinlenim hali ile cinsiyet farklılıkları üzerinde gerçekleştirilen çok fazla çalışma yoktur. Bununla alakalı literatür incelemelerinde bipolar bozukluğun cinsiyet farklılığı üzerinde kararlı bir sonuç göstermediği raporlanmıştır. Bu noktadaki literatürdeki eksiklik metot açısından daha önemlidir. Fonksiyonel MR çalışmalarının bu denli önemli bulgular raporladığı yeni dönem sayılabilecek psikolojik hastalık araştırmaları, cinsiyet için bipolar bozuklukta yaygın olarak kullanılmamıştır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışma literatürdeki bu eksikliğin giderilmesine katkı sağlayabilecek bir konumda bulunmaktadır. Çalışmamızın raporladığı sonuçlar cinsiyetin oluşturduğu farkları hem sağlıklı hem de bipolar grup içerisinde değerlendirmektedir. Bunun yanında bipolar bozukluk ile sağlıklı kişileri kıyaslama adına, sadece kadınlar ve sadece erkekler kullanılarak hastalık üzerinden kıyaslama yapılmıştır. Bu tarz bir kıyaslama sonuçlarımıza cinsiyetin etkisinin karışmasını önlemek adına önemli bir adımdır.

Bu çalışma ile ortaya çıkarılan anlamlı farklar ve etki boyutları, hastalığın gelişimi ve beynin fonksiyonel bağlantısallığındaki desen değişimini anlayabilmek için literatüre önemli katkılar sunmuştur. İlerleyen süreçlerde hastalığın teşhis protokolüne katkı sunabilecek bilgiler bu çalışmanın raporladığı sonuçlardan alınabilir. Bunun yanında tedavi yöntemlerinin başarısı ve gelişimi objektif olarak takip edilebilir. Bu anlamda bu çalışmanın ortaya koyduğu farklılık kıstasları önemli bir referans olarak görülebilir.

Çalışmamızda kullanılan veri seti yaklaşık bir senedir çevrimiçi olarak ulaşılabilen bir veri olduğundan çalışmamız bu veri seti üzerinde dh-fMRG analizi yapan ilk çalışmalardandır. İlerleyen süreçte çalışmamız, sunulan farklılıklardan yola çıkarak türetilen özellikler kullanılarak hali hazırda önemli bir trend olan derin öğrenme modelleriyle tanı ve takip prosedürlerine alternatif veya yardımcı olabilecek algoritmalarla geliştirilebilir. Bu veri setiyle yapılan makine öğrenmesi çalışmaları yapay zeka metodlarının giriş seviye algoritmalarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle çok daha güçlü ve sorunlara model bağımsız uyum sağlayabilen yapay sinir ağları algoritmaları bu konuda çok daha iyi sonuçlar verecektir. Ölçeklerden bağımsız sadece fMRG verileriyle sınıflandırmadaki doğruluk bu tarz yaklaşımlara artırılabilir.

KAYNAKÇA

1. Psikolezyum, 2016. Beyin lobları ve görevleri, (<http://psikolezyum.com/beyin-loblari-gorevleri-infografik/>), Ağustos 2019.
2. Adhikari Avishek, 2014. Distributed circuits underlying anxiety, **Frontiers in Behavioral Neuroscience**,8: 112.
3. Markus MacGill, 2017. What is depression and what can I do about it?, (<https://www.medicalnewstoday.com/kc/depression-causes-symptoms-treatments-8933>), Temmuz 2019.
4. Roy, C. S., & Sherrington, C. S. 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. **The Journal of physiology**, 11(1-2), 85–158.
5. Biswal, B., Yetkin Z., F., Haughton, V. M. and Hyde, J. S. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. **Magnetic Resonance Medicine**, 34: 537-541.
6. National Institute of Mental Health, 2013. Bipolar disorder, <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/eating-disorders/index.shtml>., Temmuz 2019.
7. Healthline, 2010. Bipolar disorder, <https://www.healthline.com/health/bipolar-disorder>, Temmuz 2019.
8. S Sachs, G, J Printz, D, Kahn, DA, Carpenter, D, Docherty, John., 2000. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. **Postgraduate medicine. Spec**, 1. 1-104.
9. Phillips ML, Frank E, 2006. Redefining bipolar disorder: toward DSM-V. **American Journal of Psychiatry**; 163:1135–1136.
10. Paolo B., Keith H., Mark A. Nicoletti, Alan G. Mallinger, E. F., David J. K., Matcheri S. K., Jair C. S., 2001. Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients, **Psychiatry Research Neuroimaging**,106 (2), 65-80.
11. Sheila C. C., Roberto S., Paolo B., Keith H., Mark N., Alan G. M., Ellen F., David J. Kupfer, Matcheri S. K., Jair C. S., 2001. MRI study of thalamic volumes in

bipolar and unipolar patients and healthy individuals, **Psychiatry Research Neuroimaging**, **108** (3), 161-168.

12. McIntosh, A., Forrester, A., Lawrie, S., Byrne, M., Harper, A., Kestelman, J., Owens, D. 2001. A factor model of the functional psychoses and the relationship of factors to clinical variables and brain morphology. **Psychological Medicine**, **31**(1), 159-171.
13. Hilary P. B., John H. K., Ravi B., Andrés M., James D., Kathleen D., Laura M., Elizabeth G., Dennis S. C., Bradley S. P., 2006. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: A cross-sectional study, **Biological Psychiatry**, **59** (7): 611-618.
14. Jaeuk H., In K. L., Stephen R. D., Seth D. F., Jung S. O., Jun Y. L., Seog J. K., David L. D., and Perry F. R., 2006. Basal Ganglia Shape Alterations in Bipolar Disorder, **American Journal of Psychiatry**, **163**(2), 276-285.
15. Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., Narr, K. L. 2009. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. **Human brain mapping**, **30**(12), 3958–3969.
16. Pascale M. P., Arthur K., Jean-M. A., Jean-L. A., Régine J., 2009. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania, **Journal of Psychiatric Research**, **43**(4):432-441.
17. Robinson, J. L., Bearden, C. E., Monkul, E. S., Tordesillas-Gutiérrez, D., Velligan, D. I., Frangou, S., & Glahn, D. C. 2009. Fronto-temporal dysregulation in remitted bipolar patients: an fMRI delayed-non-match-to-sample (DNMS) study. **Bipolar disorders**, **11**(4), 351–360.
18. Welander-V., A. S., Jensen, J., Lycke, C., Agartz, I., Server, A., Gadmar, Ø. B., Melle, I., Nakstad, P. H. and Andreassen, O. A., 2009. No altered dorsal anterior cingulate activation in bipolar II disorder patients during a Go/No-go task: an fMRI study. **Bipolar Disorders**, **11**: 270-279.
19. Whalley HC, McKirdy J, Romaniuk L et al., 2009. Functional imaging of emotional memory in bipolar disorder and schizophrenia. **Bipolar Disorder**, **11**: 840–856.

20. Allin, M., Marshall, N., Schulze, K., Walshe, M., Hall, M., Picchioni, M.,... McDonald, C., 2010. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. **Psychological Medicine**, **40**(12), 2025-2035.
21. Bermpohl, F., Kahnt, T., Dalanay, U., Hägele, C., Sajonz, B., Wegner, T., Stoy, M., Adli, M., Krüger, S., Wrase, J., Ströhle, A., Bauer, M. and Heinz, A. 2010. Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. **Human Brain Mapping**, **31**: 958-969.
22. Glahn, D. C., Robinson, J. L., Tordesillas-Gutierrez, D., Monkul, E. S., Holmes, M. K., Green, M. J., & Bearden, C. E., 2010. Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar I patients: a paired associate functional MRI study. **Human brain mapping**, **31**(7), 1041–1051.
23. Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore E., 2004. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. **Psychol Medicine**, **34**(5):795–802.
24. Lori A., Susan B., Manuel A. P., Jennifer T., Fred S., Ann F., George B., Jim M., John M., and Mark S. C., 2005. Increased Amygdala Activation During Mania: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, **American Journal of Psychiatry**, **162**(6), 1211-1213.
25. Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA ark., 2005. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. **Psychopharmacology**, **183**:308–313.
26. Deckersbach T, Rauch SL, Buhlmann U et al., 2008. An fMRI investigation of working memory and sadness in females with bipolar disorder: a brief report. **Bipolar Disorder**, **10**:928–942.
27. Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Furey, M. L., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. 2008. Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. **NeuroImage**, **42**(3), 1118–1126.
28. Bermpohl, F., Dalanay, U., Kahnt, T., Sajonz, B., Heimann, H., Ricken, R.,... Bauer, M., 2009. A preliminary study of increased amygdala activation to positive affective stimuli in mania. **Bipolar Disorders**, **11**(1), 70-75.

29. Brady, R. O., Jr, Masters, G. A., Mathew, I. T., Margolis, A., Cohen, B. M., Öngür, D., & Keshavan, M. 2016. State dependent cortico-amygdala circuit dysfunction in bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, **201**, 79–87.
30. Pritha D., Vince C., Gin S. Malhi, 2014. Bipolar and borderline patients display differential patterns of functional connectivity among resting state networks, **NeuroImage**, **98**, 73-81.
31. Anticevic, A., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Lombardo, L. E., Barrett, J., Corlett, P. R., ... Glahn, D. C. 2013. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. **Biological psychiatry**, **73**(6), 565–573.
32. Anticevic, A., Yang, G., Savic, A., Murray, J. D., Cole, M. W., Repovs, G., ... Glahn, D. C. 2014. Mediodorsal and visual thalamic connectivity differ in schizophrenia and bipolar disorder with and without psychosis history. **Schizophrenia bulletin**, **40**(6), 1227–1243.
33. Brady, R. O., Jr, Masters, G. A., Mathew, I. T., Margolis, A., Cohen, B. M., Öngür, D., & Keshavan, M. 2016. State dependent cortico-amygdala circuit dysfunction in bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, **201**, 79–87.
34. Poldrack, R. A., Congdon, E., Triplett, W., Gorgolewski, K. J., Karlsgodt, K. H., Mumford, J. A., ... Bilder, R. M. 2016. A phenome-wide examination of neural and cognitive function. **Scientific data**, **3**.10160
35. Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology. 2019. SPM 12 Manual. http://www.huduser.org/Datasets/IL/IL08/in_fy2008.pdf, Temmuz 2019.
36. Churchill, N. W., Oder, A., Abdi, H., Tam, F., Lee, W., Thomas, C., ... Strother, S. C., 2012. Optimizing preprocessing and analysis pipelines for single-subject fMRI. I. Standard temporal motion and physiological noise correction methods. **Human brain mapping**, **33**(3), 609–627.
37. Torben E. Lund, Minna D. Nørgaard, Egill R., James B. Rowe, Olaf B. Paulson, 2005. Motion or activity: their role in intra- and inter-subject variation in fMRI, **NeuroImage**, **26**(3), 960-994.

38. Murphy, K., Birn, R. M., & Bandettini, P. A. 2013. Resting-state fMRI confounds and cleanup. **NeuroImage**, **80**, 349–359.
39. A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, and G. Marchal., 1995. Automated multi-modality image registration based on information theory. **Bizais**, 263–274.
40. J. Ashburner, K.J. Friston, 2005. Unified segmentation. **NeuroImage**, **26**(3), 839–851.
41. Heather Turner, 2008. Introduction to Generalized Linear Models. http://statmath.wu.wien.ac.at/courses/heather_turner/glmCourse_001.pdf Temmuz 2019.
42. Susan Whitfield, Alfonso Nieto, 2017. CONN Functional Connectivity Toolbox. <https://web.conn-toolbox.org/resources/manuals>, Temmuz 2019.
43. Peter Fransson, 2006. How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations, **Neuropsychologia**, **44**(14), 2836-2845.
44. Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., ... Zang, Y. F. 2008. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. **Journal of neuroscience methods**, **172**(1), 137–141.
45. Enderlein, G., Miller, I., and J. E. Freund; 1968. Probability and Statistics for Engineers. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey 1965.
46. Bijsterbosch, J., Smith, S, Beckmann, C. 2017. Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity. Oxford:Oxford University Press, 160.
47. Byron Bernal, MD; Iris Broce, BA; Alfredo Ardila, PhD., brodmann's interactive connectivity map. <http://www.fmriconsulting.com/brodmannconn/-index.php>, Temmuz 2019.
48. Brodmann Areas, 2019. brodmann's interactive connectivity map. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/brodmann-areas>, Temmuz 2019.

49. Albert T., May-B. M., Edvard I. M., 2013. Traces of Experience in the Lateral Entorhinal Cortex, **Current Biology**, **23**(5),399-405.
50. Deshmukh, S. S., Knierim, J. J., 2011. Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. **Frontiers in behavioral neuroscience**, **5**, 69.
51. Deshmukh, S. S., Johnson, J. L., Knierim, J. J., 2012. Perirhinal cortex represents nonspatial, but not spatial, information in rats foraging in the presence of objects: comparison with lateral entorhinal cortex. **Hippocampus**, **22**(10), 2045–2058.
52. R.D. Burwell, K.L. Agster, 2008, in Learning and Memory: A Comprehensive Reference, Academic Press, 3400.
53. M. Jeannerod, 2001. in International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, Pergamon,17500.
54. Lucia M. V., Simon K. R., 2000. in International Review of Neurobiology, Academic Press, 343.
55. Tim J. V. H., Morten L. K., 2012. in The Human Nervous System (Third Edition),Academic Press, 1428.
56. Heilmann S, Hummel T 2004. A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. **Behavioral Neuroscience**,**118**(2),412–419.
57. A. Ishii, N. Roudnitzky, N. Béno, M. Bensafi, T. Hummel, C. Rouby, Thierry Thomas-Danguin, 2008. Synergy and Masking in Odor Mixtures: An Electrophysiological Study of Orthonasal vs. Retronasal Perception, **Chemical Senses**, **33**(6), 553–561.
58. Dana M. S., Johannes C. G, Y. Erica M, Thomas H., 2005. Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans,**Neuron**,**47**(4),593-605.
59. B.Y. Hayden, M.L. Platt, 2009. in Encyclopedia of Neuroscience,Academic Press, 10500.
60. David L. F. MD, PhD, Mary S. M. PhD, 2016. Netter's Atlas of Neuroscience (Third Edition),Elsevier,496.

61. Cheryl K., 2007. in xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier, 680.
62. Barrós-L., A., González, J., Pulvermüller, F., Ventura-C., N., Bustamante, J. C., Costumero, V., ... Ávila, C. 2012. Reading salt activates gustatory brain regions: fMRI evidence for semantic grounding in a novel sensory modality. **Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)**, 22(11), 2554–2563.
63. Karl Z., Katrin A, 2012. in The Human Nervous System (Third Edition), Academic Press, 1428.
64. Seralynne D. Van, John P. Aggleton, Eleanor A. Maguire, 2009. What does the retrosplenial cortex do ?, **Nature Reviews Neuroscience**, 10, 792–802.
65. Awad, M., Warren, J. E., Scott, S. K., Turkheimer, F. E., Wise, R. J., 2007. A common system for the comprehension and production of narrative speech, **Neuroscience**, 27 (43), 11455–11464.
66. Dana M. S., Robert J. Z., Alain D., Alan C. E., Marilyn Jones-G., 2001. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion, **Brain**, 124(9), 1720–1733.
67. Paula L. Corradini, Michael A. Persinger., 2014. Spectral power, source localization and microstates to quantify chronic deficits from ‘mild’ closed head injury: Correlation with classic neuropsychological tests. **Brain Injury**, 28(10), 1317-1327.
68. Edmund T. R., 2004, The functions of the orbitofrontal cortex, **Brain and Cognition**, 55(1), 11-29
69. Edmund T R., Functions of the Primate Temporal Lobe Cortical Visual Areas in Invariant Visual Object and Face Recognition, **Neuron**, 27(2), 205-218.
70. E.T. Rolls, H. Critchley, R. Mason, E.A., 1996. Wakeman, Orbitofrontal cortex neurons: Role in olfactory and visual association learning, **Journal of Neurophysiology**, 75(5), 1970-1981.
71. S. Francis, E.T. Rolls, R. Bowtell, F. McGlone, J. O'Doherty, A. Browning, S. Clare, E. Smith, 1999. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas, **NeuroReport**, 10(3), 453-459.

72. K.R. Illig, D.A. Wilson, 2009. Olfactory Cortex: Comparative Anatomy, **Encyclopedia of Neuroscience**,101-106.
73. David B., Nasim M., Rami B., 2015. Chapter 42 - Migraine,693-708,In: Neurobiology of Brain Disorders,(Eds:Michael J. Zigmond, Lewis P. Rowland, Joseph T. Coyle),Academic Press.
74. Pereira-P. AS, Bruner E., 2016. Sulcal pattern, extension, and morphology of the precuneus in adult humans. **Annual Anatomy**,208,85-93.
75. Utevsky, A. V., Smith, D. V., Huettel, S. A. 2014. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(3), 932–940.
76. Jon H. Kaas, 2004. Chapter 28 - Somatosensory System,1059-1092,In:The Human Nervous System (Second Edition),(Eds: George Paxinos, Jürgen K. MAI),Academic Press.
77. Ramnani, N. O., Adrian M., 2004.- Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging, **Nature Reviews Neuroscience**,5(3), 184-194.
78. Kuczynski, B., Kolakowsky-H., Stephanie A., 2011. Supplementary Motor Area (SMA),24-38,In: Encyclopedia of Clinical Neuropsychology,(Eds: Kreutzer, Jeffrey S., DeLuca, John, Caplan, Bruce), Springer-Verlag,New York.
79. R. Insausti, A. Solodkin, 2014. Perirhinal Cortex,561-563, In: Reference Module in Biomedical Sciences,(Eds: Charlene A. McQueen, Walter F. Boron,ark.), Elsevier.
80. M.W. Brown, M. Eldridge, 2009. Perirhinal Cortex,565-577,In: Neural Representations, Encyclopedia of Neuroscience, (Eds: Larry R. Squire), Academic Press.
81. M.W. Brown, M. Eldridge, 2008. Perirhinal Cortex, 169-186, In: Neural Representations, Learning and Memory A Comprehensive Reference, (Eds: John H. Byrne),Academic Press.
82. Heike S., Paul E. Schulz, 2010. Neuropsychiatry and Behavioral Neurology,247-260,In: Neurology Secrets (Eds: Joseph Kass, Eli Mizrahi), Elsevier.

83. Wanda G. Webb, 2017. Organization of the Nervous System,457-462,In: Neurology for the Speech-Language Pathologist (Sixth Edition) (Eds: Wanda Webb Richard Adler), Mosby.
84. Neha U., Patrick R. Hof, 2013. Chapter 3.6 - Discrete Cortical Neuropathology in Autism Spectrum Disorders,313-325,In:The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders,(Eds:Joseph D. Buxbaum, Patrick R. Hof),Academic Press.
85. Edward F. P., 2011. The Neurobiology of Dreaming,563-575,In: Principles and Practice of Sleep Medicine, (Eds: Meir Kryger Thomas Roth William Dement), Elsevier.
86. Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B. and Mangun, G.R. 2009. Cognitive Neuroscience, The Biology of the Mind, W. W. Norton & Company, s/pp: 600.
87. Carlson, Neil R.,2012. Physiology of Behavior 11th Edition, Pearson Education Limited, s/pp: 699.
88. Juergen K. Mai, George Paxinos., 2012. The Human Nervous System, Academic Press, s/pp: 1428.
89. Foundas, A L., Leonard, C M, Gilmore, R L. Fennell, E B. Heilman, K M, 1996. Pars triangularis asymmetry and language dominance,**National Academy of Sciences**,93(2),719-722.
90. Paul J., 2014. Clinical Neuroscience,Churcill Livingstone, s/pp: 240.
91. Della-M, V., Scholz, J., Johansen-B., H. and Paus, T., 2009. The rate of visuomotor adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. **Human Brain Mapping**, 30,4048-4053.
92. Grube, M., Lee, K. H., Griffiths, T. D., Barker, A. T., & Woodruff, P. W. 2010. Transcranial magnetic theta-burst stimulation of the human cerebellum distinguishes absolute, duration-based from relative, beat-based perception of subsecond time intervals. **Frontiers in psychology**, 1, 171.
93. Edith V. S., Jessica R., Adolf P., 2006. Effect of Vision, Touch and Stance on Cerebellar Vermian-related Sway and Tremor: A Quantitative Physiological and MRI Study, **Cerebral Cortex**, 16(8),1077–1086.

94. Eric H., Evdokia A., William C., Katherine E., M. Mehmet H., Elizabeth L., Stacey W., Latha S., Monte B., 2005. Striatal Volume on Magnetic Resonance Imaging and Repetitive Behaviors in Autism, *Biological Psychiatry*, 58(3), 226-232.
95. Chai, X. J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A. K., Gabrieli, J. D., Nieto Castañón, A., McCarthy, J. M., ... Ongür, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, 36(10), 2009–2017.
96. Chepenik, L. G., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M. M., ... Blumberg, H. P., 2010. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. **Psychiatry research**, 182(3), 207–210.
97. Ongür, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A. K., Menon, V., Cohen, B. M., & Renshaw, P. F., 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. **Psychiatry research**, 183(1), 59–68.
98. Blumberg HP, Leung H, Skudlarski P, et. al., 2003. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder: State- and Trait-Related Dysfunction in Ventral Prefrontal Cortices. **Arch Genetic Psychiatry**, 60(6):601–609.
99. Hilary P. B., Emily S., Sally R., Diana M., Jose de A., Thomas W., Jane E., Nancy Isenberg, P. Anne M., Ingrid K., Sylvia E., Vijay D., David E., James H. K., and David A. S., 1999. Rostral and Orbital Prefrontal Cortex Dysfunction in the Manic State of Bipolar Disorder, **American Journal of Psychiatry** 156(12), 1986-1988.
100. Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M. J., & Dzemidzic, M., 2009. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. **Psychiatry research**, 171(3), 189–198.
101. L. Wang, D.F. Hermens, I.B. Hickie, J. Lagopoulos, 2012. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression, **Journal of Affective Disorders**, 142(1-3), 6-12.

102. Almeida, J. R., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M. J., Banihashemi, L., Kerr, N., ... Phillips, M. L., 2009. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. **Psychiatry research**, **171**(1), 54–68.
103. Leibenluft E., 1997. Issues in the treatment of women with bipolar illness. **The journal of clinical Psychiatry** **58**(15), 5–11.
104. Leonardo T. and Ross J. B., 1998. Rapid Cycling in Women and Men With Bipolar Manic-Depressive Disorders, **American Journal of Psychiatry** **155**(10), 1434-1436.
105. T. Matsubara, T. Tashiro and K. Uehara, 2019. Deep Neural Generative Model of Functional MRI Images for Psychiatric Disorder Diagnosis,, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 1-1.
106. Liu, Y. Mellem, M, S. Gonzalez, H. Kollada, M. 2018. Highly Predictive Transdiagnostic Features Shared across Schizophrenia, Bipolar Disorder, and ADHD Identified Using a Machine Learning Based Approach, **bioRxiv**.
107. Sorella, S., Lapomarda, G., Messina, I., Frederickson, J. J., Siugzdaite, R., Job, R.,, Grecucci, A.,2019. Testing the expanded continuum hypothesis of schizophrenia and bipolar disorder. Neural and psychological evidence for shared and distinct mechanisms. Testing the expanded continuum hypothesis of schizophrenia and bipolar disorder. Neural and psychological evidence for shared and distinct mechanisms. **NeuroImage. Clinical**, **23**, 101854. **Advance online publication**.
108. Başoğlu, E., ark, 2017. Bipolar I bozukluk hastalarında zihin kuramı becerileri, iç görü ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği olgu-kontrol çalışması, **Anadolu Psikiyatri Dergisi**, **19** (3), 235-243.
109. Tamam, L., 2007. Bipolar Bozukluk İle Anksiyete Bozukluğu Birlikteliği: Bir Gözden Geçirme, **Türk Psikiyatri Dergisi**, **18**(1), 59-71.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Abdullah BAŞ
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Tarihi ve Yeri : 04.05.1994 / Kıbrıs
E-Posta : abdullahbasbiyomedikal@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Kurum
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
Y.Lisans	Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2017- Halen	MIPS (Arge Yazılım)	Ortak

YABANCI DİL

İngilizce