

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

**SAĞLIKLI KİŞİLERİN FONKSİYONEL MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN CİNSİYETE GÖRE  
ANALİZİ**

**Hazırlayan  
İrem ACER**

**Danışman  
Doç. Dr. Semra İÇER**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Aralık 2020  
KAYSERİ**



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

**SAĞLIKLI KİŞİLERİN FONKSİYONEL MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN CİNSİYETE GÖRE  
ANALİZİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan  
İrem ACER**

**Danışman  
Doç. Dr. Semra İÇER**

**Aralık 2020  
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.

İrem ACER



“Sağlıklı Kişilerin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Cinsiyete Göre Analizi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Hazırlayan**

İrem ACER



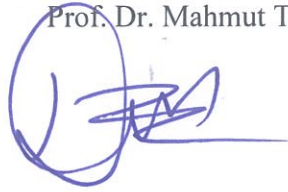
**Danışman**

Doç. Dr. Semra İÇER



**Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Başkanı**

Prof. Dr. Mahmut TOKMAKÇI



Y.

**Doç. Dr. Semra İÇER** danışmanlığında **İrem ACER** tarafından hazırlanan “**Sağlıklı Kişilerin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Cinsiyete Göre Analizi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

... /12/ 2020

**JÜRİ:**

Danışman : Doç. Dr. Semra İÇER .....

Üye : Doç. Dr. Fatma LATİFOĞLU .....

Üye : Doç. Dr. Berat DOĞAN .....

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /12/ 2020

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında engin bilgisiyle bana her daim yol gösteren, güler yüzü ve sonsuz sabrıyla beni her zaman çalışmaya teşvik eden, bana güvenen, paha biçilmez rehberliği ve desteği için öğrencisi olmaktan büyük mutluluk duyduğum Doç. Dr. Semra İÇER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda ihtiyaç duyduğumda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Dr. Öğr. Üyesi Şerife GENGEÇ BENLİ'ye teşekkür ederim.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca desteklerini bir gün olsun esirgemeyen, her zaman yanımda olan, her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İrem ACER

Aralık 2020, KAYSERİ

# SAĞLIKLI KİŞİLERİN FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN CİNSİYETE GÖRE ANALİZİ

İrem ACER

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü  
Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2020  
Danışman: Doç. Dr. Semra İÇER

## ÖZET

Son yıllarda beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle beyin araştırmalarında, kadınların ve erkeklerin farklı beyin anatomisi ve işlevselliği göstermesi büyük ilgi konusudur. Kadın ve erkek beyinlerinin benzerliklerine rağmen cinsiyetler arasında beyin farklılıklarının oluşu bilimsel araştırma sonuçlarına göre tartışılmaz bir gerçektir. İnsan beynindeki yapısal cinsiyet farklılıkları iyi şekilde belgelenmiş olsa da fonksiyonel farklılıklar için fikir birliği yoktur. Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dd-fMRG), insan beyninin fonksiyonel bağlantı modellerini değerlendirmek için güçlü bir tekniktir. Fonksiyonel görüntülerimizin analizi, tohum tabanlı analiz kullanılarak elde edilmiştir. Buna ek olarak düşük frekans dalgalanmalarının genliği (ALFF) ve düşük frekans dalgalanmalarının oransal genliği (fALFF) analizleride yapılmıştır.

Bu çalışmada dd-fMRG verileri, halka açık olarak paylaşılan NYU ADHD200 veri setinden ve 1000 Functional Connectomes Project kapsamındaki Newyork\_a veri setinden sağlanmıştır. NYU ADHD200 veri setinden, bu çalışma için 7-18 yaş aralığında 68 sağlıklı birey (34 kadın, 34 erkek) seçilmiştir. Newyork\_a veri setinden ise 19-41 yaş aralığında 50 sağlıklı birey (25 kadın, 25 erkek) dahil edilmiştir.

Analiz sonuçlarımıza göre her iki grubumuzda da dinlenme durumu ağlarının çoğunda cinsiyet farklılıkları bulunmuştur. 7-18 yaş grubumuzda en fazla farklılık pozitif korelasyon gösteren DAN'dadır. 19-41 yaş grubumuzda ise en fazla farklılık negatif korelasyon gösteren SN'dedir. Çalışmamız 7-18 yaş grubunda gelişim sürecinde erkek çocuklara göre kız çocukların daha yüksek bağlanabilirliğe sahip olması kızların gelişimsel üstünlüklerini göstergesi olarak yorumlanabilir. Cinsiyet farklılıkları incelenirken yaş farklılıklarına göre değerlendirmelerde dikkate alınmalıdır. Elde ettiğimiz bu farklılıklar literatüre önemli katkılar sağlamış ve yapılacak çalışmalarda

beyin ağlarındaki cinsiyet farklılıklarının göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Fonksiyonel Bağlantı; Cinsiyet Farklılıkları.



# **ANALYSIS OF FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGES OF HEALTHY PERSONS ACCORDING TO GENDER**

**İrem ACER**

**Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Master Thesis, December 2020  
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Semra İÇER**

## **ABSTRACT**

With the development of brain imaging techniques in recent years, it is of great interest that female and male show different brain anatomy and functionality in brain research. Despite the similarities of male and female brains, the existence of brain differences between the genders is an indisputable fact according to scientific research results. Although structural sex differences in the human brain are well documented, there is no consensus on functional differences. Resting state functional magnetic resonance imaging(rs-fMRI) is a powerful technique to evaluate functional connectivity patterns of the human brain. Analysis of our functional images was obtained using seed-based analysis. In addition, the amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) and the proportional amplitude of low frequency fluctuations (fALFF) were analyzed.

In this study, dd-fMRG data were sourced from the NYU ADHD200 dataset shared publicly and the Newyork\_a dataset within the 1000 Functional Connectomes Project. From the NYU ADHD200 dataset, 68 healthy individuals (34 females, 34 males) aged 7-18 years were selected for this study. 50 healthy individuals (25 females, 25 males) between the ages of 19-41 were included from the Newyork\_a data set.

According to our analysis results, gender differences were found in most of the resting state networks in both groups. In our 7-18 age group, the most difference is DAN, which shows positive correlation. In the age range of 19-41, the most difference is in the SN which shows negative correlation. In our study, the higher connectivity of girls than boys in the 7-18 age group can be interpreted as an indicator of the developmental superiority of girls. When examining gender differences, it should be taken into account in evaluations according to age differences. These differences have contributed

significantly to the literature and revealed that gender differences in brain networks should be taken into account in future studies.

**Keywords:** Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging; Functional Connectivity; Gender Differences.



## İÇİNDEKİLER

### SAĞLIKLI KİŞİLERİN FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN CİNSİYETE GÖRE ANALİZİ

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK .....    | ii       |
| YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI ..... | iii      |
| KABUL ONAY .....                 | iv       |
| TEŞEKKÜR.....                    | v        |
| ÖZET.....                        | vi       |
| ABSTRACT.....                    | viii     |
| İÇİNDEKİLER .....                | x        |
| KISALTMALAR .....                | xiii     |
| TABLolar LİSTESİ.....            | xv       |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....           | xvi      |
| <b>GİRİŞ .....</b>               | <b>1</b> |

## 1. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.1. Beynin Bölümleri ve Roller</b> .....                           | <b>3</b>  |
| 1.1.1. Beynin Anatomik Yapısı .....                                    | 3         |
| 1.1.2. Beynin Fonksiyonel Yapısı .....                                 | 5         |
| <b>1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme</b> .....                        | <b>7</b>  |
| 1.2.1. Yapısal/Anatomik Manyetik Rezonans Görüntüleme .....            | 8         |
| 1.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme.....                  | 8         |
| <b>1.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri</b> ..... | <b>11</b> |
| 1.3.1. Görev Tabanlı Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme.....    | 11        |
| 1.3.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ..... | 12        |
| <b>1.4. Beyindeki Dinlenme Durumu Ağları</b> .....                     | <b>13</b> |

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.5. fMRG Analiz Yöntemleri .....</b>          | <b>15</b> |
| <b>1.5.1. Bağımsız Bileşen Analizi .....</b>      | <b>16</b> |
| <b>1.5.2. Graf Metodu .....</b>                   | <b>17</b> |
| <b>1.5.3. Çok Değişkenli Model Analizi .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>1.5.4. Bölgesel Homojenlik .....</b>           | <b>18</b> |
| <b>1.6. Cinsiyet Farklılıklarının Önemi .....</b> | <b>18</b> |
| <b>1.7. Literatür Taraması .....</b>              | <b>21</b> |

## **2. BÖLÜM**

### **YÖNTEM VE MATERYAL**

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.1. Katılımcılar .....</b>                                     | <b>28</b> |
| <b>2.2. MRG Çekimi .....</b>                                       | <b>28</b> |
| <b>2.3. Ön İşleme Aşamaları .....</b>                              | <b>29</b> |
| <b>2.3.1. Dilim Zamanlaması Düzeltmesi .....</b>                   | <b>30</b> |
| <b>2.3.2. Yeniden Hizalama .....</b>                               | <b>30</b> |
| <b>2.3.3. Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleri Bağdaştırma .....</b> | <b>32</b> |
| <b>2.3.4. Uzaysal Normalizasyon .....</b>                          | <b>32</b> |
| <b>2.3.5. Uzaysal Yumuşatma .....</b>                              | <b>32</b> |
| <b>2.4. Birinci Seviye Analiz .....</b>                            | <b>33</b> |
| <b>2.4.1. Genelleştirilmiş Lineer Model .....</b>                  | <b>34</b> |
| <b>2.4.2. Filtreleme .....</b>                                     | <b>35</b> |
| <b>2.4.3. Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi .....</b>               | <b>35</b> |
| <b>2.4.4. ALFF ve fALFF .....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>2.5. İkinci Seviye Analizler .....</b>                          | <b>36</b> |

## **3. BÖLÜM**

### **BULGULAR**

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.1. 7-18 Yaş Grubu Sonuçları .....</b>                    | <b>40</b> |
| <b>3.1.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analizi Sonuçları .....</b> | <b>40</b> |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 3.1.2. ALFF/fALFF Analizi Sonuçları.....               | 45 |
| 3.2. 19-41 Yaş Grubu Sonuçları.....                    | 47 |
| 3.2.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analizi Sonuçları ..... | 47 |
| 3.2.2. ALFF/fALFF Analizi Sonuçları.....               | 52 |

## 4. BÖLÜM

### TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi ..... | 55 |
| 4.1.1. DMN Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....                          | 55 |
| 4.1.2. SMN Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....                           | 56 |
| 4.1.3. VN Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....                            | 56 |
| 4.1.4. SN Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....                           | 57 |
| 4.1.5. DAN Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....                          | 57 |
| 4.1.6. FPN Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....                           | 58 |
| 4.1.7. LN Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....                           | 58 |
| 4.1.8. CN Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....                            | 58 |
| 4.2. ALFF/fALFF Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....               | 59 |
| KAYNAKÇA .....                                                           | 61 |
| EKLER.....                                                               | 74 |
| EK 1. Tohum bölgesi kısaltmaları .....                                   | 74 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                            | 77 |

## KISALTMALAR

|                      |                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>ACC</b>           | : Anterior Singulat Korteks                                 |
| <b>ALFF</b>          | : Düşük Frekans Dalgalanmalarının Genliği                   |
| <b>ALS</b>           | : Amyotrofik Lateral Skleroz                                |
| <b>BOLD</b>          | : Kan oksijen düzeyine bağlı                                |
| <b>DAN</b>           | : Dorsal Dikkat Ağı                                         |
| <b>dd-fMRG</b>       | : Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| <b>DEHB</b>          | : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu               |
| <b>dHb</b>           | : Deoksihemoglobin                                          |
| <b>DMN</b>           | : Varsayılan Mod Ağı                                        |
| <b>ECN</b>           | : Yürütücü Kontrol Ağı                                      |
| <b>fALFF</b>         | : Düşük Frekans Dalgalanmalarının Oransal Genliği           |
| <b>FC</b>            | : Fonksiyonel Bağlanabilirlik                               |
| <b>FDR</b>           | : Yanlış Keşif Oranı                                        |
| <b>fMRG</b>          | : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme                 |
| <b>FPN</b>           | : Frontoparietal Ağ                                         |
| <b>FWE</b>           | : Aile Bazlı Hata Düzeltme Oranı                            |
| <b>GLM</b>           | : Genel Doğrusal Model                                      |
| <b>H<sub>1</sub></b> | : Hidrojen                                                  |
| <b>HbO</b>           | : Oksihemoglobinin                                          |
| <b>ICA</b>           | : Bağımsız Bileşen Analizi                                  |
| <b>IPL</b>           | : İnterior Parietal Lob                                     |
| <b>IPS</b>           | : İnterpariyetal Sulkus                                     |
| <b>LN</b>            | : Dil ağı                                                   |
| <b>LPFC</b>          | : Lateral Prefrontal Korteks                                |
| <b>MNI</b>           | : Montreal Nöroloji Enstitüsü                               |
| <b>MPFC</b>          | : Medial Prefrontal Korteks                                 |
| <b>MRG</b>           | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                             |

|             |                                    |
|-------------|------------------------------------|
| <b>MVPA</b> | : Çok Değişkenli Model Analizi     |
| <b>PCC</b>  | : Posterior Singulat Korteks       |
| <b>PET</b>  | : Pozitron Emisyon Tomografi       |
| <b>PPC</b>  | : Posterior Parietal Korteks       |
| <b>ReHo</b> | : Bölgesel Homojenlik              |
| <b>ROI</b>  | : İlgilenilen Bölge                |
| <b>SCA</b>  | : Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi |
| <b>SMG</b>  | : Supramarjinal Girus              |
| <b>SMN</b>  | : Duyusal- Motor Ağ                |
| <b>SN</b>   | : Dikkat Çekerlilik Ağı            |
| <b>SNR</b>  | : Sinyal Gürültü Oranı             |
| <b>SPM</b>  | : İstatiksel Parametrik Haritalama |
| <b>VBM</b>  | : Voksel Bazlı Morfometri          |
| <b>VN</b>   | : Görsel Ağ                        |

## TABLÖLER LİSTESİ

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1.1. Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların cinsiyete göre<br>yatkınlıkları. .... | 20 |
| Tablo 3.1. 7-18 yaş arası tohum-voksel korelasyon analizi sonuçları.....                        | 40 |
| Tablo 3.2. 7-18 yaş arası ALFF/fALFF Analizi Sonuçları.....                                     | 45 |
| Tablo 3.3. 19-41 yaş arası tohum-voksel korelasyon analizi sonuçları.....                       | 47 |
| Tablo 3.4. 19-41 yaş arası ALFF/fALFF Analizi Sonuçları.....                                    | 53 |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|             |                                                                                                 |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1.  | İnsan Beyninin Ana Lobları .....                                                                | 4  |
| Şekil 1.2.  | Brodmann alanları .....                                                                         | 5  |
| Şekil 1.3.  | Serebral kortekste fonksiyonların lokalizasyon yerleri .....                                    | 7  |
| Şekil 1.4.  | Manyetik Rezonans Görüntüleme .....                                                             | 8  |
| Şekil 1.5.  | Nöronal Aktivitenin Saptanmasında BOLD Sinyalinin Kaynağını Gösteren Şematik Bir Diyagram ..... | 10 |
| Şekil 1.6.  | Hemodinamik Yanıt Fonksiyonunun Standart Formu .....                                            | 10 |
| Şekil 1.7.  | Blok Deney Modeli .....                                                                         | 11 |
| Şekil 1.8.  | Olaya İlişkin Model.....                                                                        | 12 |
| Şekil 1.9.  | Karışık Düzen Modeli .....                                                                      | 12 |
| Şekil 1.10. | Beyindeki Dinlenme Durumu Ağları .....                                                          | 14 |
| Şekil 1.11. | Bağımsız Bileşen Analizi .....                                                                  | 17 |
| Şekil 1.12. | Graf Metodu .....                                                                               | 17 |
| Şekil 1.13. | Bölgesel Homojenlik.....                                                                        | 18 |
| Şekil 2.1.  | Baş Hareketlerini Önlemek İçin Kullanılan Aparat .....                                          | 30 |
| Şekil 2.2.  | Bir Katılımcının Yeniden Hizalama Çıktısı .....                                                 | 31 |
| Şekil 2.3.  | Ön İşleme Aşamalarının Şematik Gösterimi.....                                                   | 33 |
| Şekil 3.1.  | DMN bölgesi analiz sonucu. ....                                                                 | 41 |
| Şekil 3.2.  | SMN bölgesi analiz sonucu.....                                                                  | 41 |
| Şekil 3.3.  | VN bölgesi analiz sonucu.....                                                                   | 42 |
| Şekil 3.4.  | SN bölgesi analiz sonucu .....                                                                  | 42 |
| Şekil 3.5.  | DAN bölgesi analiz sonucu.....                                                                  | 43 |
| Şekil 3.6.  | FPN bölgesi analiz sonucu .....                                                                 | 43 |
| Şekil 3.7.  | LN bölgesi analiz sonucu .....                                                                  | 44 |
| Şekil 3.8.  | CN bölgesi analiz sonucu.....                                                                   | 44 |
| Şekil 3.9.  | ALFF Analiz Sonuçları .....                                                                     | 46 |
| Şekil 3.10. | fALFF Analizi Sonuçları.....                                                                    | 46 |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| Şekil 3.11. DMN bölgesi analiz sonucu ..... | 48 |
| Şekil 3.12. SMN Bölgesi Analiz Sonucu ..... | 49 |
| Şekil 3.13. VN Bölgesi Analiz Sonucu .....  | 49 |
| Şekil 3.14. SN Bölgesi Analiz Sonucu .....  | 50 |
| Şekil 3.15. DAN Bölgesi Analiz Sonucu ..... | 51 |
| Şekil 3.16. FPN bölgesi analiz sonucu ..... | 51 |
| Şekil 3.17. FPN bölgesi analiz sonucu ..... | 52 |
| Şekil 3.18. CN bölgesi analiz sonucu .....  | 52 |
| Şekil 3.19. Artan ALFF sonuçları .....      | 53 |

## GİRİŞ

İnsan beyni; kafatası içinde yer alan, %75-80'i su, kalan kısmı yağ ve proteinden oluşan yaklaşık 1,5 kg ağırlığında organımızdır. İnsanın vücut kütlelerinin yaklaşık olarak %2'lik bir bölümünü oluşturmalarına rağmen üretilen enerjinin %25'ini kullanılır. Tüm canlılar arasında beyni yapısal ve işlevsel anlamda en gelişmiş ve karmaşık olan insan beynidir. Özellikle son yıllarda beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle beyin araştırmalarında, kadınların ve erkeklerin farklı beyin anatomisi ve işlevselliği göstermesi büyük ilgi konusudur. Kadın ve erkek beyinlerinin benzerliklerine rağmen cinsiyetler arasında beyinde farklılıklarının olduğu bilimsel araştırma sonuçlarına göre tartışılmaz bir gerçektir. Kadın ve erkek beynindeki farklılıklar; nörokimyasal, anatomik, fizyolojik ve işlevsel olarak incelenebilir.

Nörogörüntülemedeki gelişmeler erkeklerde ve kadınlarda beyin yapısı, işlevi ve kimyası arasındaki farklılıkları değerlendirme fırsatı sağlamıştır. Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dd-fMRG), insan beyninin fonksiyonel bağlantı modellerini değerlendirmek için güçlü bir araç olarak ortaya çıkan non-invaziv bir nörogörüntüleme yöntemidir.

Cinsiyete göre farklılıkların bulunduğu pek çok nöropsikolojik hastalık vardır. Klinik ve epidemiyolojik kanıtlar; başlangıç yaşı, sıklığı ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların seyri açısından cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermektedir. Erkeklerde ve kadınlarda hastalık tipleri için cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu bilinirken, bu cinsiyet farklılıklarının altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Cinsiyetin fMRG sinyalinin altında yatan fizyolojik süreçleri etkilediği bilinmesine rağmen çalışmalarda dinlenme durumu fMRG'deki cinsiyet farklılıkları nadiren dikkate alınır. Bu farklılıkların yorumlanması, cinsiyet yaygınlığına sahip nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda saptanan anormallik kalıplarının anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı çalışmalarda literatürde bulgular

arasında tutarsızlık vardır. Bu durum fonksiyonel bağlantıdaki cinsiyet farklılıklarının varlığını ve doğasını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu açık bir şekilde göstermektedir.

Bu çalışmada dd-fMRG kullanılarak kadın ve erkek olarak gruplandırılan iki farklı yaş grubunda fonksiyonel bağlanabilirlik analizi ile değerlendirme yapılacaktır. 7-18 yaş arası ve 19-41 yaş arası olarak gruplandırılmış kadın ve erkek beyinleri arasındaki fonksiyonel bağlanabilirlikteki istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılıkları belirlenmiş ve bu farklılıklar yorumlanmıştır.

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde, beynin anatomisi, beynin fonksiyonel yapısı, MRG, fMRG, RSN, fMRG analiz yöntemleri, cinsiyet farklılıklarının önemi ve bu konudaki literatür taramasına yer verilmiştir. İkinci bölümde çalışmada kullanılan analiz yöntemleri açıklanmıştır. Tezin üçüncü bölümünde ise analiz sonuçlarında anlamlı aktivasyon göstermiş beyin ağları sunulmuştur. Dördüncü bölümünde ise elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile ilişkilendirilerek tartışılmıştır.

## 1. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

#### 1.1. Beynin Bölümleri ve Roller

##### 1.1.1. Beynin Anatomik Yapısı

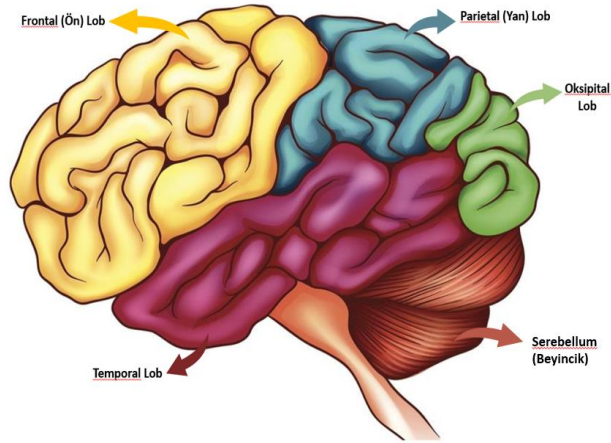
Beyin, sinir sisteminin merkezi olarak işlev gören ve insan organları içerisinde en karmaşık organdır. İnsan beyni, sinirler ve omurilik sayesinde merkezî sinir sistemini kontrol eder, çevresel sinir sistemini yönetir ve hemen hemen insanın tüm işlevlerini düzenler. Beyindeki fonksiyonel bağlantısallığın anlaşılabilmesi için öncelikle beynin anatomisi bilinmelidir. Beyin serebrum, beyincik ve beyin sapından oluşur.

Serebrum, beynin en büyük kısmıdır. Sağ ve sol hemisferlerden oluşur. Hemisferler korpus kallozum ile birbirlerine bağlanır. Konuşma, akıl yürütme, öğrenme, hareketlerin organizasyonu ve duyuşal bilgilerin alınması gibi görevleri vardır. Tüm zihinsel fonksiyonların yöneticisidir.

Beyincik, beynin alt kısmında bulunur. Kas hareketlerini koordine etmek, duruşu korumak ve dengeyi sağlamak gibi görevleri vardır.

Beyin sapı, serebrum ve beyinciği omuriliğe bağlayan bir düzenleyici merkezi görevi görür. Nefes alma, kalp atış hızı, vücut ısısı, uyanıklık ve uyku döngüleri, sindirim, hapsirme, öksürme, kusma ve yutma gibi birçok otomatik işlevi yerine getirir.

Beynin ayrıca belirli iş türlerini yapmak için ayrılan alanları vardır. Bu alanlara lob denir. İnsan beyinde beş ana lob bulunur. Serebrumun en dış tabakası dört lobdan oluşan serebral kortekstir. Bunlar frontal, parietal, temporal ve oksipital lobdur.



Şekil 1.1. İnsan Beyninin Ana Lobları

#### 1.1.1.1. Beynin Anatomik Yapılarının Görevleri

##### Frontal Lob

Frontal lob ana loblar içerisinde en büyük lobdur ve beynin evrimsel olarak en son gelişmiş lobudur.

- ✓ Kişilik, davranış, duygu
- ✓ Yargı, planlama, problem çözme
- ✓ Konuşma ve yazma (Broca bölgesi)
- ✓ Vücut hareketi (motor şerit)
- ✓ Zekâ, konsantrasyon, öz farkındalık

##### Parietal Lob

- ✓ Dokunma, ağrı, sıcaklık (duyusal şerit)
- ✓ Görme, işitme, motor, duyusal ve bellekten gelen sinyallerin yorumu
- ✓ Mekansal ve görsel algı

##### Temporal Lob

- ✓ Dili anlama (Wernicke bölgesi)
- ✓ Hafıza
- ✓ İşitme

- ✓ Yüzleri tanıma
- ✓ Sıralama ve organizasyon

### Oksipital Lob

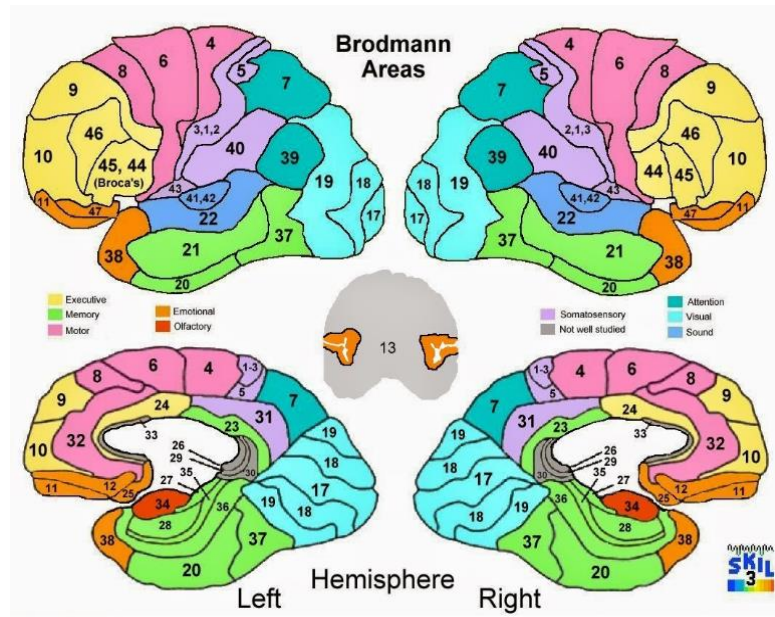
- ✓ Görme

### Beyincik

- ✓ İnce motor(kas) kontrolü
- ✓ Denge ve koordinasyon

#### 1.1.1. Beynin Fonksiyonel Yapısı

Brodmann alanları, 1909'da Alman Nörolog Korbinian Brodmann tarafından insan ve diğer primat beyinlerinin histolojik yapısı ve hücrelerinin organizasyonu ile tanımlanan serebral korteksin bölümleridir. Beynin bölümlerinin işlev ve özelliklerine göre gruplandırılmasıyla oluşmuş 52 sahadan meydana gelir. Brodmann alanları tipik olarak beyin yüzeyinin bir haritasını gösterir ve her bölge serebral korteks derinliği boyunca devam eder. Bu alanların bazıları tamamen bağımsız ve tekil görevlere sahipken, bazıları birbirleriyle oldukça koordineli bir şekilde çalışmaktadır [1,2].



Şekil 1.2. Brodmann alanları [3]

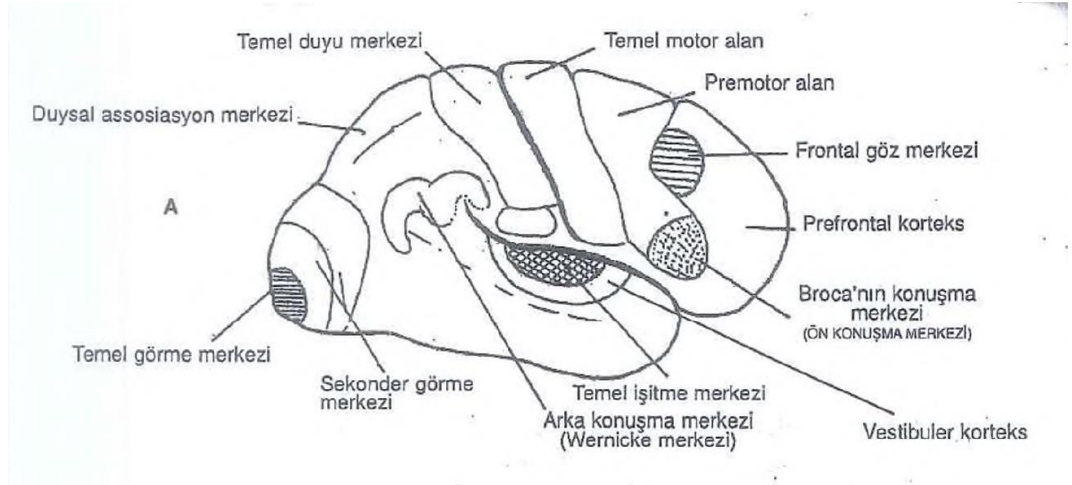
Her lobdaki fonksiyonlara göre özelleşmiş bölgeler brodmann alanları ile ele alınır.

Frontal lobda iki grup fonksiyonel merkez vardır. Birinci grup merkezler konuşma ile ilgili hareketlerde dahil olmak üzere istemli hareketleri idare eder. İkinci grup merkezler ise çok tipik merkezler şeklinde organize olamamışlardır. Birinci grup bölgede 4, 6, 8, 44 ve 45'inci alanlar bulunur. 4. Brodmann alanı temel motor alan olarak adlandırılır. 6. Brodmann alanı premotor alan olarak adlandırılır. Premotor alanda hareketler için gerekli programlama yapılır. 8. Brodmann alanı frontal göz merkezi (FEF)'dir. Gözün istemli tarama hareketlerinden sorumludur. 44. ve 45. Brodman alanları Broca merkezi olarak bilinir. Broca merkezi konuşma anında kelimelerin oluşumu ile ilgilidir. İkinci grup bölgede 9, 10, 11 ve 12'nci alanlar bulunur. Hafıza, mantıklı düşünme, ileri görüş, yorum, karar verme, problem çözme, duygusal değişiklikler, moral vb. işlevler ile ilgili olduğu kabul edilir [4].

Parietal lobda temel duyu, duysal bağlantı ve tad duyusu merkezleri vardır. 1. 2. ve 3. Brodmann alanları temel duyu merkezi (somatik duyu merkezi) olarak bilinir. Ağrının sekonder duyu merkezinde algılandığı kabul edilmektedir. 5. ve 7. Brodmann alanları duysal assosiasyon merkezi olarak bilinir. Farklı duysal biçimlerin hafızalandırılmasını ve analizini sağlar. Ayrıca bu alanlar görme duyusuna yardımcıdır. 43. Brodmann alanı ise tad merkezi olarak tanımlanır [4,5].

Temporal lob işitme, denge, hafıza ve konuşma fonksiyonları ile görevlidir. 42 ve 44. Brodmann alanları temel işitme merkezi, 22. Brodmann alanı ise işitmenin assosiasyon merkezi olarak tanımlanır. 20, 21 ve 37. Brodmann alanları ise ruhsal dünyamız, davranış ve hafıza ile ilgilidir. Wernicke bölgesi ise parietal, oksipital ve temporal lobdan keskin bir şekilde ayrılan 39. ve 40. Brodmann alanlarını ve temporal lobdaki 22. Brodmann alanını kapsar. Wernicke bölgesi yazılanları, okunanları ve konuşulanları anlamlandırabilmemizi sağlar [4].

Oksipital lobda görme merkezleri bulunur. 17. Brodmann alanı temel görme merkezi, 18. ve 19. Brodmann alanları ise sekonder görme merkezidir. Temel görme merkezi objeyi görme, sekonder görme merkezi ise hafızalama ve tanıma ile ilgilidir. 23, 24, 31 ve 33. Brodmann alanları ise kişinin kendi bedenini tanıma, izleme merkezi olarak görev yapar [4].



Şekil 1.3. Serebral kortekste fonksiyonların lokalizasyon yerleri [4]

## 1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yirminci yüzyılda tıbbi görüntülemenin en önemli gelişmelerinden biridir. MRG, vücudunuzdaki organların ve yapıların ayrıntılı görüntülerini oluşturmak için güçlü bir manyetik alan içerisinde radyo frekans dalgaları kullanan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. MRG'nin klinik olarak sık kullanılan tanı ve değerlendirme araçlarından biri haline gelmesinde çok çeşitli doku özelliklerine duyarlı olması ve invaziv olmayan bir yöntem olması etkili olmuştur. Rutin klinik tanıya ek olarak, MRG biyomedikal araştırmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır.

MRG'de görüntü oluşumu için hidrojen atomları kullanılır. Sadece bir proton olan, fakat nötronu bulunmayan  $H_1$  (hidrojen) insan vücudunda (özellikle su ve yağ dokusunda) çok miktarlarda olduğu için MRG'de kullanılmaya en uygun atomdur. Güçlü manyetik alan içerisinde vücuttaki H atomları manyetik alan yönüne paralel olarak hizalanır. Hizalanmış halde bulunan protonlara radyo frekans dalgası verilerek uyarılır. Radyo frekans dalgası kesildiğinde atomlar denge durumuna geri dönerler. Uyarılma sırasında soğrulan enerji sinyal olarak salınır ve radyo frekans sargılarında bu sinyal algılanarak işlemcide görüntüye dönüştürülür.



*Şekil 1.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme [6]*

### **1.2.1. Yapısal/Anatomik Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Anatomik manyetik rezonans görüntüleme, çeşitli beyin bölgelerinin in vivo morfolojik özellikleri (genellikle şekil ve boyut) hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Beyaz madde/ gri madde ve gri madde/beyin omurilik sıvısı arasında yüksek kontrast bulunması gerekmektedir. MPRAGE (ing: Magnetization Prepared Rapid Acquisition by Gradient Echo) gradyent eko ile hızlı çekim almak için hazırlanan ince kesit görüntüleri ile iyi anatomik detaylı T1 ağırlıklı görüntüler üretir.

Yapısal MRG, fonksiyonel MRG'yi çeşitli şekillerde tamamlamak için beynin anatomisi hakkında bilgi sağlar. Uzaysal çözünürlüğü yüksek olan tamamen yapısal görüntü içeren çekimlerdir. Beyin fonksiyonu beyin yapısının bütünlüğüne bağlıdır ve yapısal MRG'de altta yatan doku bütünlüğü karakterize edilir. Beynin gri/beyaz cevher sinyalleri netlikle ayrılabilirdiği gibi lezyonlar da daha net ortaya konabilir. Yapısal MRG, fonksiyonel sinyal bilgisini çıkarmak için aktivasyon modellerinin ve ilgilenilen bölgenin görselleştirilmesinde anatomik referans sağlar.

### **1.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme**

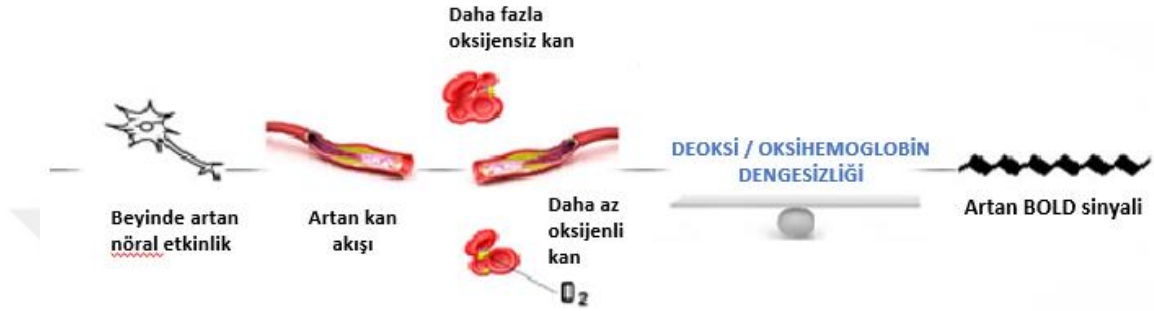
Yapısal görüntüleme, beynin anatomisi hakkında zengin bilgiler içerirken, beynin değişen dinamik yönlerini anlatamaz. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) kullanarak, belirli bir görevin yerine getirilmesinde veya dinlenme durumunda nöronal aktivasyonun yerini ve büyüklüğünü belirlemek mümkündür. fMRG, kan akımı ile ilişkili değişiklikleri saptayarak beyin aktivitesini ölçer. Bu teknik, serebral kan

akışının ve nöronal aktivasyonun birleşmesi gerçeğine dayanır. fMRG sinyali, kan-oksijen düzeyine bağımlı (ing: blood oxygen level dependent-BOLD) sinyal değişimi kullanarak nöral aktiviteyi haritalayabilir. BOLD yanıtı ilk olarak Ogawa ve ark. tarafından tanımlanmıştır [7]. BOLD yanıtının keşfi ve kullanımı, sinirbilim araştırmalarının birçok alanında devrim yaratmıştır. BOLD kontrastı, hemoglobinin oksijen durumuna bağlı olarak kırmızı kan hücrelerini çevreleyen manyetik alandaki değişiklikten kaynaklanır [8].

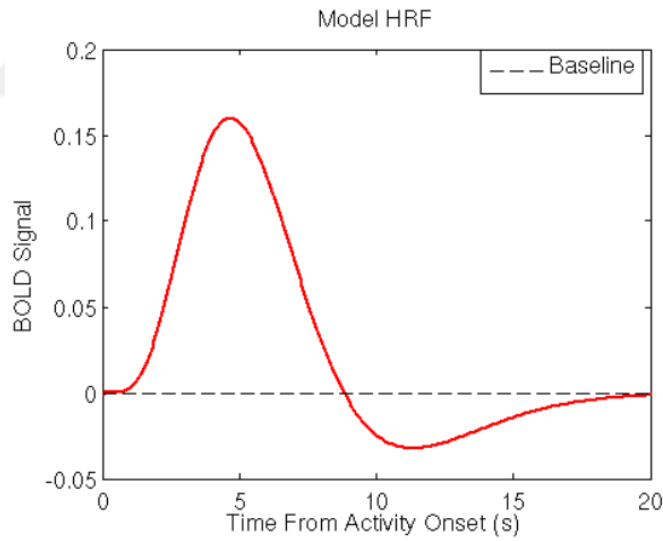
Bir beyin bölgesinde nöronal aktivite arttığında, o bölgeye kan akışı da artar ve artan metabolik talebi karşılamak için kırmızı kan hücrelerin hemoglobinler ile bölgeye oksijen iletilir. BOLD kontrastı, kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve oksijen taşınması için kullanılan bir protein olan hemoglobinin manyetik duyarlılığındaki değişikliklerden kaynaklanır. Oksihemoglobin (HbO) diyamanyetiktir, yani manyetik akıyı azaltır ve uygulanan bir manyetik alanı iter. Bununla birlikte deoksihemoglobin (dHb) paramanyetiktir, yani manyetik akıyı artırır ve uygulanan bir manyetik alanı çeker. Kırmızı kan hücrelerinde dHb bulunması bu hücrelerin manyetik duyarlılıklarının kandaki diyamanyetik plazmadan farklı kılar. Benzer şekilde kan ve çevresindeki doku arasında manyetik duyarlılıkta da fark yaratır.

Şekil 1.5’ de gösterildiği gibi, beyinde nöral aktivite arttığında; oksijen tüketiminde, kan akışında ve kan hacminde bir değişiklik meydana getirir. Bu da dHb miktarında artış ve HbO miktarında azalma ile sonuçlanır. Bu nedenle, beyindeki lokal dHb konsantrasyonundaki değişiklikler, manyetik rezonans görüntülerinin sinyal yoğunluğunda değişikliklere yol açar. Oksijenli ve oksijensiz hemoglobinin manyetik özelliklerindeki fark, nöronal aktivite seviyelerine göre değişen oksijenasyon derecesine bağlı olarak kılcıl damarları çevreleyen dokuda MRG sinyalinde bir değişikliğe neden olur. dHb paramanyetik olması ve T2\* görüntülemeye faz halinin kısa sürede bozulması sebebiyle düşük sinyal oluştururken HbO miktarındaki artış ile parlama oluşur. Yani T2\* sinyali artışı MRG sinyalinde de artışa sebep olur. BOLD sinyali doğrudan nöronal aktiviteyi ölçmez, ancak serebral kan akışı, kan hacmi ve oksijen metabolizması hızındaki değişikliklere duyarlıdır. Bu fizyolojik tepkiler topluca aktivasyona sebep olur ve bu durum hemodinamik tepki olarak adlandırılır [9].

BOLD sinyali, HbO/dHb manyetik duyarlılık farkından yararlanır ve hemodinamik değişiklikler yoluyla dolaylı olarak nöronal yanıtları ölçer. [10]. Yani BOLD sinyali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme uygulamasında kullanılan haritalama sinyalidir. Şekil 1.6’ da hemodinamik yanıt fonksiyonunun standart formu görülmektedir.



Şekil 1.5. Nöronal Aktivitenin Saptanmasında BOLD Sinyalinin Kaynağını Gösteren Şematik Bir Diyagram [11]



Şekil 1.6. Hemodinamik Yanıt Fonksiyonunun Standart Formu [12]

fMRG sağlıklı beynin nasıl işlediğini, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklardan beynin nasıl etkilendiğini, hasardan sonra nasıl iyileşmeye çalıştığını ve ilaçların aktiviteyi veya hasar sonrası iyileşmeyi nasıl değiştirebileceğini araştırmaya izin verir. Bunlara ek olarak cerrahi öncesi tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

fMRG tekniğinin en önemli avantajı radyasyon riski olmadan beyin sinyallerini noninvaziv olarak kaydedebilmesidir. Zararsız bir teknik olması sebebiyle aynı kişide

defalarca kez tekrarlanabilir. fMRG’de beynin tüm bölgelerinden gelen sinyalleri kaydedebilir. fMRG’nin bir başka avantajı ise yüksek uzaysal çözünürlüğe ve iyi zamansal çözünürlüğe sahip olmasıdır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak uzaysal ve zamansal çözünürlük giderek iyileştirilmektedir. fMRG verilerini analiz etmenin birden çok yolu vardır ve her geçen gün yeni analiz yöntemleri bulunarak tekniğin hızla gelişmesi sürmektedir. fMRG sağladığı avantajlar sebebiyle hem klinikte hem de akademik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 1.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri

#### 1.3.1. Görev Tabanlı Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

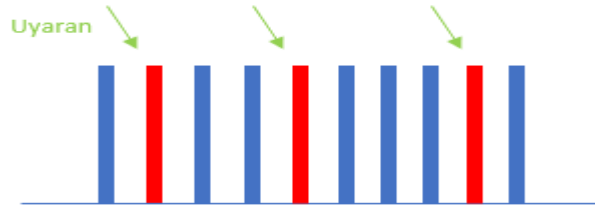
fMRG sinyallerinin nöronal kan akışındaki olaya bağlı değişikliklere olan büyük duyarlılığı nedeniyle, bir durumda beynin normal olandan farklı bir şekilde çalıştığını açıklamak için farklı görevler sırasında hasta ve sağlıklı kişilerin beyinleri arasındaki BOLD sinyal farklılıklarını karşılaştırabilir. Görev tabanlı fonksiyonel MRG, uyarılara yanıt olarak bilişsel veya duygusal süreçleri uyandırmak için tasarlanmış görev sırasında nöral aktivasyonu ölçer ve beyindeki hangi bölgenin nöral aktivasyon gösterdiğini anlamak amacıyla kullanılan etkili bir yöntemdir. Görev tabanlı fMRG; blok model, olaya ilişkin, karışık düzen olmak üzere üç modelden oluşur.

Birincisi, blok tasarım görevidir. Burada, uyaranlar yaklaşık 10-40 saniye uzunluğundaki aynı sayıdaki görev bloklarıdır (5 pasif 5 aktif şeklinde tekrarlı vb.). Pasif süre ile bölgedeki aktivitenin minimuma indirilerek, aktivite anındaki farkın belirgin şekilde ortaya çıkması amaçlanmaktadır. Görevle ilgili aktivasyon sergileyen bölgelerde, yaklaşık olarak blok paradigmasının ve hemodinamik tepki fonksiyonunun bir evrişimine eşit olan bir BOLD yanıtı oluşacaktır. Uygun istatistiksel analiz ile görevle ilişkili beyin bölgelerini ortaya çıkaracaktır.



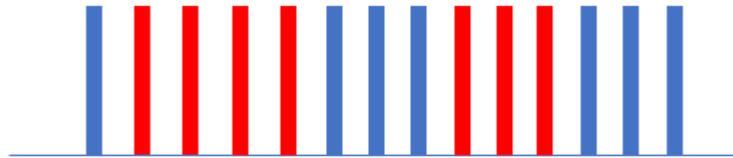
Şekil 1.7. Blok Deney Modeli

İkincisi olaya ilişkin görev tabanlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesidir. Deney tasarımında buton vb. gibi bir yardımcı araç ile hangi dinamiklerin aktif olduğu belirlenir [13]. Rastgele fakat belirli sayıda uyaran vardır ve uyarana denk gelen dinamikler aktif olarak işaretlenir. Geri kalanlar ise pasif olarak değerlendirilir.



Şekil 1.8. Olaya İlişkin Model

Üçüncüsü kompleks tepkileri analiz etme esnekliği sağlayan karışık düzen görev tabanlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesidir. Burada, uyaranlar aynı sayıda değildirler yani aktif-pasif zaman ve sayıları farklıdır (1 pasif 4 aktif sonra 3 aktif 3 pasif şeklinde düzensiz olarak devam eder). Analizdeki pasif dönemi mümkün olduğunca daraltarak en kısa sürede en çok aktif verinin toplanması amaçlanan çalışmalarda karışık veri deseni kullanılabilmektedir [14].



Şekil 1.9. Karışık Düzen Modeli

### 1.3.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Geleneksel olarak fMRG çalışmaları, uyaranlarla veya görevlerle ilişkili nöronal aktiviteleri incelemeye odaklanmıştır. Fakat fMRG çalışmaları beynin dinlenme sırasında inaktif olmadığını, bunun yerine varsayılan bir aktivasyon durumunu gösterdiği bulunmuştur [15]. Beynin aktif bir görev sırasında vücut enerjisinin %5 'inden daha az enerji tüketirken spontan dinlenme sırasında beynin vücut enerjisinin %20'sinin tükeltildiği görülmüştür [16].

1995 yılında Biswal ve meslektaşları, denekler dinlenirken BOLD sinyalinin spontan dalgalanmalarını araştırdıkları yeni bir fMRG verisi analitik yaklaşımı kullandılar. Kortikal motor bölgelerinde gözlemlenen yüksek korelasyonun dinlenme durumunda da sürdürüldüğünü keşfetmişlerdir. Dinlenme durumu BOLD sinyalinin öncelikle düşük frekanslarda ( $<0.1$  Hz) salındığını ve bu salınımların iki taraflı olarak senkronize edildiğini bildirmişlerdir [17]. Dinlenme durumu fMRG sinyallerinin düşük frekanslı dalgalanmalarının, benzer fonksiyonlara ve bilinen anatomik bağlantılara sahip farklı beyin bölgeleri arasında tutarlı olduğu bulunmuştur [18].

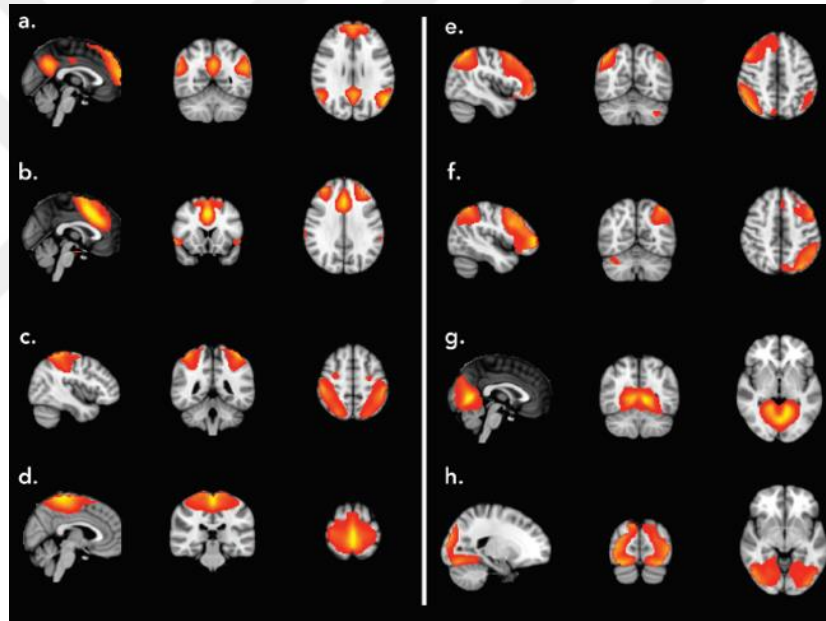
Yani dinlenme durumu fMRG, bir görev gerçekleştirilmediğinde dinlenme durumunda meydana gelen bölgesel etkileşimleri değerlendirmek için beyin haritalamasında kullanılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir. Bu deneylerde, hastalardan uzanmaları, gözlerini kapatmaları ve belirli bir şey düşünmemeleri istenir [19,20]. Genellikle  $T2^*$  ağırlıklı eko planar veri toplanır.

Çeşitli beyin bölgelerindeki spontan dalgalanmaların tutarlılığını hesaplayarak çok sayıda fonksiyonel ağ tanımlanmıştır. dd-fMRG beynin doğal organizasyonu ve işleyişi hakkında bizi bilgilendirmek için kullanılabilir. Beynin iç mimarisini ve desteklediği iletişim düzeyini daha iyi anlamak sinirbilimin temel amacıdır. dd-fMRG’de beynin karmaşık bilgileri işlenerek motivasyon, davranış ve düşünce kümelerini nasıl sağladığını anlamamıza yardımcı olabilir. Dinlenme durumu ağ bağlantısının tutarlılığının incelenmesi beynin işlevsel organizasyonuna yeni bakış açıları yaratmıştır. Bunun yanında hastalık, yaşlanma, beyin gelişimi ve öğrenme sırasında beyin fonksiyonel mimarisinin daha iyi anlaşılmasını sağlar [21-23].

#### **1.4. Beyindeki Dinlenme Durumu Ağları**

Dinlenme sırasında BOLD sinyalindeki dalgalanmaların, göreve bağlı nöronal eylem ve dış uyaranların yokluğunda insan zihninin doğal durumunu temsil eden beynin nöronal aktivitesinin temellerini yansıttığı görülmektedir. Bu tutarlı dalgalanmalardan benzer fonksiyonlu olanlar bitişik veya ayrı anatomik bölgeler halinde fonksiyonel ağlar olarak gruplandırılmıştır. Yapılan fMRG çalışmaları sonucunda pek çok ağ tanımlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda beyinde yaygın olarak görülen dinlenme durumu ağları:

- Varsayılan mod ağı (DMN)
- Dikkat çekerlilik ağı (SN)
- Dorsal Dikkat ağı (DAN)
- Yürütücü kontrol ağı (ECN)
- Görsel Ağ (VN)
- Dil ağı (LN)
- Duyusal- Motor Ağ (SMN)'dır [24].



Şekil 1.10. Beyindeki Dinlenme Durumu Ağları (a) varsayılan mod ağı, (b) dikkat çekerlilik ağı, (c) dorsal dikkat ağı, (d) somato-motor ağ, (e) sol yürütücü kontrol ağı, (f) sağ yürütücü kontrol ağı, (g) görsel ağ-medial bileşen, (h) görsel ağ-lateral bileşen [25].

**Varsayılan mod ağı:** İlk olarak PET kullanılarak tanımlanan ve daha sonra fMRI kullanılarak onaylanan varsayılan mod ağı (DMN), dinlenme durumunda en yüksek aktivite seviyesini gösteren ağıdır [18,26]. DMN'nin merkezi posterior singulat korteks (PCC) / precuneus'tur. DMN precuneus/PCC, medial prefrontal korteks (MPFC), ve inferior parietal lobu (IPL) içeren bir beyin bölgesidir [27].

**Dikkat çekerlilik ağı:** Bilateral prefrontal korteks (LPFC), bilateral anterior insula, anterior cingulate korteks (ACC) ve bilateral supramarjinal girus (SMG) 'den oluşur [28]. Belirginlik ağı içindeki bölgeler, dikkatten iç algıya ve öznel farkındalığa kadar çok sayıda işlevle ilişkilendirilir. Yani dış duyuşal uyaranları iç durumlarla bütünleştirir. SN limbik ve paralimbik alanları içerir ve diğer ağlardaki dinamik değişiklikleri düzenler [29].

**Dorsal dikkat ağı:** Bilateral frontal görme alanı (FEF) ve bilateral intrapariyetal sulkus (IPS)'dan oluşur. Çeşitli hedefe yönelik davranış türleri sırasında yaygın olarak aktive edilen bölgelerden oluşan bir ağıdır. DAN'a dahil olan bölgeler alt parietal korteks, frontal göz alanları, ek motor alanı, insula ve dorsolateral prefrontal kortekslerdir [30].

**Frontoparietal ağı:** Bilateral prefrontal korteks (LPFC) ve bilateral posterior parietal korteks (PPC)'den oluşur. Frontoparietal ağı; davranışı hızlı, doğru, esnek ve hedef odaklı bir şekilde koordine etme becerimiz için kritik öneme sahiptir [31]. FPN birçok farklı beyin ağına büyük ölçüde bağlanabilirlik gösterir, bu da bağlanabilirlik açısından işlevsel bir merkez olduğu anlamına gelir [32,33].

**Duyusal motor ağı:** SMN somatosensoriyel (postcentral girus) ve motor (precentral girus) bölgeleri içerir ve tamamlayıcı motor alanlara uzanır. SMN, beyni bir motor görevi yerine getirmeye veya koordine etmeye hazır hale getiren önceden planlanmış bir durumu içerebileceğini gösteren parmak vurma gibi motor görevler sırasında etkinleştirildiğini göstermiştir [17].

**Dil ağı:** Inferior frontal gyrus ve superior temporal gyrusdan oluşur [34]. Dil işleme için işlevsel olarak özelleşmiştir. Yani dili anlama ve dil üretimi ile ilişkilidir [35].

**Görsel ağı:** Görsel algıdan sorumludur. Görsel dikkat, renk, hareket ve yüz tanıma görevlerinde aktivasyon artışı göstermektedir [36].

### 1.5. fMRG Analiz Yöntemleri

İnsan beyninin işlevsel olarak etkileşen beyin bölgelerini bütün bir ağ olarak incelemek, beyindeki büyük ölçekli nöronal iletişim hakkında yeni bilgiler sağlayabilir. fMRG analizi, büyük miktarda veri ve karmaşık analiz ihtiyacı nedeniyle zordur. fMRG veri sonuçlarının uygun şekilde yorumlanması, mantıksal çıkarımlar yapmak için anatomi,

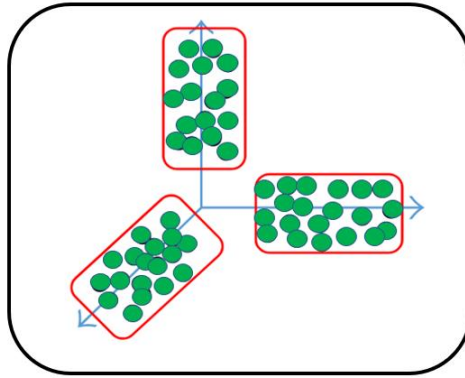
patofizyoloji ve nöro bilim bilgisi gerektirir. fMRG analiz edilirken çeşitli yöntemler mevcuttur. Çalışılacak veri setinin kalitesine ve çalışmanın amacına göre aynı veri setine iki veya daha fazla yöntem uygulanabilir. Yaygın olarak kullanılan yöntemler:

- Tohum tabanlı analiz
- Düşük frekans dalgalanmalarının genliği (ALFF)
- Bölgesel homojenlik (ReHo)
- Bağımsız bileşen analizi (ICA)
- Graf metodu
- Çok değişkenli model analizi (MVPA) 'dir.

Tohum tabanlı analiz yöntemi ve ALFF bu tez kapsamında uygulanan yöntem olup metot bölümünde ayrıntılı olarak verilecektir. Diğer yöntemlerden ise kısaca bu bölümde bahsedilecektir.

### 1.5.1. Bağımsız Bileşen Analizi

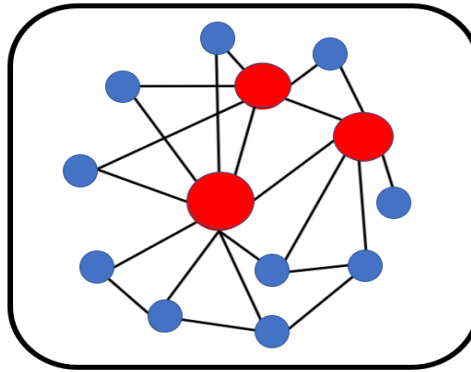
ICA, fMRG verilerinin tanımlanmasında başarılı bir şekilde kullanılan veriye dayalı bir yöntemdir [37]. Bağımsız bileşen analizi, BOLD sinyalinin, zamansal olarak ilişkili olan uzamsal haritalar şeklinde birkaç bağımsız fonksiyonel ağı ayırmak için çok değişkenli ayrışmayı kullanır [38]. Her fonksiyonel ağ, senkronize BOLD aktivitesine sahip bağımsız bir nöron ağı içerir. Her fonksiyonel ağ, her vokselin zaman serisi ile o beyin ağının ortalama zaman serisi arasındaki korelasyondan türetilen Z skorlarının uzamsal bir haritası olarak rapor edilir. Her ağ için ortalama Z puanı, ağ içindeki işlevsel bağlantının büyüklüğünü gösterir. ICA, tanımlanacak bağımsız bileşen sayısının seçilmesi dışında herhangi bir ön varsayım olmaksızın gerçekleştirilebilir. ICA, konu içindeki tüm algılanabilir ağları çıkarır. Fakat, fonksiyonel ağlar içinde algılanan senkronizasyonun altında yatan neden nöral olmayan bir köken olabilir (soluk alma, nabız vb.). ICA'nın bu özelliği, sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. ICA sadece beyin ağlarını tek tek sunar. Modüller arası bağlantılar veya farklı beyin ağları arasındaki iletişimi göstermez [39].



Şekil 1.11. Bağımsız Bileşen Analizi [40]

### 1.5.2. Graf Metodu

Graf teorisi, karmaşık ağların özelliklerini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Düğümlerden ve kenarlardan oluşan grafikleri, kenarlarla birbirine bağlanan bu düğümlerin birbirleriyle nasıl etkileşime girdiğini incelemek için matematiksel bir teori ve yaklaşımdır [41]. Graf teorisi, sinir ağlarının hem yerel hem de küresel organizasyonunu inceleyerek beyin ağlarının topolojisini analiz etmek için teorik bir çerçeve sağlar [42].



Şekil 1.12. Graf Metodu [40]

### 1.5.3. Çok Değişkenli Model Analizi

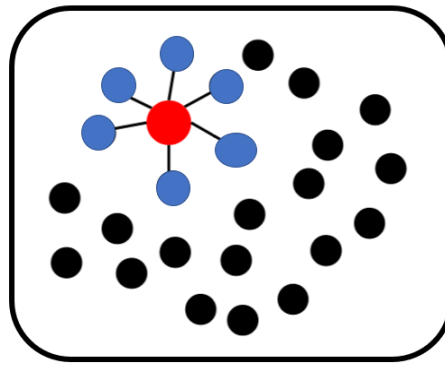
MVPA nörogörüntüleme çalışmalarında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Dağıtılmış aktivite modellerinin analizine ve karşılaştırılmasına odaklanarak, geleneksel tek değişkenli analizden daha yüksek hassasiyetli koşullar arasındaki farkları tespit etmemizi sağlar.

Multivoksel patern analizi (MVPA), beyin bölgelerinin ve ağlarının fonksiyonel rolünü çıkarmak için sinirsel aktivitenin dağılmış modellerinde bulunan bilgileri araştırmak için şu anda kullanılan umut verici bir tekniği temsil etmektedir. MVPA, bir sınıflandırıcının fMRG aktivitesinin mekansal paterni ile deney koşulları arasındaki ilişkileri yakalamaya çalıştığı denetimli bir sınıflandırma problemi olarak kabul edilir.

MVPA deney koşulları arasında farklılaşan, tekrarlanabilir, uzamsal aktivite paternlerinin araştırılmasını içerir. Bu nedenle MVPA, bir sınıflandırıcının fMRG aktivitesinin mekânsal örüntüleri ile deneysel koşullar arasındaki ilişkileri yakalamaya çalıştığı denetimli bir sınıflandırma problemi olarak kabul edilmektedir [43].

#### 1.5.4. Bölgesel Homojenlik

ReHo, bir voksel ve bitişik vokseller arasındaki zamansal korelasyonlara dayanarak lokal fonksiyonel bağlanabilirliği araştırmak için bir yaklaşım sağlar. Yani spontan aktivitenin lokal olarak senkron olduğu voksellerin tanımlanmasını hedefler. ReHo, veriye dayalı yaklaşımdır ve bu nedenle önceden bilgi gerektirmez [44]. ReHo, psikiyatrik bozukluklarda ağa dayalı daha ileri analizlere rehberlik edebilecek bölgesel anormalliklerin belirlenmesinde çok yararlıdır. İyi test-tekrar güvenilirliğine sahiptir [45].



Şekil 1.13. Bölgesel Homojenlik [40]

#### 1.6. Cinsiyet Farklılıklarının Önemi

Cinsiyet farklılıkları uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Kadın ve erkek cinsiyet farklılıklarının literatürde test edildiği çok fazla araştırma bulunmaktadır. Aşağıda bazı araştırma konuları verilmiştir.

- Meslek seçimi
- Duygusal zekâ
- Bilinç
- Geometri ve uzamsal beceriler
- Ses ve koku duyusu
- Dil ve iletişim
- Saldırganlık-rekabet
- Bağımlılık
- Hormonlar
- Cinsellik
- Ders başarısı
- Psikolojik problemler
- İntihar
- Empati
- Kıskançlık
- Fiziksel özellikler...

Cinsiyetin beyin anatomisinde, işlevinde ve aynı zamanda insan davranışlarında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Beyindeki cinsiyet farklılıklarının araştırılması, çoğu sinirbilim araştırmalarında erkek katılımcıların kullanımının hâkim olduğu ve klinik olarak anatomik cinsiyet farklılıklarının bilinmesine rağmen, sonuçların cinsiyete göre analiz edilmediği göz önüne alındığında özellikle önemlidir. Aşağıda beyindeki cinsiyet farklılıklarının yaygınlığını vurgulayan ve kadın-erkek beynindeki farklılıklarının anlaşılmasının önemini gösteren örnekler verilmiştir.

Sağlıklı kişilerde cinsiyete özgü beyin farklılıklarını anlamak, psikiyatrik bozuklukların cinsiyete özgü yaygınlığını ve etkilerini anlamada önemli bir adımdır. Erkeklerde görülme sıklığı ve prevalansı fazla olan nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar: ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz) [46], otizm spektrum bozukluğu [47], parkinson hastalığı

[48], dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranış bozukluğu, spesifik dil bozukluğu, tourette sendromu ve disleksi [49] olarak sayılabilir. Kadınlarda görülme sıklığı ve prevalansı fazla olan nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ise; majör depresif bozukluk [50], alzheimer [51], depresyon, anksiyete bozukluğu ve anoreksiya olarak sayılabilir [49]. Tablo 1’de çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların cinsiyete göre yatkınlıkları yüzde olarak gösterilmiştir [52].

Tablo 1.1. Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların cinsiyete göre yatkınlıkları yüzde olarak gösterilmiştir.

| HASTALIK                                           | KADIN: ERKEK (%) |
|----------------------------------------------------|------------------|
| Anksiyete                                          | 67 : 33          |
| Demans                                             | 64 : 36          |
| Rett Sendromu                                      | 100 : 0          |
| Anoreksiya nevroza                                 | 97 : 3           |
| Hipnik Baş Ağrısı                                  | 84 : 16          |
| Bulimia                                            | 75 : 25          |
| Multipl Skleroz                                    | 67 : 33          |
| Alzheimer tipi yaşlılık bunaması                   | 74 : 26          |
| Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)                   | 33 : 67          |
| Şizofreni                                          | 27 : 73          |
| Disleksi                                           | 23 : 77          |
| Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) | 20 : 80          |
| Otizim                                             | 20 : 80          |
| Uyku Apnesi                                        | 18 : 82          |
| Tourette sendromu                                  | 10 : 90          |
| Kallmann sendromu                                  | 17 : 83          |
| Kleine-Levin sendromu                              | 0 : 100          |

Sağlıklı kişilerde çoklu hafıza türlerini incelerken öğrenme ve hafıza becerilerinde cinsiyet ile ilgili farklılıklar bulunmaktadır [53]. Erkekler kantitatif problem çözmede [54] ve görsel/mekansal operasyonlarda daha iyi performans gösterirken; kadınlar sözel bellek [55], hafıza [56], yüz duygularını tanıma [57], ince motor becerileri [58] ve duygu işleme alanlarında erkeklerden daha iyi performans gösterme eğilimindedir [59].

Sağlıklı kişilerde dil gelişimi ve ilk dil ediniminde, kelime anlama ve kelime üretimi kadınlarda daha iyidir [60]. fMRG, dilin erkeklerde öncelikle sol yarımkürede işlendiğini, kadınlarda ise her iki yarımkürede de daha yaygın ağlarda aktivasyon gösterdiği bulunmuştur [61].

Erkek ve kadın beyinleri arasındaki fonksiyonel bağlantıdaki farklılıkları belirlemek, birçok nörolojik ve psikiyatrik durumun prevelansını ve semptomolojisini açıklamaya yardımcı olacaktır. Ayrıca cinsiyet farklılıklarına odaklanmak temel nörobiyolojik süreçleri tam olarak anlayabilmek için gereklidir.

### 1.7. Literatür Taraması

İlk araştırmalarda beyin fonksiyonu ve mimarisindeki cinsiyete bağlı farklılıkların sadece cinsiyet hormonlarının aracılık ettiği cinsel davranışlarla ilişkili olduğuna inanılıyordu. Bu yüzden beynin olası cinsel farklılaşması üzerine yapılan çalışmalar, ağırlıklı olarak beynin hormon salgılanmasının ve cinsel davranışın nöral kontrolü için kritik olan hipotalamusa odaklanmıştır [62]. Kadınlar ve erkekler arasındaki farklılıklara bilimsel ilgi uzun süredir olmasına rağmen, yirminci yüzyıl boyunca nöro bilimdeki teknolojik ve metodolojik gelişmeler, bilim insanları arasında cinsiyet farklılıklarının anatomik ve fonksiyonel farklılıklarla ilişkilendirilmesi ilgi uyandıran bir alan olmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi, cinsiyet farklılıkları araştırmalarına büyük katkı sağlamıştır. Bu yöntemler araştırmacıların, beyin özelliklerinin bilişsel, duygusal ve sosyal yönleri de dahil olmak üzere çeşitli davranışsal özelliklerle olası ilişkilerini araştırmak için in vivo beyin yapıları ve fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirilmelerini sağlamıştır. Çalışmalar, cinsiyetin nörolojik ve psikiyatrik bir takım beyin bozukluklarını geliştirme riskinin göreceli bir göstergesi olduğunu belirtmiştir [63,64]. Biyomedikal toplulukları tarafından cinsiyet ve cinsiyetin sağlık, yaşlanma, hastalık üzerindeki etkisinin incelenmesinin insan sağlığında iyileşmelere yol açacağına dair artan bir düşünce vardır.

Beyin çeşitli işlevler için uzmanlaşmış birçok yapıdan oluşur. Bu yüzden erkeklerde ve kadınlarda belirli beyin yapılarının büyüklüğünün ve işlevinin cinsiyetler arasındaki farklılıkları ile ilişkili olup olmadığını incelemek ilgi çekici bir çalışma konusudur.

Ortalama beyin boyutunun (ağırlık veya hacim) görüntüleme araştırmaları ve ölüm sonrası incelemeler sayesinde erkeklerde kadınlardan %9-12 daha büyük olduğu belgelenmiştir [65,66]. Goldstein ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada 21 kadının ve 27 erkeğin 45 beyin bölgesinin hacmi değerlendirilmiştir. Kadınların genellikle frontal ve medial paralimbik kortekslerde serebrum boyutuna göre daha büyük hacimlere sahipken, erkeklerin serebrum boyutuna göre daha büyük frontomedial, amigdala ve hipotalamus hacmine sahip olduğunu bulmuşlardır [67].

Gur ve meslektaşları (1999), 18-45 yaş arası 40 erkek, 40 kadın olarak gruplandırılan sağlıklı 80 gönüllüde çalışarak gri ve beyaz madde oranında cinsiyete bağlı farklılıklar olduğunu ilk olarak dile getirenlerdendir. Kadınların orantılı olarak daha fazla gri maddeye sahip olma eğiliminde olduklarını, erkeklerin ise daha fazla miktarda beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısına sahip olduklarını bulmuşlardır [68]. Leonard ve ark. (2008) segmentasyon yaparak 200 kişilik geniş bir grup üzerinde gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı hacimlerini değerlendirmişler ve kadınlarda beyaz maddeye göre daha yüksek bir gri madde oranı olduğunu bulmuşlardır [69]. Cheng ve ark., (2009) kadın beyinlerinin orantılı olarak daha fazla gri madde yüzdesine sahip olduğunu VBM (ing: voxel based morphometry) kullanarak doğrulamışlardır [70]. Bu çalışma, kadın beyinlerinin birçok kortikal bölgesinin erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha fazla gri madde içerdiğini göstermiştir. Öte yandan, erkek beyinlerinde bazı subkortikal çekirdeklerde (amigdala, hipotalamus, hipokampus ve bazal gangliyon bölgelerinde) daha yüksek miktarda gri madde bulunmuştur.

Luders ve ark. (2006) tarafından 60 kişiyi kapsayan çalışmalarında cinsiyetler arasında kortikal kalınlık değerlendirmesi yapılmıştır. Beyin boyutundaki bireysel farklılıklar hesaba katıldıktan sonra kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha fazla kortikal kalınlık olduğunu bulmuşlardır [71].

Ruigrok ve ark. (2014) insan beynindeki yapısal cinsiyet farklılıklarının incelendiği ilk meta analiz çalışmasını yapmışlardır [72]. Çalışmalarına 1990-2013 yılları arasında 0-80 yaş aralığında bireylerin verilerini dâhil etmişlerdir. Çalışma sonucunda ortalama olarak, erkeklerin toplam beyin hacminin kadınlarınkinden %11 daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Buna ek olarak gri cevher (%9), beyaz cevher (%13), beyin omurilik sıvısı (%11,5), intrakranial hacim (%12) ve beyincikte (%9) erkekler kadınlara göre

daha büyük mutlak hacimlere sahiptir. Bölgesel düzeyde erkeklerde gri madde hacminde ortalama olarak sol amigdala, hipokampus, insular korteks ve putamende daha büyük hacimlere ve daha yüksek doku yoğunluklarına sahiptir. Kadınlarda ise gri madde hacmi sağ inferior frontal girus, pars triangularis ve pars opercularis, orta frontal girus, frontal pole, thalami, insular korteks bölgelerinde daha fazla bulunmuştur.

2001'de ABD Tıp Enstitüsü, beyin işlevinin birçok yönünün, henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen, cinsiyet farklılıkları sergilediğini belirtmiştir [73]. Daha sonraki yıllarda, Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından düzenlenen “Beyin, Davranış, Ruh Sağlığı ve Ruhsal Bozukluklarda Cinsiyet Farklılıkları” konulu bir çalışmada, beyinde çarpıcı cinsiyet farklılıkları olduğu ve cinsiyetin deneysel ve klinik çalışmalarda değişken olduğu belirtilmiştir. Cahill (2006) yapmış olduğu çalışmada cinsiyet etkileri araştırmasının, hastalıktan etkilenecek yeni hasta sayısını veya doğada cinsiyet farklılıkları olan bir dizi beyin hastalığını tam olarak anlamak ve tedavi etmek için zorunlu olduğunu belirtmiştir [63].

Canli ve ark. (2002) yapmış oldukları çalışmada hafıza kodlamasındaki varsayılan cinsiyet farklılıklarını fonksiyonel MRG ile incelemişlerdir [59]. 12 erkek, 12 kadın ile yapılan çalışmada negatif resim gösterilerek uygulanan görev prosedüründe sol amigdala fonksiyonunun her iki cinsiyet içinde duygusal uyarılma değerleri ile korele olduğu bulunmuştur. Sonuçta, hem öznel duygusal deneyimlerle hem de bu deneyimin uzun süreli belleğe başarılı bir şekilde kodlanmasıyla aktive edilen alanlarda kadınların erkeklerden önemli ölçüde daha fazla alanı olduğunu belirtmişlerdir.

Rahman ve ark. (2004), yüz duygularını tanıma görevinde cinsiyet farklılıklarını incelemişlerdir [57]. 18-40 yaşları arasında 240 katılımcı ile yaptıkları çalışmada kadınların yüz duygu işlemede daha avantajlı olduklarını bulmuşlardır.

Keller ve arkadaşının (2009) genç erişkinlerde (18-36 yaş) yapmış olduğu matematiksel becerilerde işlevsel cinsiyet farklılıkları ve yapısal farklılıklar incelenmiştir [74]. Çalışmalar 25 kadın ve 24 erkekte oluşan iki grupta yapılmıştır. Fonksiyonel aktivasyonlarda gözlenen cinsiyet farklılıklarının voksel bazlı morfometri (VBM) kullanılarak altta yatan anatomik yapı ile ilişkili olup olmadığını incelemişlerdir. Sonuç olarak, kadınların erkeklerden daha fazla fonksiyonel aktivasyon gösterdiği beyin bölgesi bulamamışlar ve matematiksel görevlerle aktive edilenlerle örtüşen alanların

yapısal yoğunluğu ve hacminde, kadınların erkeklerden daha fazla yoğunluğa ve hacme sahip olması bakımından önemli farklılıklar bulmuşlardır. Dorsal visuospatial bölge içinde, erkekler posterior parietal korteksin sağ intra-parietal sulcus ve sağ açısıl gyrus bölgelerinde kadınlardan daha büyük aktivasyon göstermiş; ventral visuospatial bölge içinde, erkekler sağ lingual ve sağ parahippocampal gyrus'da kadınlardan daha fazla aktivasyon göstermiştir.

Bluhm ve ark. (2008) hem ilgi alanına dayalı analiz hem de bağımsız bileşen analizi ile 17-58 yaş arası 40 katılımcıda (23 kadın, 17 erkek) varsayılan mod ağındaki (DMN) cinsiyet etkilerini incelemiştir. Posterior singulat korteks (PCC), precuneus ve bilateral medial prefrontal korteks (MPFC) olan bir kadında daha güçlü FC bildirmişlerdir [75].

Biswal ve ark. (2010) 35 uluslararası merkezde bağımsız olarak toplanan 1.414 gönüllü bireyin verilerinin hem bağımsız bileşen analizi hem de tohum bazlı fonksiyonel bağlantı analizi kullanarak cinsiyetin dd-fMRG ölçümleri üzerindeki tutarlı etkilerinin kanıtını bulmuşlardır [76]. Çalışmalarında, kadınların arka singulat korteks, medial prefrontal korteks ve inferior parietal lobda anlamlı derecede daha yüksek bağlantı gösterdiği, ancak dorsal anterior singulat korteks, insula, superior temporal gyrus, superior marjinal gyrus ve oksipital bölgelerde daha zayıf bağlantı gösterdiği bildirilmiştir.

Weissman - Fogel ve ark. (2010), ECN, SN ve DMN'de ICA ile cinsiyet farklılıklarının olup olmadığını araştırdı. 49 sağlıklı birey (26 kadın, 23 erkek) ile yaptıkları çalışmanın sonucunda ECN, SN veya DMN içindeki beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantısında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır [77].

Zuo ve ark. (2010), 7-85 yaş aralığında 214 sağlıklı bireyde homotopik dinlenme durumu fonksiyonel bağlanabilirlikteki cinsiyete ve yaşa bağlı değişiklikleri araştırdıkları çalışmada fonksiyonel homotopinin gelişimsel yörüngesindeki cinsiyete bağlı farklılıklarını, dorsolateral prefrontal korteks ve amigdala içinde tespit etmişlerdir. Kadınlar erkeklere göre posterior singulat korteks, medial prefrontal korteks, superior frontal korteks ve orta frontal korteks içinde daha güçlü homotopik dinlenme durumu fonksiyonel bağlanabilirlik sergilediğini belirtmişlerdir. Bunun aksine erkeler beyincikte, parahippocampal girusta ve fusiform

girusta kadınlara göre daha güçlü homotopik dinlenim durumu fonksiyonel bağlanabilirlik sergilediğini belirtmişlerdir [78].

Allen ve arkadaşlarını (2011) 12-71 yaş aralığında 603 sağlıklı ergen ve yetişkinde bağımsız bileşen analizi ile cinsiyetin RNS üzerindeki etkisini belirleyen çalışmada, kadınlarda daha güçlü bir ağ içi bağlantı ve erkeklerde daha fazla ağlar arası bağlantı olduğu bulunmuştur [79].

Tian ve ark (2011) beyin fonksiyonel ağlarının topolojik organizasyonundaki yarımkürelerdeki cinsiyete bağlı farklılıkları araştırmak için rs-fMRG kullanarak 86 yetişkinde (38 erkek ve 48 kadın) graf metodu kullanmışlardır. Çalışmalarının sonucunda erkeklerin ve kadınların ağ yerel verimliliklerinde oldukça farklı asimetrik paternleri olduğunu gözlemlemişlerdir. Kadınlarla karşılaştırıldığında, erkeklerin sağ hemisferik ağda daha yüksek bir normalleştirilmiş kümeleme katsayısına sahip olduğunu ve sol hemisferik ağda daha düşük bir kümeleme katsayısına sahip olduğunu bulmuşlardır [80].

Wang ve ark. (2012), 18-26 yaş aralığındaki 70 erkek 70 kadından oluşan çalışma grubu ile beyindeki cinsiyet farklılıklarını yapısal ve fonksiyonel olarak çok değişkenli model analizi kullanarak araştırmışlardır. Çalışmada dinlenme durumu beyin fonksiyonunu haritalamak için lokal fonksiyonel bağlantı ölçümü, bölgesel homojenlik kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda gri madde yoğunluğundaki cinsiyet farklılıklarının beyinde, özellikle oksipital lobda ve serebellumda yaygın olarak dağıldığını ortaya koymuşlardır. Erkeklerin öncelikle sağ yarımkürelerinde daha yüksek ReHo gösterdiği ve kadınların sol yarımkürelerinde daha fazla ReHo gösterme eğiliminde olduğu bulunmuştur. Ek olarak fonksiyonel cinsiyet farklılıkları olan beyin bölgelerinin yaklaşık %50'sinin sağ frontal girusuyla gri madde yoğunluğu ve ReHo arasında anlamlı pozitif korelasyonlar sergilediğini gözlemlemişlerdir [81].

Wu ve ark. (2013) 6-18 yaş arası 51 sağlıklı çocuğun fonksiyonel beyin ağları graf metodu kullanılarak cinsiyet farklılıkları incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda tüm ağların küresel düzeyde, erkeklerde kızlara kıyasla küresel verimliliğin önemli ölçüde daha yüksek değerlerini bulmuşlardır. Ayrıca bölgesel düğüm özelliklerinde cinsiyetle ilgili önemli farklılıkların, başta varsayılan mod, dil ve görme sistemleri ile ilgili olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde olduğunu bulmuşlardır [82].

Filippi ve diğ. (2013) RSN'lerde 20-29 yaşları arasında 400 sağlıklı denekte (48 erkek, 56 kadın) cinsiyete bağlı farklılıkları değerlendirmek için ICA ve istatistiksel parametrik haritalama kullanmışlardır. Sonuç olarak, çalışmaları dinlenim durumu FC'deki duysal (yani, sensorimotor, görsel ve işitsel ağ) ve bilişsel (yani, DMN, Yönetici kontrol ağı, salince ağı, dikkat ve Çalışan bellek ağı) cinsiyetler arasındaki farkları gözlemlemişlerdir [83].

Xu ve ark. (2015), bölgesel homojenlik (ReHo) yaklaşımını, genç yetişkin sağlıklı gönüllülerde istirahat durum ağlarındaki spontan beyin aktivitesinin cinsiyet farklılıklarını araştırmak için kullanmışlardır. 56 kadın 56 erkek ile yapmış oldukları çalışmada erkeklerde sol precuneusta belirgin derecede daha yüksek ReHo, kadınlarda sağ orta singulat girus, sağ fusiform girus, sol inferior parietal lobül, sol precentral girus, sol supramarjinal girus ve sol postcentral girusta anlamlı olarak daha yüksek ReHo bulmuşlardır. Ayrıca çalışmalarında primer görsel ağ ve sol dikkat ağı, DMN, sensorimotor ağ, yürütücü ağ ve dorsal medial prefrontal kortekste istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılıkları bulmuşlardır [84].

Padullés ve ark. (2016), 7-18 yaş arası 113 denekte (55 erkek 58 kız) bağımsız bileşen analizi ile beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantının çocukluk ve ergenlik döneminde değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmalarında varsayılan mod ağı, yürütücü kontrol ağı, dikkat çekerlilik ağı, bazal gangliyonlar, dil ve görsel uzamsal ağlar değerlendirilmiştir. Ergen gruplarında, erkeklerin precuneus içinde, görsel-uzamsal ağ içinde kızlara göre daha fazla bağlanabilirlik gösterdiğini bulmuşlardır. dd-fMRG'deki cinsiyete bağlı farklılıklarla ilgili bulgularını çocukluk ve ergenlik döneminde kız ve erkeklerde meydana gelen farklı gelişim süreçlerinin bir tezahürü olarak yorumlamışlardır [85].

Zhang ve ark. (2018) dd-fMRG fonksiyonel bağlanabilirliğinin cinsiyeti tahmin etmek ve cinsiyeti en çok tahmin eden FC özelliklerini tanımlamak için kullanılıp kullanılamayacağını test etmek için büyük bir veri seti kullanmışlardır. Human Connectome Project'in 820 sağlıklı kişiden (22-37 yaş 366 erkek ve 454 kadın) elde edilen dd-fMRG verilerini kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda, varsayılan mod, fronto-parietal ve sensorimotor ağlardaki FC özelliklerinin cinsiyet tahminine en fazla katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. En küçük kareler regresyon modellemesi

uygulanarak, çok aşamalı dd-fMRG kullanıldığında %87 cinsiyet tahmini doğruluğu elde edilmiştir [86].

Jamadar ve ark. (2019) dinlenme durumu ağlarında işlevsel bağlantıdaki yaşa bağlı cinsiyet farklılıklarını varsayılan mod ağı, dorsal dikkat ağı ve belirginlik ağına incelemişlerdir. Çalışmalarına 70-88 yaş aralığında 553 kişi (293 erkek, 260 kadın) dahil edilmiştir. Literatüre göre özellikle varsayılan mod ağına cinsiyetler arasında farklılık göstereceğini varsaymışlardır. Çalışmalarında DMN ve SN'de cinsiyetler arası farklılık bulmuşlardır. Cinsiyetin en büyük etkisini literatürle uyumlu olarak DMN'de bulmuşlardır. SN'de erkekler kadınlardan daha fazla bağlantı göstermiştir. Fakat DAN cinsiyetin anlamlı bir etkisini bulamamışlardır [87].

Weis ve ark. (2020), dinlenme durumu beyin bağlantısına göre cinsiyet sınıflandırması yapmışlardır. Cinsiyetin sınıflandırılmasının tüm beyin boyunca yüksek doğruluklarla mümkün olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Cinsiyet sınıflandırma doğruluğunun en yüksek olduğu beyin bölgeleri singulat korteks boyunca, medial ve lateral frontal korteks, temporoparietal bölgeler, insula ve prekuneusta yer aldığını belirtmişlerdir [88].

## 2. BÖLÜM

### YÖNTEM VE MATERYAL

#### 2.1. Katılımcılar

Tez çalışmasında 7-18 yaş aralığında ve 19-41 yaş aralığında cinsiyet farklılıklarının değerlendirilmesi için halka açık olarak paylaşılan NYU ADHD200 veri setinden ([http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/)) [89] ve 1000 Functional Connectomes Project kapsamındaki Newyork\_a veri setinden ([http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/fcpClassic/FcpTable.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/fcpClassic/FcpTable.html)) [76] sağlanmıştır.

NYU ADHD200 veri setinden, bu çalışma için 7-18 yaş aralığında 68 sağlıklı birey (34 kadın, 34 erkek) seçilmiştir. Bu yaş aralığında kadın grubun ortalama yaşı ( $12.3271 \pm 3.1380$ ) ve erkek grubun ortalama yaşı ( $11.8766 \pm 2.9697$ ) şeklindedir. Tüm katılımcılar sağ elini kullanan kişilerden seçilmiştir. Kafa hareketleri translasyon parametrelerinde 1mm'den, rotasyon parametrelerinde 0.2 mm'den büyük olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Newyork\_a veri setinden ise 19-41 yaş aralığında 50 sağlıklı birey (25 kadın, 25 erkek) dahil edilmiştir. Bu yaş aralığında kadın grubun ortalama yaşı ( $26,692 \pm 4,5992$ ) ve erkek grubun ortalama yaşı ( $27,275 \pm 5,6864$ ) şeklindedir. Tüm katılımcılar sağ elini kullanan kişilerden seçilmiştir. Yine kafa hareketleri translasyon parametrelerinde 1mm'den, rotasyon parametrelerinde 0.2 mm'den büyük olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 2.2. MRG Çekimi

7-18 yaş arası grubumuzun MRG verisi, araştırma amaçlı kullanılan NYU'da bulunan Siemens Allegra 3T ile çekilmiştir. Katılımcılardan sözlü olarak rahatlamaları, aktif bir

şey düşünmemeleri ve uyanık kalmaları istenmiştir. 6 dakika 38 saniye süren dd-fMRG verileri ekoplanar (EPI) kullanılarak 39 kesit ve 197 volüm olarak gerçekleştirilmiştir (TR = 2000 ms; TE = 25 ms; flip açısı= 90, matris=  $64 \times 64$ ; FOV (field of view) = 192 mm; acquisition voxel size =  $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ ). Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı anatomik verilerimiz için tarama parametrelerimiz: MPRAGE, TR = 2500 ms; TE = 4.35 ms; TI = 900 ms; Flip açısı = 8; 176 slices; FOV = 256 mm şeklindedir.

19-41 yaş arası grubumuzda her bir deneğin fonksiyonel görüntüleri 197 volümden ve her volüm 39 kesitten oluşmaktadır (TR=2000ms). dd-fMRG çekimlerinde ise katılımcılara gözlerini açık şekilde dinlenme durumunda kalmaları söylenmiştir.

### 2.3. Ön İşleme Aşamaları

MRG çekimi bittikten sonra ham dinlenme durumu fMRG verileri, nöral ve nöral olmayan sinyallerin bir karışımını içerir. Alakasız artefaktlar veya gürültü sinyalleri, solunum, kardiyak nabız ve hareket gibi değişkenlerden kaynaklanır. Genellikle beyin üzerindeki etkileri geçici olarak olduğu için, bu karışıklıklar beyin bölgeleri arasında sahte korelasyonlar ortaya çıkarabilir ve bu da fonksiyonel bağlantının olduğundan daha fazla görünmesine yol açar. Ön işlemenin amacı daha sonraki istatistiksel analizlerin hassasiyetini en üst düzeye çıkarmak, bazı durumlarda istatistiksel geçerliliği artırmak için verilerdeki çeşitli türdeki artefaktları kaldırmak ve katılımcılar arasında standardizasyonu sağlamaktır.

Ön işleme aşamaları CONN programı aracılığıyla MATLAB tabanlı İstatistiksel Parametrik Haritalama yazılımı (SPM8; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/)) ile yapılmış olup sırasıyla aşağıdaki basamakları içermektedir.

- Başlangıçta MR sinyallerinin dengesini ve deneklerin koşullara adaptasyonunu gösteren faktörler göz önüne alınarak ilk 5 volüm çıkarılmıştır. DICOM standardıyla kaydedilen veriler NIFTI formatına dönüştürülmüştür.
- Dilim zamanlaması düzeltmesi (Slice-timing)
- Yeniden hizalama (Realignment)
- İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration)
- Normalizasyon (Normalization)
- Uzaysal yumuşatma (Smoothing)

### 2.3.1. Dilim Zamanlaması Düzeltmesi

Neredeyse tüm fMRG veri kümelerinde, tekrarlanan 2 boyutlu görüntüleme yöntemleri kullanılarak veriler dilimler halinde toplanır. 2 boyutlu çekimin kullanılması, görüntünün farklı bölümlerindeki verilerin sistematik olarak farklı zamanlarda elde edildiği anlamına gelir. Elde edilme süresindeki bu farklılıklar fMRG verilerinin analizi için problem oluşturur. Kesitler arasındaki zaman farkının ortadan kaldırılması için Henson ve ark. tarafından dilim zamanlaması düzeltmesi geliştirilmiştir [90]. Bu adımın amacı, her bir BOLD veri diliminin elde edildiği zamandaki küçük farkı düzeltmektir (yani, bazı dilimler TR'nin başlangıcında elde edilirken, diğerleri daha sonra elde edilir). Buradaki yaklaşım, bir referans dilimi seçip referans diliminin zamanlamasıyla eşleşmesi için diğer tüm dilimlerdeki verileri enterpole etmektir. Görüntü enterpolasyonunun kullanılması nedeniyle bir görüntüdeki artefaktların zaman serisi boyunca yayılabilmesi dilim zamanlaması düzeltmesinin dezavantajıdır.

### 2.3.2. Yeniden Hizalama

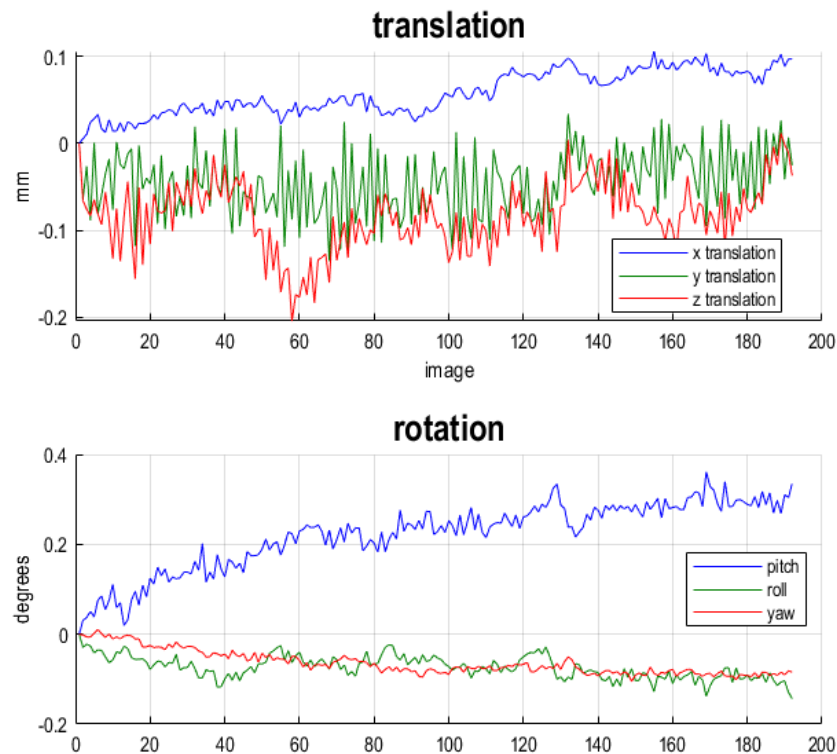
Çekim sırasında katılımcıların kafa hareketleri fMRG analizinde ciddi bir problem oluşturmaktadır. En sabit duran deneklerde bile yutkunma vb. sebeplerle kafa hareketleri meydana gelir. Şekil 2.1'de görüldüğü gibi çekim sırasında baş hareketlerini önlemek için aparatlar kullanılır. Fakat tarayıcıda katılımcıların kafa hareketlerinin tamamı kaldırılamaz.



Şekil 2.1. Baş Hareketlerini Önlemek İçin Kullanılan Aparat [91]

İşlevsel verideki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve kayıt sırasındaki olası hareketleri minimize etmek için Friston ve ark. (1996) sunmuş olduğu matematiksel yöntemler ile yeniden hizalama işlemi yapılmıştır [92].

Burada amaç, kafa hareketi nedeniyle oluşan bir fMRG zaman serisindeki görüntüleri tek bir referans görüntüye yeniden hizalayarak arasındaki yanlış hizalamayı azaltmaktır. İlk olarak hareket, her görüntü ile referans arasında referans görüntüye en iyi uyum sağlayan 3 öteleme (yani tüm görüntüyü x, y ve z eksenleri boyunca hareket ettirme) ve 3 dönme (tüm görüntüyü x-y, x-z ve y-z düzlemleri boyunca döndürerek) parametreleri (6 rigid-body transformation) tahmin edilmektedir. Daha sonra her görüntü için elde edilen parametreler, görüntünün referans görüntü ile en iyi eşleşen kopyalanmış bir versiyonunu oluşturmak için kullanılır. Yani fMRG zaman serisindeki her görüntü, bir görüntü kayıt yöntemi kullanılarak ortak bir referans taramaya hizalanır ve görüntüler orijinal verilerin yeniden hizalanmış versiyonlarını oluşturmak için tekrar kopyalanır. Bu işlem sonucunda amacımız, işlevsel görüntü birimlerinin serisini aynı alana en iyi eşleştiren 6 parametre uzaysal transformasyon dönüşümlerini belirlemektir. Örnek olması için bir katılımcımıza ait yeniden hizalama sonucu parametre büyüklükleri Şekil 2.1 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Bir Katılımcının Yeniden Hizalama Çıktısı

Yeniden hizalama işlemi sonucunda tüm taramaların ortalaması alınır ve bu ortalama görüntü işlevsel-yapısal bağdaştırma işleminde kullanılır [92]. Bu işlem sonrası yanlış aktivasyonlar minimuma indirilmiş ve bulgularımızın güvenilirliği artırılmıştır.

### 2.3.3. Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleri Bağdaştırma

Fonksiyonel görüntülerin konum bilgisi anatomik görüntü ile kıyasladığımızda net değildir. Beyindeki aktivasyonların hangi beyin bölgelerinde olduğu anatomik görüntü üzerinden gösterilmek istendiğinde sorunlara yol açar. Uzaysal olarak fMRG haritalama sonuçlarını daha doğru elde edebilmek için fonksiyonel görüntüler yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı anatomik görüntülere bağdaştırılmalıdır. Yani fonksiyonel bilgi anatomik uzaya haritalanmaktadır. Bu işlem de anatomik verilerin önce fonksiyonel verilerin uzamsal çözünürlüğüne yeniden örneklendirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Böylece fMRG verilerinin normalizasyon aşamasına hazırlanması sağlanmaktadır.

### 2.3.4. Uzaysal Normalizasyon

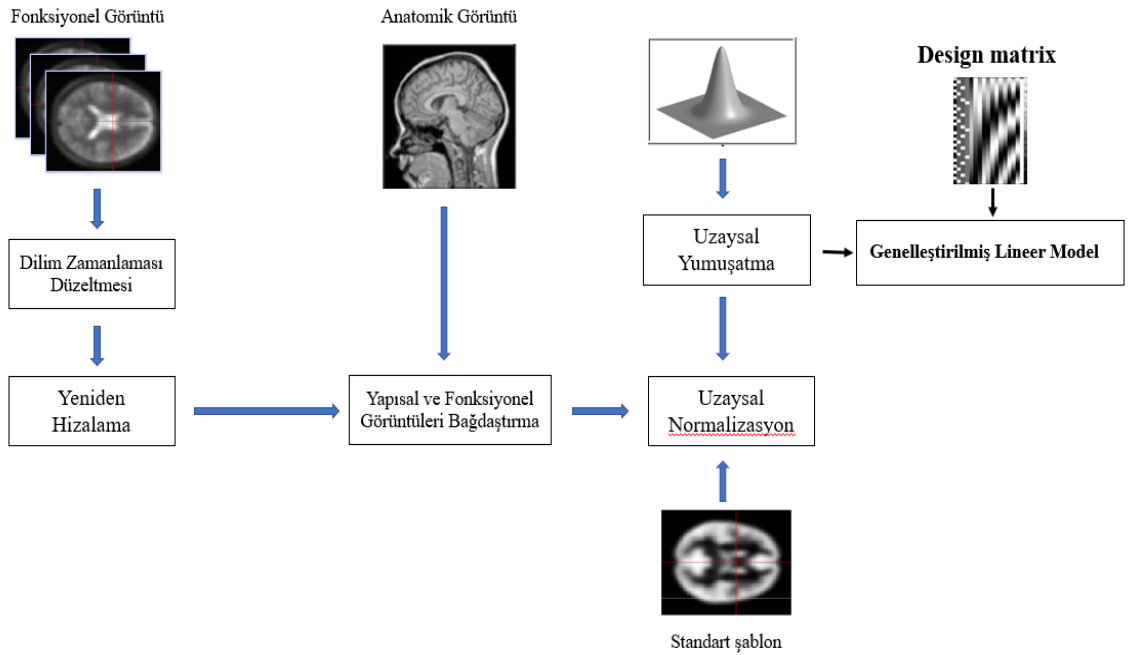
Herkesin beyni biçim ve yapısal olarak birbirinden farklıdır. fMRG verilerinin grup analizlerinde denekler arasında fonksiyonel aktivasyonun uzaysal konumlarının karşılaştırmasını yapabilmek için beyin görüntülerinin aynı boyut büyüklüklerinde ve aynı koordinat düzlem sınırları içerisinde yer alması gerekmektedir. Normalizasyon işleminde kullanılmak üzere Talairach, MNI ve Tournoux gibi standart şablonlar kullanılmaktadır [93]. MRG kaydı alınan her bir kişinin beyin görüntüleri taraması SPM’de desteklenen MNI (Montreal Neurological Institute) şablonuna göre uyarlanmıştır. Standart SPM normalizasyon fonksiyonu normalize edilecek görüntü ile birden çok görüntünün lineer kombinasyonu arasındaki yoğunluk farklarının karelerinin toplamını en aza indirgeyerek taramalar arasındaki farkları minimuma indirmektedir. Uzaysal normalizasyon, fMRG çalışmalarında bireyler arasında ortalama bir görüntü üzerinden değerlendirme yapmak için kullanılmaktadır. Beyin bölgeleri bireyler arasında düzgün bir şekilde sıralanmazsa yanlış aktivasyonlar ortaya çıkar.

### 2.3.5. Uzaysal Yumuşatma

İstatistiksel analizden önce ön işleme adımının son basamağı olarak fonksiyonel görüntüler uzaysal olarak yumuşatılır. Buradaki amaç her vokselin yoğunluğunun komşu voksellerin ortalaması ile değiştirilmesi ve böylece kişiler arasındaki uyumsuzluğun azaltılmasıdır. fMRG verilerini mümkün olan en iyi çözünürlükle elde etmek için uğraştıktan sonra burada görüntüleri bulanıklaştırmamızın sebebi yüksek frekanslı bilgileri atmak istememizdir. Bu işlem frekans düzleminde, yüksek frekans

sinyallerini atmak için bir alçak geçiren filtre kullanımına karşılık gelmektedir [94]. Yani yüksek frekanslı bilgileri kaldıran görüntüye bir gaussian filtre uygulanmasını içerir. Araştırmacıların fMRG verilerine yumuşatma uygulamayı seçmelerinin sebebi yüksek frekans bilgilerini kaldırarak daha büyük uzamsal ölçeklere sahip sinyaller için sinyal / gürültü oranını (SNR) ve t testi gibi birçok tipik istatistiksel testin gücünü artırabilmeyi sağlar.

Bu tezde yumuşatma işlemi, yarı yükseklikteki tam genişliği (FWHM) 6 mm olan Gaussian filtre çekirdek ile yapılmıştır. FWHM ne kadar geniş olursa, düzleştirme o kadar fazla olacağı için Poldrack ve ark. istatistiksel analiz geçerliliğini sağlamak için yumuşatma basamağı uygulanacaksa voksel boyutlarının iki katı olan bir FWHM uygun olduğunu belirtmişlerdir [95].



Şekil 2.3. Ön İşleme Aşamalarının Şematik Gösterimi

## 2.4. Birinci Seviye Analiz

Ön işleme adımlarının ardından görüntüler analiz edilmeye hazır duruma gelir. Birinci seviye analizlerimiz ön işleme tamamlanan fMRG verilerini kullanarak MATLAB tabanlı CONN Toolbox kullanılarak gerçekleştirilmiştir (CONN; <https://web.conn-toolbox.org/>). CONN Toolbox kullanılacak birinci seviye modelin türünü seçmeye olanak sağlamaktadır. Bu tezde kullanılan birinci seviye analiz türü ALFF, fALFF ve

tohum-voksel yöntemleridir. Bu yöntemler çok sayıda çalışmada kullanılan oldukça popüler yöntemlerdir. Birinci seviye analiz her katılımcı için tek tek uygulanır ve böylece görüntülerin istatistiksel testler için istenilen duruma getirilmesi sağlanmış olur. Birinci seviye modeller, daha sonra ikinci seviye analiz için ham veri olarak kullanılabilecek uygun özet verileri üretmek için kullanılabilir.

#### 2.4.1. Genelleştirilmiş Lineer Model

fMRG verilerimizde istatistiksel parametrik haritalama yapmak için genelleştirilmiş lineer model (ing: General Linear Model, GLM) analizi kullanılmıştır. GLM yaklaşımı, fMRG zaman akışı ile bir referans model arasında doğrusal korelasyonlar arayarak ilişkili beyin alanlarını ortaya çıkarmak için kullanılır. GLM bir örnek t testi, iki örnek t testi, eşleştirilmiş t testi, ANOVA ve ANCOVA dahil olmak üzere birçok farklı türde analiz yapılabilirdiği için güçlü bir araçtır. GLM, tek bir sürekli bağımlı değişkenini, bir veya daha fazla sürekli veya kategorik bağımsız değişken veya öngörü ile ilişkilendirir [95]. Bu yöntem Friston ve ark. tarafından nörogörüntüleme çalışmalarına girmesi sayesinde yorumlanabilirliği, olayla ilişkili verileri kolayca ve hızlı analiz edilebilmesi sayesinde farklı alanlardaki psikofizyolojik etkileşimlerin incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [96].

GLM açıklayıcı değişkenlerin ( $X$ ) doğrusal bir kombinasyonu artı bir hata terimi ( $\epsilon$ ) olarak  $Y$  cevap değişkenini açıklar.  $X$  değerleri bağımsız değişken olarak belirlenir ve  $X$  matrisi tasarım matrisi olarak adlandırılır.  $Y$  değerleri ise zaman serisi şeklinde ölçülen sinyal değerleridir (BOLD zaman serisi). GLM denklemi:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_{1,t} + \beta_2 X_{2,t} + \epsilon_t, \quad t=1,2,\dots,n$$

şeklindedir. Burada  $\beta$  açıklayıcı değişkenlerin her birine karşılık gelen ve lineer kombinasyonda katkıda bulunan parametrelerdir. Genel doğrusal model hataların ( $\epsilon$ ) bağımsız olduğunu ve normal olarak aynı şekilde dağıldığını varsayar.

GLM analizi,  $\beta$  katsayılarının en küçük kareler yöntemi ile hesaplanmasında kullanılır ve her vokseldeki verilere ayrı ayrı uygulanır. Eğer belirli bir beyin bölgesindeki aktivite belirli bir deneysel koşulla ilişkili ise  $\beta$  katsayısının değeri yüksek,  $\epsilon$  değeri

düşük olacaktır. Deney koşuluyla ilişkili aktivitenin belirginliğini ifade eden kontrast değerleri  $\beta$  ve  $\varepsilon$  kullanılarak hesaplanır.

#### 2.4.2. Filtreleme

Ön işleme sonrasında spontan osilasyonlu dinlenme frekansı olan 0.01-0.1Hz aralığındaki işaretleri değerlendirmek için CONN araç kutusunda genelleştirilmiş lineer model ile 0.01-0.1Hz band geçiren filtre uygulanmıştır. Bu işlem sinyalizimde istenmeyen gürültü oluşturabilecek yüksek ve düşük frekansların kaldırılmasını ve bir sonraki basamak için verilerin optimize edilmesini sağlar. Yani fonksiyonel bağlantısallık analizinin geçerliliği ve sağlamlığı artırılmaktadır.

#### 2.4.3. Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi

Fonksiyonel bağlanabilirlik, beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel ilişkilerin ölçülmesine olanak tanır. Buradaki mantık, birbiriyle etkileşen beyin bölgelerinin BOLD salınımları arasındaki zamansal uyuma dayanmaktadır. Zaman serileri arasındaki bu uyumun belirlenmesinde tohum tabanlı korelasyon analizi (seed-based correlation analysis-SCA) ve bağımsız bileşen analizi gibi farklı yaklaşımlara başvurulmuştur.

Tohum tabanlı analiz, Biswal ve ark. tarafından RSN'leri tanımlamak için benimsenen ilk yöntemdir [76]. SCA hâlâ BOLD sinyallerinin beyin bölgeleri arasında değişimini araştırmak için en yaygın yöntemlerden biridir. Fonksiyonel verilerin ön işlemeden sonra uzaysal olarak bir tohum bölgesi (ROI) tanımlanır, oluşturduğu voksellerin BOLD sinyalleri çıkarılır ve ortalaması alınır. Zaman serileri daha sonra ya beyin regresyonunun kalan voksellerinin zaman serisiyle ya doğrusal regresyon ya da Pearson korelasyonu yapılarak ilişkilendirilir. Böylece, BOLD sinyalleri tohum bölgesinin BOLD sinyali ile uyumlu olan vokselleri veya beynin bölgelerini gösteren fonksiyonel bir bağlantı haritası oluşturulur. Yani, SCA bir tohum bölgesinin (anatomik ilgi alanının) tüm beyindeki voksellerle doğrusal korelasyonunu hesaplayan ve böylece tohum bazlı FC haritası (korelasyon t değerleri veya z istatistikleri) veren model tabanlı yöntemdir [95]. Tohum bölgelerine işlevsel olarak bağlı olan tüm vokseller veya bölgeler, aynı fonksiyonel sisteme aittir. Her bir denek için ayrı ayrı hesaplanan tohum bazlı FC haritaları grup seviyesi analizleri için hazır hale gelir.

SCA'nın kritik yönlerinden biri tohum bölgesi seçimidir. Kullanıcı tohumun yerini önceden bilmek zorundadır. Önceden bilgi olarak tohum, işlevsel modellerini doğru bir şekilde temsil ettiğinde bir avantajdır. Tohum bölgelerinin önceden tanımlanmasının yararı, beynin çok lokalize bölümlerinin fonksiyonel bağlantısının araştırılmasına izin vermesidir. Tohumlar genellikle önceki literatürde bildirilen veya meta-çalışmalar yoluyla ortaya konan pik aktivasyonların MNI (Montreal Nöroloji Enstitüsü) koordinatlarına dayanarak tanımlanır.

#### 2.4.4. ALFF ve fALFF

ALFF bölgesel sinirsel aktivite ile orantılıdır. Tanımlanmış bir düşük frekans aralığında voksel büyüklüğünü hesaplayarak bölgesel spontan beyin aktivitesinin yoğunluğunu yansıtan bir yöntemdir. Yani, BOLD sinyalinin toplam gücünü 0.01-0.1 Hz frekans aralığında ölçer [97]. Zou ve ark., ALFF'nin fizyolojik gürültüye duyarlılığını azaltmak için kesirli ALFF (fALFF) yaklaşımı önermişlerdir. fALFF, düşük frekans aralığındaki (0.01-0.1 Hz) gücü, tüm algılanabilir frekans aralığındaki toplam güce bölen ve düşük frekanslı salınımların göreceli katkısını temsil eden bir ölçüdür [98]. fALFF, güç frekans dağılımını veren zaman serilerinin fourier dönüşümü ile elde edilir. Daha sonra, ilgilenilen frekans penceresinin gücü hesaplanır ve toplam frekans bandının gücü ile bölünür. Ortaya çıkan ölçüm, sinyalin tüm frekans spektrumuna kıyasla daha düşük frekanslardan oluşur. Her iki yöntemde sadece bölgesel beyin aktivitesini yansıtır.

ALFF ve fraksiyonel-ALFF yöntemlerinin avantajı, altta yatan herhangi bir hipotez olmaksızın analizin sadeliğinde yatmaktadır. Hem ALFF hem de fraksiyonel-ALFF oldukça yüksek zamansal kararlılık [99] ve uzun süreli test tekrar güvenilirliği gösterir [100]. Kesirli-ALFF'nin gri maddeye daha spesifik olduğu bildirilmektedir; bununla birlikte, test tekrar güvenilirliği biraz daha düşüktür. Bu nedenle, her iki ölçüm de bireyler arasındaki güvenilirliği en üst düzeye çıkarmak için birlikte rapor edilir.

#### 2.5. İkinci Seviye Analizler

Bir nörogörüntüleme veri setinde aktif vokselleri tanımlamak için yaygın bir yaklaşım, voksel yönlü hipotez testleri yapmak ve sonuçta ortaya çıkan test istatistiklerinin görüntüsünü eşleştirmektir [101].

Birinci seviye analizden sonra elimizde bir istatistik haritamız vardır (T veya Z). Bu harita, t-değerleri önemliliği için belirli bir istatistiksel eşiği aşan renk kodlu vokseller daha sonra yapılan belirli karşılaştırmaya göre aktif olarak sınıflandırılır. Bir sonraki adım, beynin hangi bölümlerinin aktive edildiğine, belirli bir anlamlılık düzeyinde karar vermek için bunu eşiklemektir. Eşik seçimi ise temel bir sorundur. İkinci seviye analiz her bir deneğin tohum-voksel bağlantısallık haritaları ayrı ayrı modellendikten sonra birden fazla katılımcıdan elde edilen sonuçların birleştirildiği ve istatistiksel analiz işlemlerinin yapıldığı bölümdür. Bu bölümde amaç grup sonuçlarını karşılaştırmak ve istatistiksel anlamlılığı test etmektir.

Eşikleme yapmak için birçok test bulunmaktadır. T test analizinde p değerinin eşiği istatistiksel gücünü ifade eden eşik değeridir (örneğin, 0.05 anlamlılık düzeyine sahip tek taraflı bir t testi için, eşik 1.645'tir). Beyinde çok fazla sayıda voksel vardır. Örneğin, 20 000 voksel  $p < 0.01$  anlamında test edilirse, 200 vokselin yanlış sonuç olarak aktive olması beklenir. Bu çoklu karşılaştırma sorunu, bu eşikleme yöntemi ile bildirilen tüm aktivasyonları kabul etmenin geçerli olmadığı anlamına gelir. Yanlış pozitiflerin sayısını azaltmak için bir düzeltme gereklidir. Yanlış pozitiflerin sayısının kontrolüne yönelik çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır. En yaygın kullanılan düzeltme yaklaşımları aile bazlı hata düzeltme (Family wise error rate-FWE) ve yanlış keşif oran (False discovery rate-FDR) düzeltmesidir [102].

Yanlış pozitif hatanın birden fazla test için en yaygın ölçüsü FWE'dir. Test ailesinin tümüne eşik olabilmesi için bir p değeri ayarlayarak test ailesi boyunca düzeltme yaklaşımı FWE düzeltmesi olarak tanımlanmaktadır. Aile bazlı hata düzeltme yönteminde bir eşik belirlenir. Çalışmalarımızın geçerli bir  $\alpha_{FWE} = 0.05$  eşiği ile eşleştirmeden sonra, %5'inde bir veya daha fazla yanlış pozitifin olmasını ve diğer %95'inde yanlış pozitif olmamasını beklediğimiz bir eşik belirleriz. Belirli bir voksel için düzeltilmiş FWE p-değerine veya sadece vokselin saptanmasına izin veren en küçük  $\alpha_{FWE}$  olan düzeltilmiş p-değerine başvurabiliriz [95].

fMRG verileri için geçerli düzeltilmiş P değerleri sağlayabilen çeşitli prosedürler mevcuttur. Bunlar;

- Bonferroni düzeltmesi
- Rasgele alan teorisi (Random Field Theory)

- Parametrik simülasyonlar (Monte Carlo Küme Simülasyonu)
- Parametrik olmayan yaklaşımlar

FDR, çoklu hipotezleri test ederken çoklu karşılaştırmaları düzeltmek için bir yöntemdir. FDR, izin verilen yanlış pozitiflerin düzeylerine karşılık gelen veriler için eşikler sağlayarak beklenen yanlış pozitiflerin oranını açıklar. Yani reddedilen tüm testler arasındaki yanlış pozitiflerin oranını kontrol eder. FDR anlamlı voksellerin bir haritası göz önüne alındığında, tek bir vokselle işaret edilemez ve anlamlı olduğu sonucuna varılamaz. Sadece, mevcut voksellerin ortalama olarak en fazla %5'inin (veya kullanılan FDR seviyesinin) yanlış pozitifler olduğu iddia edilebilir. FDR kontrol prosedürü, sinyal ne kadar büyük olursa eşik değeri o kadar düşük olur. Tüm sıfır hipotezleri doğruysa, FDR, FWE'ye eşdeğer olacaktır [30].

### **3. BÖLÜM**

#### **BULGULAR**

Bu tez çalışmasında 7-18 ve 19-41 yaş olarak ayrılan sağlıklı katılımcılara ait fMRG verileri kadın ve erkek olarak iki gruba ayrılmış ve oluşturulan gruplara tohum temelli analizler yapılarak fonksiyonel bağlantısallık incelenmiştir. Elde edilen bulgular 7-18 yaş arası kadın ve erkek, 19-41 yaş arası kadın ve erkek sonuçları olmak üzere iki ana grupta verilecektir. Çalışmamız da CONN araç kutusu kullanılarak tohum-voksel korelasyon analizi DMN, SMN, VN, SN, DAN, FPN, LN ve CN olmak üzere 8 ağda incelenmiştir. Aşağıda verilecek tüm sonuçlar kadın ve erkek grupların fonksiyonel bağlantı analizi sonuçlarında her anlamlı RSN için kadın>erkek durumunda yapılan iki örnek t-testinin pozitif ve negatif korelasyon sonuçlarını göstermektedir.

Dinlenim durumu aktivasyonları, küme oluşturma eşiği  $p < 0,05$  ve küme seviyesinde FDR düzeltilmiş  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren aktivasyon bulguları rapor edilmiştir.

### 3.1. 7-18 Yaş Grubu Sonuçları

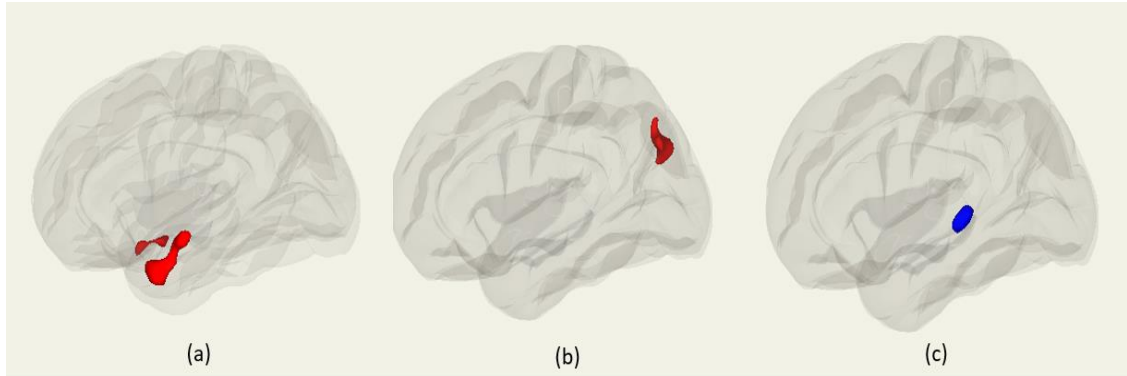
#### 3.1.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 3.1. 7-18 yaş arası tohum-voksel korelasyon analizi sonuçları(kadın> erkek: kırmızı dolgu, erkek> kadın: mavi dolgu). İlişkili bölgelerin voksel boyutu parantez içinde verilmiştir.

| AĞ          | Tohum bölgesi | Kümeler (x,y,z)            | Boyut      | p-FWE                | p-FDR                | İlişkili bölgeler (voksel)*                                                                      |
|-------------|---------------|----------------------------|------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D<br>M<br>N | MPFC          | -54 +08 -26<br>+52 +10 -26 | 417<br>151 | 0.000133<br>0.045132 | 0.000179<br>0.031005 | aMTG l (155), TP l (154),<br>TP r (75), aMTG r (75)                                              |
|             | LP (L)        | +32 -74 +24                | 305        | 0.001538             | 0.002721             | sLOC r (249), Cuneal r (18)                                                                      |
|             | LP (L)        | -62 -34 +00                | 163        | 0.037448             | 0.049072             | pMTG l (108), pSTG l (51)                                                                        |
| S<br>M<br>N | Lateral(L)    | -10 -10 +60                | 296        | 0.002037             | 0.003447             | SMA L (143), SMA r (75)                                                                          |
|             | Lateral(R)    | -10 -10 +62<br>-36 +02 +22 | 259<br>171 | 0.004755<br>0.034343 | 0.006859<br>0.025146 | SMA L (119), SMA r (58), PreCG<br>l (15)                                                         |
|             | Occipital     | +16 +08 -10                | 161        | 0.034681             | 0.049144             | SubCalC (45), Putamen r (39),<br>Caudate r (21)                                                  |
| S<br>N      | ACC           | +48 -18 +26                | 190        | 0.018938             | 0.036636             | PostCG r (35), CO r (9)                                                                          |
|             | RPFC (L)      | -18 +44 +44                | 238        | 0.004865             | 0.008864             | SFG l (81), SFG r (3)                                                                            |
|             |               | -40 -36 +58<br>-04 +34 +56 | 151<br>133 | 0.041977<br>0.068117 | 0.038975<br>0.042745 |                                                                                                  |
| D<br>A<br>N | FEF (R)       | -30 -40 -12                | 151        | 0.029713             | 0.039909             | pPaHC l (54), Hippocampus l (29),<br>pTFusC l (17), LG l (11)                                    |
|             | IPS (L)       | -04 -10 +78                | 1126       | 0.000000             | 0.000000             | SMA l (326), SMA r(214), MidFG<br>l (171), CO l (171), PaCiG l (107),<br>FP r (97), MidFG r (76) |
|             |               | -32 +32 +42                | 271        | 0.003015             | 0.001848             |                                                                                                  |
|             |               | -44 +04 +10<br>+24+38 +30  | 266<br>187 | 0.003358<br>0.020277 | 0.001848<br>0.008442 |                                                                                                  |
|             | IPS (R)       | +30+26 +46                 | 247        | 0.005799             | 0.009857             | MidFG r (180), FP r (63)                                                                         |
| F<br>P<br>N | LPFC (L)      | -64 -34 +12                | 185        | 0.016946             | 0.028591             | FP l (170), pSTG l (75), PT l (36),<br>PO l (18), pSMG l (15)                                    |
|             |               | -20 +54 +16                | 176        | 0.021301             | 0.028591             |                                                                                                  |
|             | LPFC (R)      | +22+56 +34                 | 281        | 0.002326             | 0.006015             | FP r (270)                                                                                       |
| L<br>N      | PPC (R)       | +12+62 +30                 | 211        | 0.011510             | 0.019702             | FP r (164), FO r l (150), TP l (13)                                                              |
|             |               | -32 +26 -20                | 167        | 0.033096             | 0.028641             |                                                                                                  |
| C<br>N      | IFG (R)       | +04+30 +40                 | 457        | 0.000042             | 0.000055             | SFG r (136), PaCiG l (106), PaCiG<br>r (92), FO r (16)                                           |
|             |               | +38+34 +08                 | 178        | 0.018694             | 0.012503             |                                                                                                  |
| C<br>N      | Anterior      | +16 -62 +52                | 249        | 0.003642             | 0.003110             | sLOC r (114), MidFG r (81), FP r<br>(74), Precuneous cortex(48)                                  |
|             |               | +34+32 +36                 | 155        | 0.036876             | 0.016012             |                                                                                                  |
|             | Posterior     | +32+52 +08                 | 172        | 0.023141             | 0.023337             | FP r (140)                                                                                       |

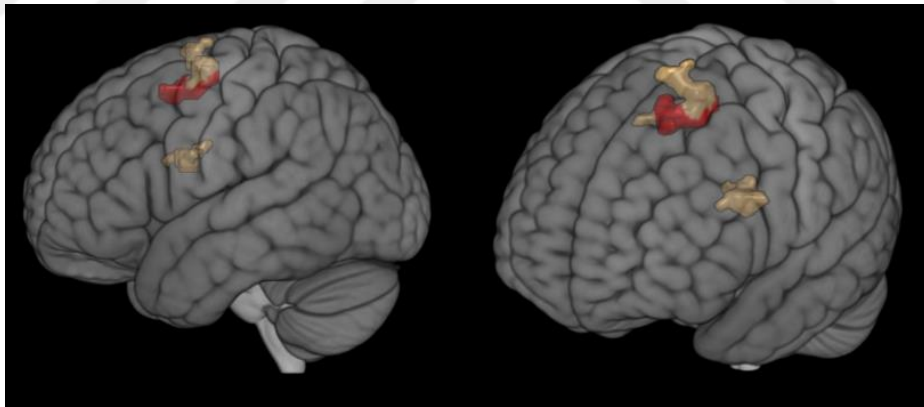
\* Tabloda ilişkili bölgeler sütunundaki kısaltmalar Ek-1’de verilmiştir.

DMN incelendiği zaman MPFC ve LP(L) bölgeleri tohum iken pozitif ve negatif korelasyon gözlemlenmiştir. DMN bölgesi sonuçları Şekil 3.1’de görülmektedir. MPFC tohum bölgesi iken aMTG l (155), TP l (154), TP r (75), aMTG r (75) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. LP(L) tohum bölgesi iken sLOC r (249), Cuneal r (18) ile ilişkili pozitif korelasyon ve pMTG l (108), pSTG l (51) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. 7-18 yaş grubumuzda tek negatif korelasyon gözlemlenen bölgemiz LP(L)’dir.



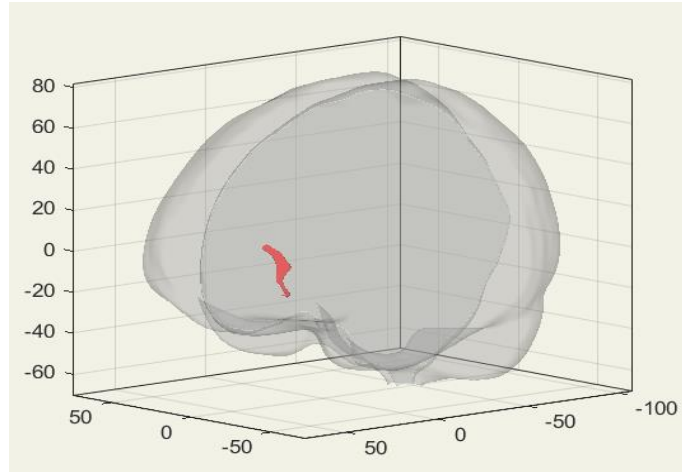
Şekil 3.1. DMN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a) MPFC tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (b), (c) LP(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

SMN incelendiği zaman Lateral (L) ve Lateral (R) bölgeleri tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. SMN bölgesi sonuçları Şekil 3.2’de görülmektedir. Lateral (L) tohum bölgesi iken SMA L (143), SMA r (75) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Lateral (R) tohum bölgesi iken SMA L (119), SMA r (58), PreCG l (15) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



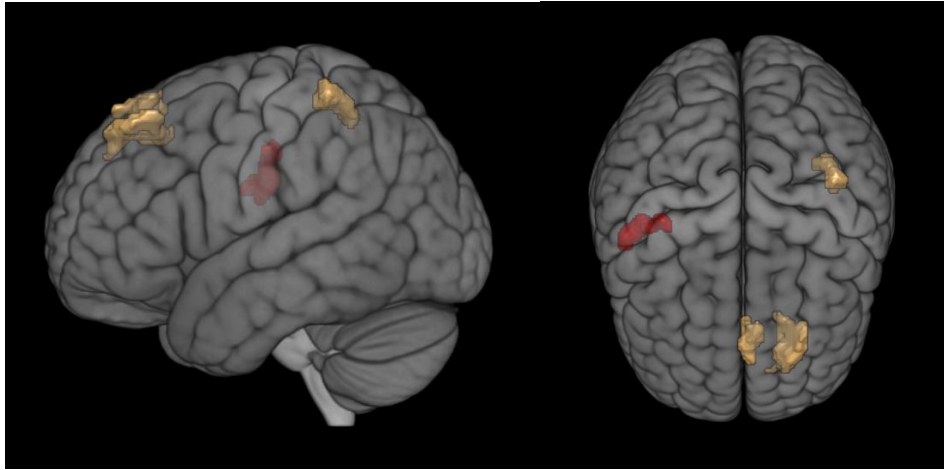
Şekil 3.2. SMN bölgesi analiz sonucu. Lateral (L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları kırmızı renk ile Lateral (R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları bakır renk ile gösterilmiştir.

VN incelendiği zaman sadece Occipital bölge tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. VN bölgesi sonuçları Şekil 3.3’de görülmektedir. Occipital tohum bölgesi iken SubCalC (45), Putamen r (39), Caudate r (21) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.3. VN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek). Occipital tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları

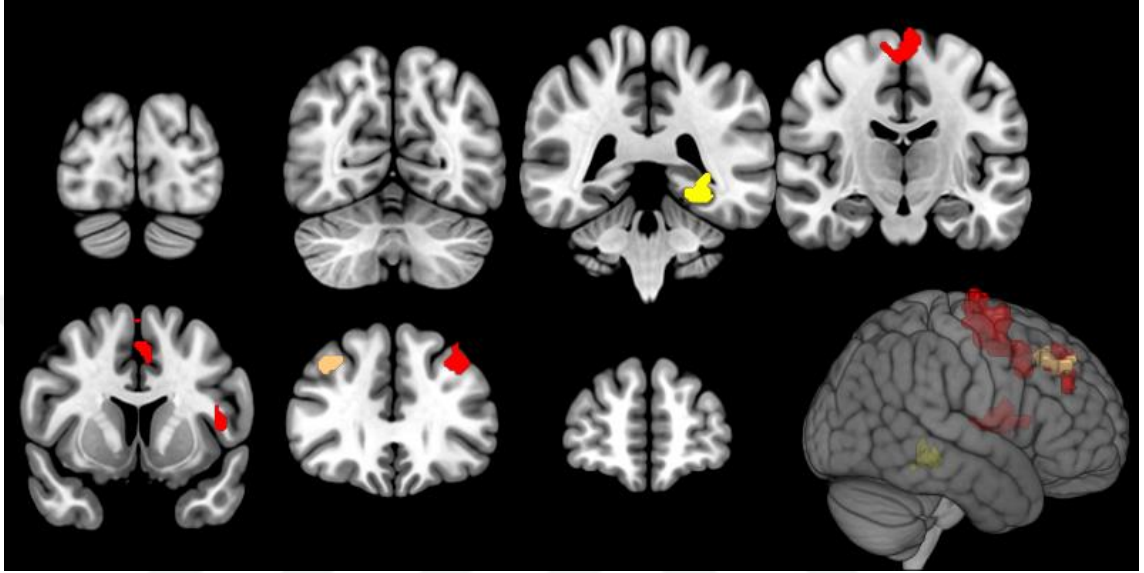
SN incelendiği zaman ACC ve RPF (L) bölgeleri tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. SN bölgesi sonuçları Şekil 3.4’de görülmektedir. ACC tohum bölgesi iken PostCG r (35), CO r (9) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. RPF(L) tohum bölgesi iken SFG l (81), SFG r (3) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.4. SN bölgesi analiz sonucu. ACC tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları kırmızı ile RPF (L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları bakır renk ile gösterilmiştir.

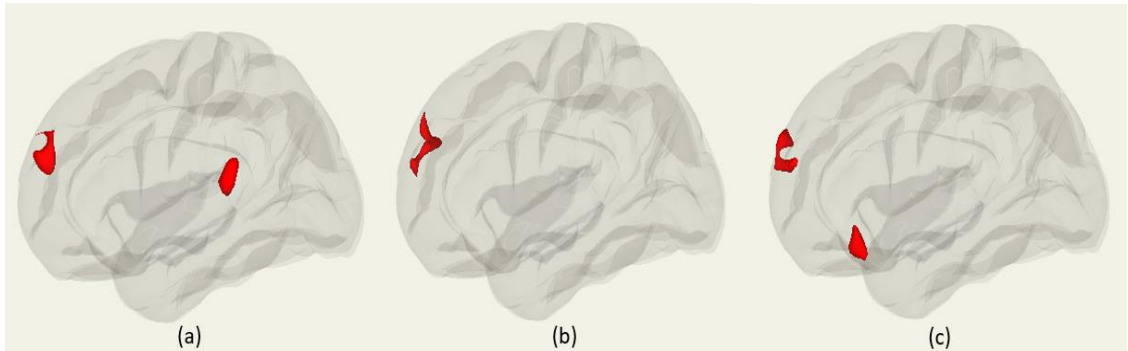
DAN incelendiği zaman FEF (R), IPS (L) ve IPS (R) bölgeleri tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. DAN en fazla fark bulunan bölgemizdir. DAN bölgesi sonuçları Şekil 3.5’de görülmektedir. FEF (R) tohum bölgesi iken pPaHC l (54), Hippocampus l (29), pTFusC l (17), LG l (11) ile ilişkili pozitif korelasyon

gözlemlenmiştir. IPS (L) tohum bölgesi iken SMA l (326), SMA r (214), MidFG l (171), CO l (171), PaCiG l (107), FP r (97), MidFG r (76) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. IPS (R) tohum bölgesi iken MidFG r (180), FP r (63) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



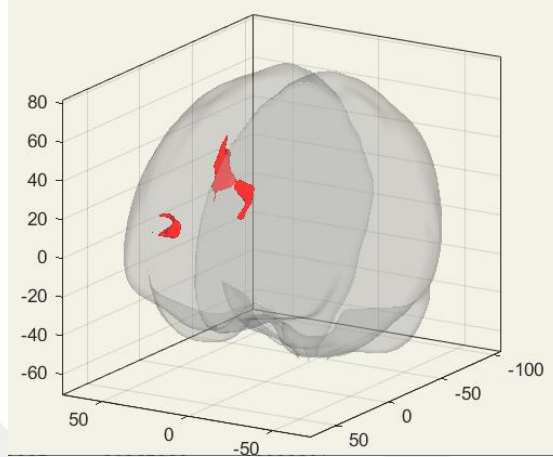
Şekil 3.5. DAN bölgesi analiz sonucu

FPN incelendiği zaman LPFC (L), LPFC (R) ve PPC (R) bölgeleri tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. FPN bölgesi sonuçları Şekil 3.6'da görülmektedir. LPFC(L) tohum bölgesi iken FP l (170), pSTG l (75), PT l (36), PO l (18), pSMG l (15) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. LPFC(R) tohum bölgesi iken FP r (270) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. PPC(R) tohum bölgesi iken FP r (164), FOrb l (150), TP l (13) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



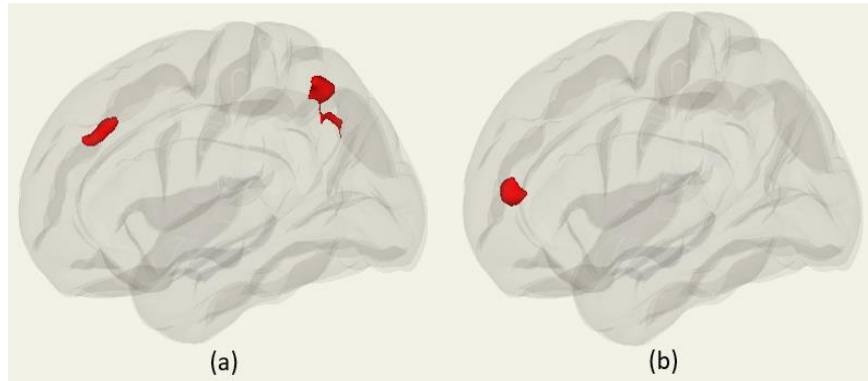
Şekil 3.6. FPN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek). (a) LPFC(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (b) LPFC(R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (c) PPC(R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

LN incelendiği zaman sadece IFG (R) bölgesi tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. LN bölgesi sonuçları Şekil 3.7’de görülmektedir. IFG (R) tohum bölgesi iken SFG r (136), PaCiG l (106), PaCiG r (92), FO r (16) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.7. LN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek). IFG (R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

CN incelendiği zaman anterior ve posterior bölgesi tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. CN bölgesi sonuçları Şekil 3.8’de görülmektedir. Anterior tohum bölgesi iken sLOC r (114), MidFG r (81), FP r (74), Precuneous cortex (48) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Posterior tohum bölgesi iken FP r (140) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.8. CN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek). (a) Anterior tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (b) Posterior tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

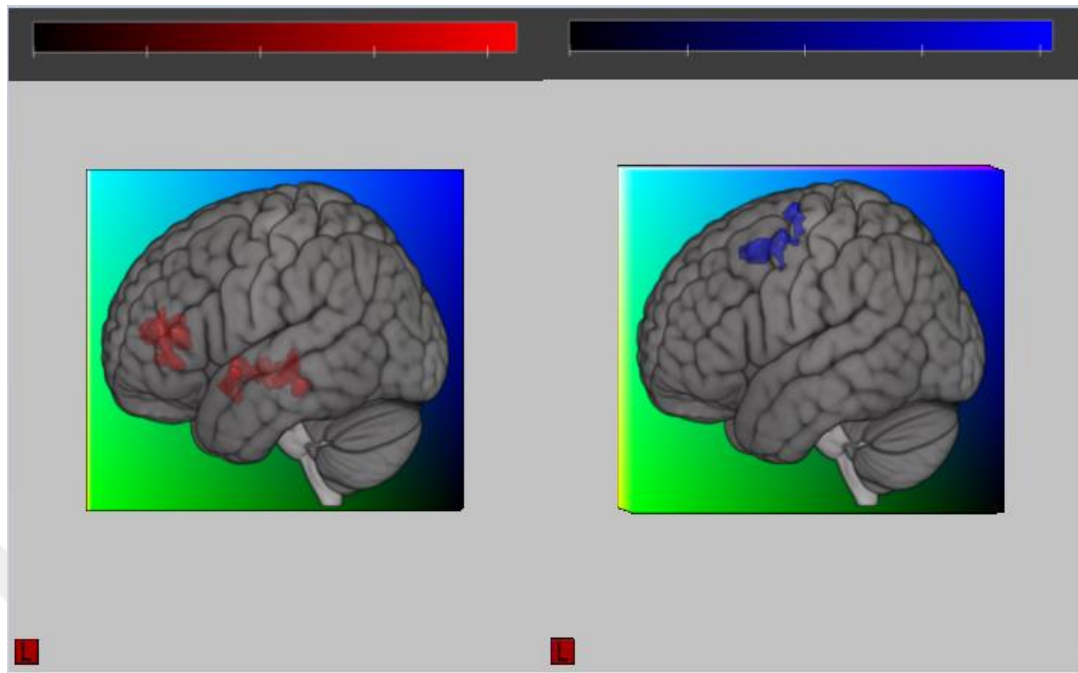
### 3.1.2. ALFF/fALFF Analizi Sonuçları

Grup karşılaştırması olarak ALFF ve fALFF analizinde gerçekleştirilen iki örnek t-testinin anlamlı pozitif ve negatif korelasyon sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. ALFF sonuçlarına göre, AC, PaCiG sol ve sağda artmış ALFF, SFG l ve MidFG l bölgelerinde azalmış ALFF gözlemlendi. fALFF sonuçlarına göre, fALFF en fazla Precuneus bölgesinde artmış, ancak fALFF en çok SFG l ve MidFG l bölgelerinde azalmıştır. Tablo 2'de görüldüğü gibi ALFF ve fALFF'de azalma gösteren bölgeler (erkek>kadın) neredeyse örtüşmektedir.

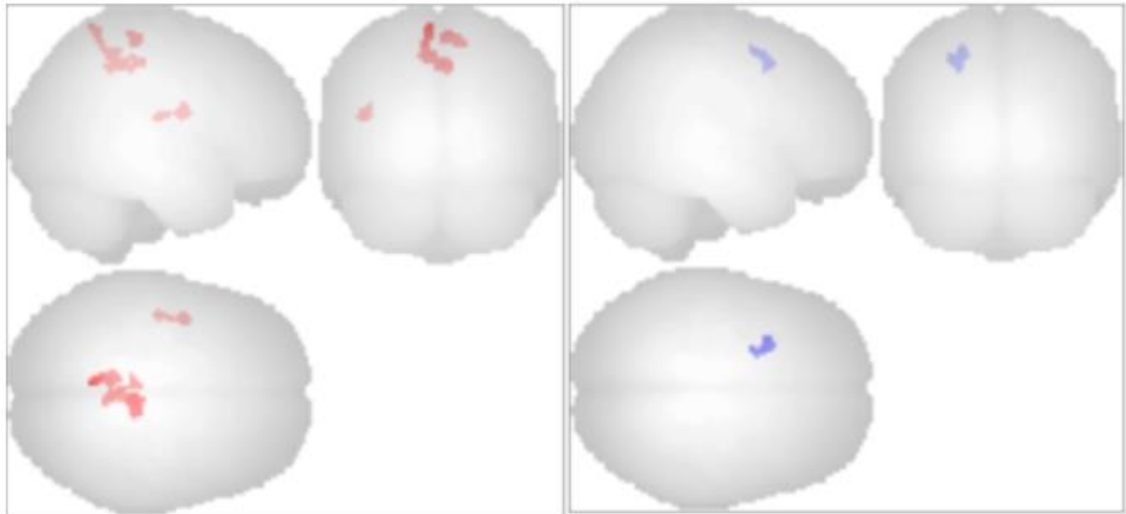
Tablo 3.2. 7-18 yaş arası ALFF/fALFF Analizi Sonuçları (kadın> erkek: kırmızı dolgu, erkek> kadın: mavi dolgu). İlişkili bölgelerin voksel boyutu parantez içinde verilmiştir.

| ALFF   | Kümeler(x,y,z) | Boyut | p-FWE    | p-FDR    | İlişkili bölgeler (voksel)*            |
|--------|----------------|-------|----------|----------|----------------------------------------|
| Artan  | +20 -22 -08    | 623   | 0.000001 | 0.000001 | AC(255), PaCiG l(58), PaCiG r(49),     |
| ALFF   | -08 +32 +10    | 504   | 0.000006 | 0.000007 | Pallidum r (37), pPaHC l (35),         |
|        | -18 -30 -16    | 124   | 0.057215 | 0.046248 | Putamen r (35), IC l (26),             |
|        |                |       |          |          | Pallidum l (26), Putamen l (22),       |
|        |                |       |          |          | Thalamus r (19), Thalamus l (13),      |
|        |                |       |          |          | Hippocampus r (7), Amygdala r (7)      |
| Azalan | -26 +08 +48    | 263   | 0.001214 | 0.003974 | SFG l (119), MidFG l (91), PreCG l (4) |
| ALFF   |                |       |          |          |                                        |
| fALFF  | Kümeler(x,y,z) | Boyut | p-FWE    | p-FDR    | İlişkili bölgeler (voksel)*            |
| Artan  | -10 -46 +52    | 225   | 0.000016 | 0.000022 | Precuneous (156), CO l (40),           |
| fALFF  | +06 -30 +62    | 80    | 0.026367 | 0.018484 | PreCG r (38), PC (29)                  |
|        | -42 -02 +20    | 72    | 0.043475 | 0.020498 |                                        |
| Azalan | -24 +08 +50    | 83    | 0.021932 | 0.043504 | SFG l (36), MidFG l (29)               |
| fALFF  |                |       |          |          |                                        |

\* Tabloda ilişkili bölgeler sütunundaki kısaltmalar Ek-1'de verilmiştir.



Şekil 3.9. ALFF Analiz Sonuçları



Şekil 3.10. fALFF Analizi Sonuçları

### 3.2. 19-41 Yaş Grubu Sonuçları

#### 3.2.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 3.3. 19-41 yaş arası tohum-voksel korelasyon analizi sonuçları(kadın> erkek: kırmızı dolgu, erkek> kadın: mavi dolgu). İlişkili bölgelerin voksel boyutu parantez içinde verilmiştir.

| AĞ          | Tohum bölgesi | Kümeler (x,y,z) | Boyut | p-FWE    | p-FDR    | İlişkili bölgeler (voksel)*                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|---------------|-----------------|-------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D<br>M<br>N | MPFC          | +04 -58 -52     | 138   | 0.009521 | 0.008642 | Cereb9 r (60), Cereb9 l (37)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|             | LP (L)        | -38 -72 -50     | 116   | 0.023136 | 0.026101 | Cereb2 l (68), Cereb7 l (17)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|             | LP (L)        | +50 -06 +04     | 137   | 0.009942 | 0.012152 | TP r (96),CO r (84),PP l (63),HG r (58),CO l (41),PO r (32),PreCG r (10),PP r (10),PT r (8)                                                                                                                                                                                                     |
|             |               | -48 -06 +02     | 124   | 0.016689 | 0.012152 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +46 +12 -18     | 120   | 0.019634 | 0.012152 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +42 -26 +12     | 85    | 0.087047 | 0.041856 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| S<br>M<br>N | Lateral(L)    | -50 -64 -48     | 141   | 0.008948 | 0.015881 | Cereb2 l (125), Precuneous (102), PostCG r (71), aSMG r (9).                                                                                                                                                                                                                                    |
|             |               | +08 -66 +52     | 106   | 0.036535 | 0.030973 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +56 -18 +24     | 98    | 0.051230 | 0.030973 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | Lateral (R)   | -12 -88 -42     | 126   | 0.016499 | 0.030573 | Cereb2 l (44)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| V<br>N      | Superior      | +06 -30 +46     | 116   | 0.023927 | 0.036064 | PC (32), Precuneous (27), PreCG r (22)                                                                                                                                                                                                                                                          |
|             | Medial        | -06 -94 +00     | 98    | 0.043473 | 0.019579 | OP l (96), LG l (45), LG r (17)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +00 -86 -12     | 90    | 0.062146 | 0.019579 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | Lateral(L)    | -06 -54 +66     | 230   | 0.000261 | 0.000589 | Precuneous (159), FP r (127), PostCG l (112), FOrb l (62), PC (28), SPL l (15), MedFC (14), PostCG r (11)                                                                                                                                                                                       |
|             |               | +08 +64 -14     | 192   | 0.000996 | 0.001123 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -18 +10 -26     | 105   | 0.031305 | 0.023456 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| S<br>N      | ACC           | +10 -40 +50     | 99    | 0.040767 | 0.023456 | Precuneous (166), PostCG l (89), PostCG r (25), PC (8) SPL l (3), PreCG r (1)                                                                                                                                                                                                                   |
|             |               | -08 -42 +52     | 200   | 0.000797 | 0.001188 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +10 -40 +50     | 95    | 0.050473 | 0.038560 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               |                 |       |          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | AInsula(L)    | -52 -72 -14     | 287   | 0.000051 | 0.000109 | iLOC l (182),IFG oper l (117), toMTG r (65),toITG l (60), pSMG l (54),aSMG l (50) toITG r (27), Cereb1 l (10).                                                                                                                                                                                  |
|             |               | -52 +16 +18     | 145   | 0.006810 | 0.006174 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +48 -52 -04     | 139   | 0.008616 | 0.006174 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -50 -38 +46     | 110   | 0.028150 | 0.015279 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -52 -58 -18     | 634   | 0.000000 | 0.000000 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -50 -42 +52     | 455   | 0.000000 | 0.000000 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +56 -34 +50     | 123   | 0.015853 | 0.013512 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -20 -66 +42     | 105   | 0.033819 | 0.018136 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -38 +08 +20     | 104   | 0.035307 | 0.018136 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +58 -50 -08     | 100   | 0.041989 | 0.018136 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -50 +34 -04     | 94    | 0.054624 | 0.020356 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -58 +14 +04     | 90    | 0.065225 | 0.021387 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -30 +14 +04     | 81    | 0.097737 | 0.028989 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | AInsula(R)    | +46+12 +32      | 76    | 0.122690 | 0.033204 | aSMG l (236),toITG l (192),pSMG l (143),iLOC l (141), MTG l (123), pTFusC l (99),sLOC l (92),FP l (90), toMTG r (74), IFG oper l (73),pSMG r (69),Precuneous (44), MidFG r (42), Cereb1 l(37), .PreCG l(36), aSMG r(33), AC(30), IFG tri l (29), PO l(23), PreCG r(22), sLOC r(14), MidFG l(12) |
|             |               | -10 +24 +16     | 68    | 0.176930 | 0.044903 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +10 -62 +52     | 65    | 0.202987 | 0.202984 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               |                 |       |          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | RPFC (R)      | -60 -60 -12     | 267   | 0.000110 | 0.000328 | pSMG l (124),toMTG r (89),toITG l (79),toMTG l (70), aSMG l (69),iLOC l (66)                                                                                                                                                                                                                    |
|             |               | -52 -44 +50     | 196   | 0.001149 | 0.001722 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | +44 -54 -06     | 137   | 0.010123 | 0.010158 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| D<br>A<br>N | IPS (L)       | +12 -34 +64     | 170   | 0.002226 | 0.003343 | PreCG r (52),PreCG l (24),PostCG r (22),PostCG l (15)                                                                                                                                                                                                                                           |
|             |               |                 |       |          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               |                 |       |          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             | IPS (L)       | +08+08 +46      | 275   | 0.000086 | 0.000148 | sLOC r (170),SMA r (111),SMA L(90),IFG oper l (25), PaCiG r (23),Cuneal r (22),PreCG l (18),CO l (18), TP l (15),AC (13)                                                                                                                                                                        |
|             |               | +12 -84 +46     | 220   | 0.000508 | 0.000439 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               | -54 +06 -02     | 106   | 0.020932 | 0.020932 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|             |               |                 |       |          |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tablo 3.3. 19-41 yaş arası tohum-voksel korelasyon analizi sonuçları (devamı)

| AĞ          | Tohum bölgesi | Kümeler (x,y,z)            | Boyut      | p-FWE                | p-FDR                | İlişkili bölgeler (voksel)*                                                |
|-------------|---------------|----------------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| F<br>P<br>N | LPFC (L)      | -30 -76 -50                | 170        | 0.002382             | 0.002507             | Cereb2 l (67), Cereb7 l (36)                                               |
|             | LPFC (R)      | -32 -78 -46                | 387        | 0.000002             | 0.000002             | Cereb2 l (243), Cereb2 r (67), Cereb7 r (39), Cereb8 r (12), Cereb7 l (10) |
|             |               | +46 -70 -48                | 120        | 0.017321             | 0.007922             |                                                                            |
|             |               | -10 -88 -44                | 110        | 0.026428             | 0.008096             |                                                                            |
|             | LPFC(R)       | +50 +30 -12<br>-58 -46 +20 | 122<br>100 | 0.015937<br>0.040746 | 0.018798<br>0.040746 | pSMG l (75),FOrb r (58),FP r (44),PO l (19),AG l (3),PT l (3)              |
|             | PPC (L)       | -36 -76 -52                | 269        | 0.000102             | 0.000130             | Cereb2 l (192),Cereb7 l (18)                                               |
| C<br>N      | PPC(L)        | +40 +10 -10                | 490        | 0.000000             | 0.000000             | TP r (174),IC r (135),PP r (23)                                            |
|             | PPC(R)        | +40 +10 -10                | 188        | 0.001511             | 0.001556             | pSMG r (134),TP r (63),IC r (38),FOrb r (36), AG r (13)                    |
|             |               | +50 -42 +30                | 182        | 0.001870             | 0.001556             |                                                                            |
|             | Posterior     | -26 -82 -44                | 320        | 0.000022             | 0.000027             | Cereb2 l (196),Cereb2 r (122),Cereb1 r (7),Cereb1 l (6), Cereb7 l (2)      |
|             |               | +22 -82 -34                | 140        | 0.009105             | 0.005548             |                                                                            |
|             | Posterior     | -06 -46 +54                | 121        | 0.019347             | 0.031401             | Precuneous (54),SPL l (32),PostCG l (21), sLOC l (4)                       |

\*Tabloda ilişkili bölgeler sütunundaki kısaltmalar Ek-1'de verilmiştir.

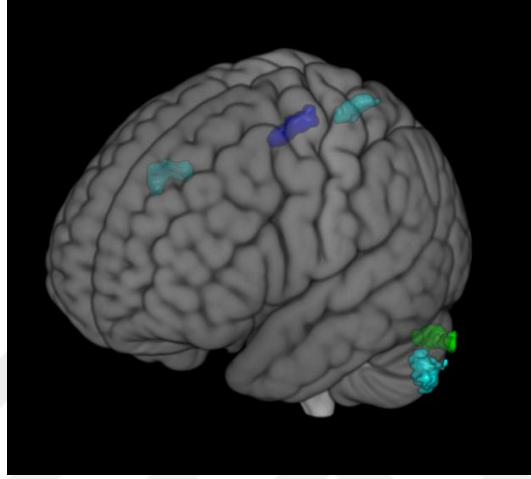
DMN incelendiği zaman MPFC ve LP(L) bölgeleri tohum iken pozitif ve negatif korelasyon gözlemlenmiştir. DMN bölgesi sonuçları Şekil 3.11'de görülmektedir. MPFC tohum bölgesi iken Cereb9 r (60) ve Cereb9 l (37) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. LP(L) tohum bölgesi iken Cereb2 l (68) ve Cereb7 l (17) ile ilişkili pozitif korelasyon ve TP r (96), CO r (84), CO l (41), PP l (63), HG r (58) ve PO r (32) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.11. DMN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a) MPFC tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (b), (c) LP(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

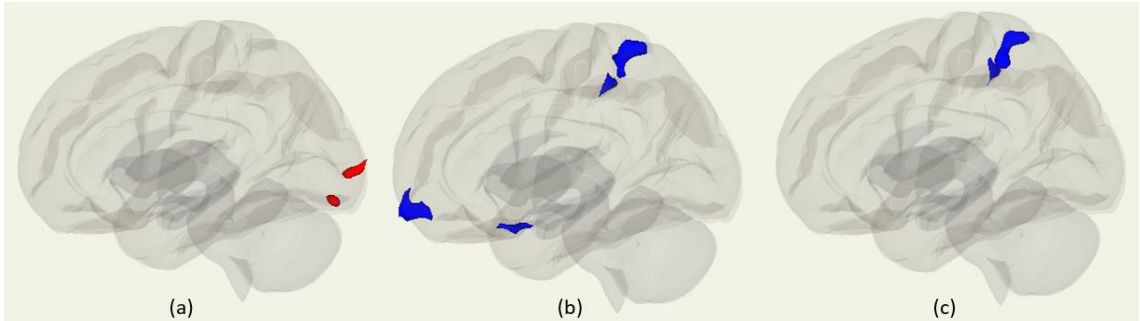
SMN incelendiği zaman Lateral (L), Lateral (R) ve Superior bölgeleri tohum iken negatif korelasyon gözlemlenmiştir. SMN bölgesi sonuçları Şekil 3.12'de görülmektedir. Lateral (L) tohum bölgesi iken Cereb2 l (125), Precuneous (102) ve

PostCG r(71) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Lateral (R) tohum bölgesi iken Cereb2 l (44) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Superior tohum bölgesi iken PC (32), Precuneous (27) ve PreCG r(22) ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. 19-41 yaş grubumuzda pozitif korelasyon gözlemlenen bölgemiz bulunmamaktadır.



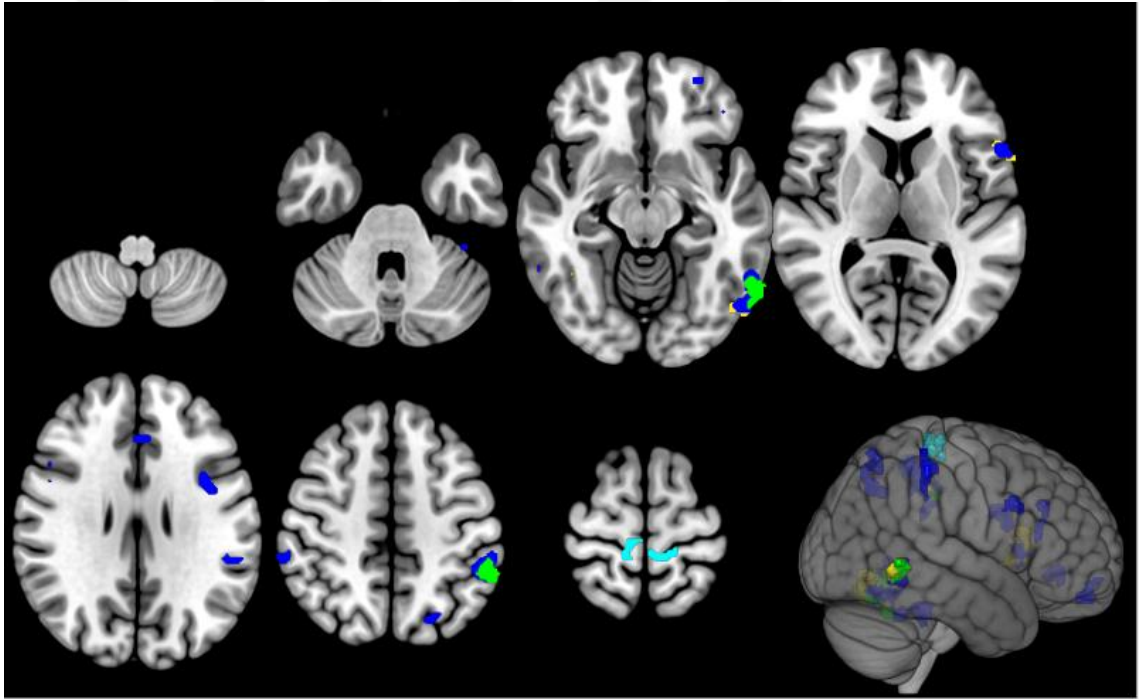
Şekil 3.12. SMN Bölgesi Analiz Sonucu

VN incelendiği zaman Medial, Lateral (L) ve Lateral(R) bölge tohum iken pozitif ve negatif korelasyon gözlemlenmiştir. VN bölgesi sonuçları Şekil 3.13’de görülmektedir. Medial tohum bölgesi iken OP l (96), LG l (45) ve LG r (17) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Lateral(L) tohum bölgesi iken Precuneous (159), FP r (127), PostCG l (112), FOrb l(62) ve PC(15) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Lateral(R) tohum bölgesi iken Precuneous (166), PostCG l (89) ve PostCG r (25) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.



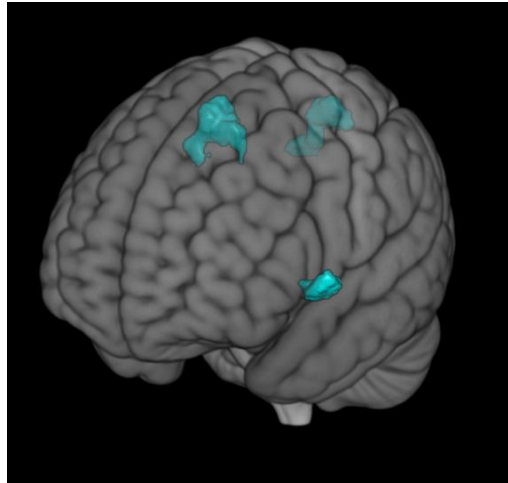
Şekil 3.13. VN Bölgesi Analiz Sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a) Medial tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (b) Lateral(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (c) Lateral(R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları

SN incelendiği zaman ACC, AInsula(L), AInsula(R) ve RPFC(R) bölgeleri tohum iken negatif korelasyon gözlemlenmiştir. SN bölgesi sonuçları Şekil 3.14’de görülmektedir. ACC tohum bölgesi iken iLOC l(182), IFG oper l(117), MTG r(65), ITG l(60), pSMG l(54), aSMG l (50) ve ITG r (27) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. AInsula(L) tohum bölgesi iken aSMG l(236), ITG l(192), pSMG l(143), iLOC l(141), MTG l(123), pTFusC l(99), sLOC l(92), FP l(90), MTG r (74), IFG oper l (73), pSMG r (69), Precuneous (44), ve MidFG r (42) ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. AInsula(R) tohum bölgesi iken pSMG l (124), MTG r (89), ITG l (79), MTG l (70), aSMG l (69) ve iLOC l(66) ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. RPFC(R) tohum bölgesi iken PreCG r (52), PreCG l (24), PostCG r (22) ve PostCG l (15) ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.



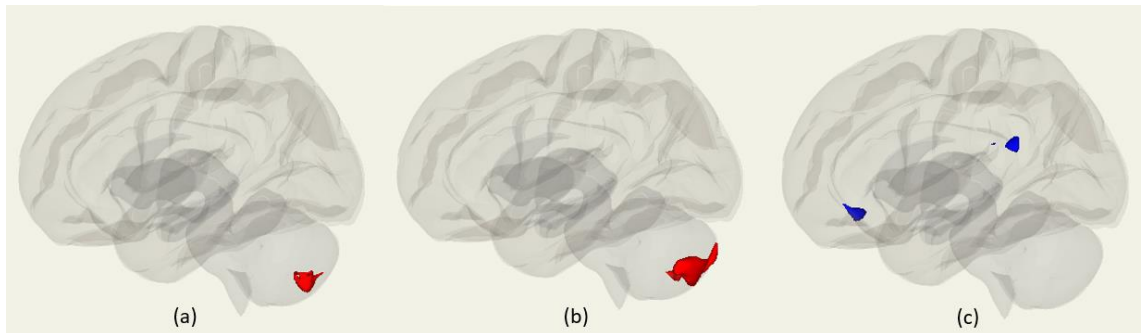
Şekil 3.14. SN Bölgesi Analiz Sonucu

DAN incelendiği zaman IPS (L) tohum iken negatif korelasyon gözlemlenmiştir. DAN bölgesi sonuçları Şekil 3.15’de görülmektedir. IPS (L) tohum bölgesi iken sLOC r(170), SMA r(111), SMA l(90), IFG oper l(25), PaCiG r(23) ve Cuneal r(22) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.

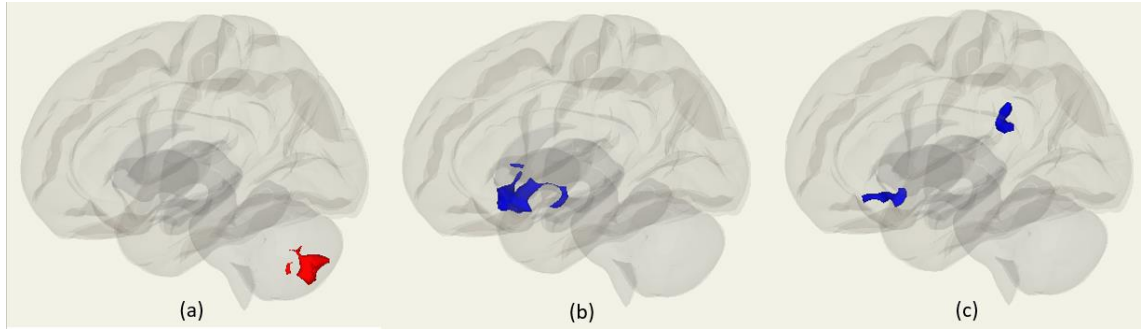


Şekil 3.15. DAN Bölgesi Analiz Sonucu

FPN incelendiği zaman LPFC (L), LPFC (R) ve PPC (L) bölgeleri tohum iken pozitif korelasyon, LPFC (R), PPC (L) ve PPC (R) bölgeleri tohum iken negatif korelasyon gözlemlenmiştir. FPN bölgesi sonuçları şekil 3.16 ve şekil 3.17’de görülmektedir. LPFC(L) tohum bölgesi iken Cereb2 l(67)ve Cereb7 l(36) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. LPFC(R) tohum bölgesi iken Cereb2 l (243), Cereb2 r (67) ve Cereb7 r (39) ile ilişkili pozitif korelasyon, pSMG l(75), Forb r (58), FP r (44) ve PO l (19) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. PPC(L) tohum bölgesi iken Cereb2 l (192) ve Cereb7 l (18) ile ilişkili pozitif korelasyon, TP r (174), IC r (135) ve PP r (23) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir. PPC(R) tohum bölgesi iken pSMG r (134), TP r(63), IC r(38) ve Forb r(36) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.

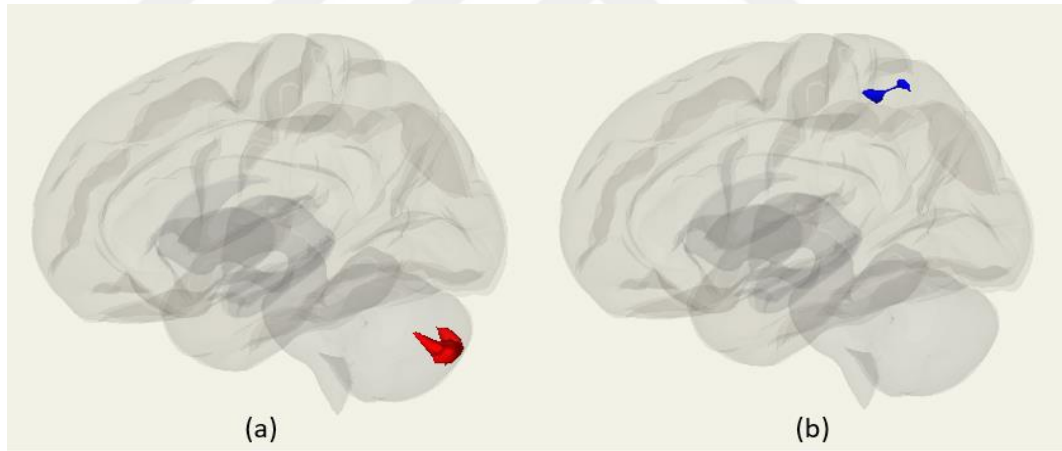


Şekil 3.16. FPN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a) LPFC(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (b), (c) LPFC(R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları



Şekil 3.17. FPN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a), (b) PPC(L) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları (c) PPC(R) tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları

CN incelendiği zaman posterior bölgesi tohum iken pozitif ve negatif korelasyon gözlemlenmiştir. CN bölgesi sonuçları şekil 3.18’de görülmektedir. Posterior tohum bölgesi iken Cereb2 l (196), Cereb2 r (122) ile ilişkili pozitif korelasyon, Precuneous (54), SPL l(32) ve PostCG l(21) ile ilişkili negatif korelasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 3.18. CN bölgesi analiz sonucu (Kırmızı: Kadın>Erkek, Mavi: Erkek>Kadın). (a), (b) Posterior tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları

### 3.2.2. ALFF/fALFF Analizi Sonuçları

Grup karşılaştırması olarak ALFF ve fALFF analizinde gerçekleştirilen iki örnek t-testinin anlamlı pozitif korelasyon sonuçları Tablo 3.4’de gösterilmiştir. ALFF sonuçlarına göre, TP l, aSTG l, Forb l ve PP l ile artan ALFF gözlemlenmiştir. fALFF sonuçlarına göre ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 3.4. 19-41 yaş arası ALFF/fALFF Analizi Sonuçları (kadın> erkek: kırmızı dolgu, erkek> kadın: mavi dolgu). İlişkili bölgelerin voksel boyutu parantez içinde verilmiştir.

| ALFF       | Kümeler(x,y,z) | Boyut | p-FWE    | p-FDR    | İlişkili bölgeler (voksel)*           |
|------------|----------------|-------|----------|----------|---------------------------------------|
| Artan Alff | +40 +12 -28    | 135   | 0.000453 | 0.000854 | TP l (128), aSTG l (14), FOrb l (11), |
|            | -48 -06 -18    | 67    | 0.035682 | 0.034214 | PP l (7)                              |

\* Tabloda ilişkili bölgeler sütunundaki kısaltmalar Ek-1’de verilmiştir.



Şekil 3.19. Artan ALFF sonuçları

## 4. BÖLÜM

### TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

İnsan beynindeki cinsiyet farklılıklarını incelemek güncel bir araştırma konusudur. Sinirbilim alanında cinsiyet farklılıklarının yeterince dikkate alınmadığı ve daha fazla araştırma yapılması gerektiği konusunda artan bir fikir birliği vardır [103-105].

Birçok nöropsikiyatrik hastalığın prevalansı, başlangıç yaşı, gelişim seyri, klinik semptomları ve tedavi etkinliği, erkekler ve kadınlar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir [49]. Bunlara ek olarak bilgiyi işleme ve değerlendirme şeklimizde cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Beyin organizasyonundaki cinsiyet farklılıkları, nöropsikiyatrik hastalıkları, insan bilişi ve davranışındaki cinsiyet farklılıklarını anlamamız için teorik olarak çok önemlidir. Beynin işlevi ve cinsiyet arasındaki ilişki, beyin hastalıklarına yönelik risk veya direnç faktörleri açısından erkekler ve kadınlar arasındaki farklılıkları anlamaya yardımcı olabilir.

Araştırmacılar, cinsiyet farklılıklarını araştırırken yaşın etkilerini en aza indirmek için sınırlı bir yaş aralığı veya iyi eşleşen yaş dağılımları kullanmışlardır [77, 83]. Bu çalışmada, 7-18 yaş aralığında ve 19-41 yaş aralığında iki grup oluşturulmuştur. Her iki grupta da kadın ve erkek cinsiyetler arasındaki farklılıklar dd-fMRG yöntemi kullanılarak FC, ALFF ve fALFF analizi ile incelenmiştir. Literatürdeki cinsiyet farklılıklarının beyin fonksiyonel bağlanabilirliği üzerindeki etkisine yönelik çalışmalar genellikle çeşitli spesifik hastalıklarda yapılır veya orta yaş ve üstü gruplara odaklanır [52]. Bu çalışmada, çocukluk, genç ve orta yetişkinlik dönemlerinde sağlıklı bireyler değerlendirilerek yaşlanma ve beyin lezyonlarının varlığı gibi kafa karıştırıcı durum ve hastalık faktörleri en aza indirilmiştir.

Beyin yapısındaki cinsiyet farklılıklarının işlevsel beyin ağlarında cinsiyet farklılıklarına dönüşüp dönüşmediği fMRG literatüründe, sağlıklı bireylerde cinsiyet farklılıklarının beyin fonksiyonu üzerindeki etkisinin belirlenmesi literatürde bu konuda fikir birliği olmadığı için özellikle önemlidir. Çalışmaların farklı sonuçlarının nedenleri farklı yaş grupları, tarama koşulları, analiz yöntemleri ve istatistiksel değerlendirme farklılıkları olabilir. Sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde cinsiyet farklılıklarını araştıran yeterli fMRG çalışması bulunmamaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde görev temelli fMRI çalışmalarında cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmiştir [106]. Bu çalışmalar, beyin fonksiyonel bağlantısında cinsiyet farklılıklarının önemini göstermiş ve daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda cinsiyetin fonksiyonel bağlantı üzerine etkisi sekiz RSN ve her bir RSN'yi oluşturan önemli bölgeler çok çeşitli beyin ağlarında araştırıldı. Değerlendirdiğimiz dinlenme durumu ağlarının çoğunda fonksiyonel bağlantı analizinde erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bu farklılıklar bazı ağlarda daha yüksek ve diğer ağlarda ise daha az olmuştur [107,108]. Çalışmamızda her RSN'nin tohum bölgelerinden elde edilen cinsiyet farklılıklarına bağlı fonksiyonel bağlantı sonuçları ve her bir RSN için literatürdeki bulgularla karşılaştırmalar verilmiştir.

#### **4.1. Tohum-Voksel Korelasyon Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

##### **4.1.1. DMN Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Çok sayıda katılımcı ile yapılan çalışmalarda, kadınların DMN'de genel olarak erkeklere göre daha fazla bağlantıya sahip olduğu belirtilmiştir [75]. Zhang ve ark. ise DMN'deki FC özelliklerinin cinsiyet tahminine en fazla katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir [86]. Ancak çalışmalarda bu bağlantı farklılığına sahip bölgeler farklılık göstermektedir. Çalışmalar genellikle farklı yaş gruplarında veya çok geniş yaş gruplarında yapıldığı için fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar, DMN bölgelerinde ve bağlantıda cinsiyet farklılıklarının etkisinde çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını bildirmiştir [77]. Allen ve ark. DMN bölgelerinde erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla bağlantı olduğuna dair kanıt bulmuşlardır [79]. Bluhm ve ark. hem ICA hem de tohum bazlı fonksiyonel bağlantı analizi ile DMN'deki cinsiyet farklılıklarını değerlendirdikleri çalışmalarında PCC ve MPFC bölgelerinde kadınlarda daha yüksek bağlanabilirlik

olduğunu bulmuşlardır [75]. Biswal ve arkadaşları, hem ICA hem de tohum bazlı fonksiyonel bağlantı analizi ile, kadınların posterior singulat korteks, medial prefrontal korteks ve inferior parietal lobda önemli ölçüde daha yüksek bağlantı gösterdiğini bulmuştur [76]. DMN cinsiyet farklılıkları incelendiğinde her iki yaş grubumuzda da MPFC ve LP(L) 'de pozitif korelasyon ve LP(L)' de negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Bulgularımız literatüre benzerlik göstermektedir. Ancak iki yaş grubumuzda tohum bölgelerimizdeki sonuçlar benzerlik gösterirken ilişkili oldukları bölgeler farklılık göstermiştir.

#### **4.1.2. SMN Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Filippi ve ark. 20-29 yaş aralığındaki erkeklerde postcentral girus ve insula gibi sensorimotor ağ bölgelerinde yüksek FC bulmuşlardır [83]. Biswal ve ark. ise SMN'de erkeklerin daha güçlü bağlantı gösterdiğini belirtmişlerdir [76]. Ritchie ve ark. ortalama yaşı 61,7 olan geniş katılımcılı çalışmada 55 ağ düğümü arasında cinsiyet farklılıklarını incelenmiştir. Cinsiyet farklılıklarını daha fazla analiz etmek için, her bir düğümle olan 54 bağlantının tümünün ortalama gücünü hesaplayarak bir ağırlıklı derece istatistiği oluşturmuşlardır. Erkekler bilateral sensorimotor alanlarda kadınlardan daha güçlü bağlantı göstermişlerdir [109]. SMN'de 7-18 yaş grubumuzda pozitif korelasyon gözlemlenirken 19-41 yaş arası yetişkin grubunda ise literatürü destekleyecek şekilde negatif korelasyon görülmüştür. Bu durum gelişimsel farklılık olarak değerlendirilebilir.

#### **4.1.3. VN Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Filippi ve ark. birincil ve ikincil görsel ağlarda yalnızca negatif korelasyonlar bulmuşlardır (kadın> erkek). Yaptıkları çalışmada birincil görsel ağda sağ serebellum ve sağ lingual girusta negatif korelasyon görülürken ikincil görsel ağda ise sol STG ve sol postcentral girusta negatif korelasyon gözlenmiştir [83]. Ritchie ve ark. erkeklerde görsel kortekste kadınlardan daha güçlü ağırlık derecesi gösterdiğini belirtmişlerdir [109]. Padulles ve ark. yaptıkları çalışmada 7-18 yaşları arasındaki bireylerde yaş ve cinsiyet farklılıklarını incelemiş ve ergen grubundaki kızlarda erkek çocuklara göre görsel ağ içinde prekuneus ile daha fazla bağlantı olduğunu bildirmiştir [85]. Weiss ve ark. üniversite öğrencilerinde yapmış oldukları çalışmada erkeklerin görsel algı işlemede kadınlardan daha iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir [110]. VN'de 7-18 yaş grubumuzda sadece pozitif korelasyon görülmüştür. 19-41 yaş grubumuzda ise

medial tohum iken pozitif korelasyon gözlemlenmiş, bilateral bölgeler tohum iken ise negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Negatif korelasyon gözlemlenen bölgelerimizin serebellum ve prekuneus ile ilişkili olması literatür ile paralellik göstermiştir.

#### 4.1.4. SN Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Weissman-Fogel ve ark. yaptıkları çalışmada, salience ağı da dahil olmak üzere RSN'lerde, yetişkin yaş aralığında cinsiyete göre önemli farklılıklar bulamamışlardır [77]. Filippi ve ark. ise dorsal ACC ve MTG r'da pozitif korelasyon, sol postcentral girus ve sol insula'da negatif korelasyon bulmuşlardır [83]. Zhang ve ark. 22–36 yaş aralığında yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet etkileri gösteren tüm FC ölçümlerinin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir [111]. 7-18 yaş grubunda SN'de pozitif korelasyon gözlemlenirken, 19-41 yaş grubumuzda negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca SN, 19-41 yaş grubumuzda en çok farklılık bulunan ağıdır.

#### 4.1.5. DAN Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dikkat ağları üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [112]. Satterthwaite ve ark. dikkat ağına önemli cinsiyet farklılıkları olduğunu belirtmişlerdir [113]. Allen ve ark. bilişsel ağlarda (DMN, SN, FPN, DAN), kadınların erkeklere kıyasla singulat korteks, dorsolateral, prefrontal korteks (PFC) ve IFG dahil olmak üzere birçok ön bölgede artan FC'ye sahip olduğunu göstermişlerdir [79]. Çalışmamızda 7-18 yaş grubumuzda cinsiyetler arası en önemli fark DAN'da görülmüş, ancak sadece pozitif korelasyon gözlenmiştir. Literatürde belirtildiği gibi, DAN'daki bir bölge olan IPS, çoklu duyusal dikkat ve çalışma belleğiyle ilişkilendirilmiştir. Çalışma belleği ve dikkat çocukluk boyunca gelişmektedir [114]. DAN içindeki işlevsel bağlantıdaki değişiklikler bu olgunlaşma ile ilgili olabilir. Cinsiyet farklılıklarının etkisini inceleyen çalışma sonucunda hipokampustaki bağlantı farklılığına dikkat çekilmiştir [115]. 7-18 yaş grubunda, FEF (R) bölgesi tohum iken, hipokampus kızlarda erkeklerden daha fazla bağlantı göstermiştir. Bu bölgede hem yapısal hem de fonksiyonel olarak cinsiyete göre farklılıklar bildirilmiştir. 19-41 yaş grubumuzda ise sadece negatif korelasyon gözlemlenmiştir.

#### 4.1.6. FPN Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Zhang ve ark. FC ile cinsiyeti tahmin etmeye çalışmışlardır. Çalışmanın sonucunda, varsayılan mod, fronto-parietal ve sensorimotor ağlardaki FC özelliklerinin cinsiyet tahminine en fazla katkıda bulunduğu tespit edilmiştir [86]. Cservenka ve ark. görev tabanlı fMRI kullanılarak yapmış oldukları çalışmada ise ergen ve yetişkinlerde FPN'de erkeklerin kadınlardan daha güçlü aktivasyon sergilediğini belirtmişlerdir [116]. Alarcón ve ark. görev temelli fMRI ile yaptıkları çalışmada ise kadınların erkeklere göre FPN ve DMN'de daha güçlü işlevsel bağlanabilirlik sergilediğini belirtmişlerdir [117]. Çalışmamızda 7-18 yaş grubumuzda LPFC(L), LPFC(R) ve PPC (R)'de sadece pozitif korelasyon görüldü. 19-41 yaş grubunda ise LPFC(L), LPFC(R) ve PPC (L)'de pozitif korelasyon göstermesi, LPFC(R), PPC(L) ve PPC (R)'de negatif korelasyon gözlemlenmesi bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermiştir.

#### 4.1.7. LN Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bazı çalışmalarda dilde kadınların erkeklerden daha avantajlı olduğunu belirtilmiştir [118]. Padulles ve ark. yapmış oldukları çalışmada dil ağında önemli cinsiyet farklılıkları bulamamışlardır [85]. Burman ve ark. görev temelli fMRG kullanarak 9-15 yaş arası katılımcılar ile yaptıkları çalışmada kızların inferior frontal ve superior temporal giruslarındaki aktivasyonun erkeklere göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır [119]. Benzer şekilde Plante ve ark. 5-18 yaş arasında görev temelli fMRG kullanarak cinsiyet farklılıkları dört dil görevinden üçünde belgelemişlerdir. Buna ek olarak önemli cinsiyet etkilerinin tümünün yaşla bir etkileşim içerdiğini belirtmişlerdir [120]. Çalışmamızda 7-18 yaş arasındaki grubumuzda pozitif korelasyon görülüp, 19-41 yaş arasındaki grubumuzda LN'de farklılık bulunamaması cinsiyet etkilerinin yaşla etkileşim gösterdiğini düşündürmüştür. Sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

#### 4.1.8. CN Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bildiğimiz kadarıyla serebellar ağ, şimdiye kadar cinsiyet araştırmalarında çalışılmamıştır. 7-18 yaş grubunda anterior bölge tohum iken sLOC r (114), MidFG r (81), FP r (74), Precuneous cortex (48) ile ilişkili pozitif korelasyon, posterior bölge tohum iken FP r (140) ile ilişkili pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Nörogörüntüleme

çalışmalarında, ventral görsel yoldaki bir alan olan LOC'nin nesne algılama ve tanımda merkezi bir rol oynadığı belirtilmiştir [121]. MidFG, hafızanın işlenmesinin yanı sıra hem depolama hem de kortikal odak olarak önerilmiştir [122]. FP, gelecekteki eylemleri planlama, inisiyatif alma, çalışma belleği işleme ve dikkat ile ilgili birçok yürütme işlevinden sorumludur [123]. 7-18 yaş aralığı için serebellar ağındaki sonuçlarımız, kadınların nesne algılama ve tanıma, çalışma belleği ve yürütme işlevlerini gerçekleştiren beyin alanlarının daha gelişmiş olduğunu gösterebilir. 19-41 yaş arası grubumuzda ise posterior bölge tohum iken serebellum ile ilişkili pozitif korelasyon, precuneous (54) ve SPL I (32) ile ilişkili negative korelasyon gözlemlenmiştir.

#### 4.2. ALFF/fALFF Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma ayrıca dinlenme durumu fMRG verilerini kullanarak her iki grupta erkek ve kadın beyinleri arasındaki ALFF ve fALFF analizinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem de düşük frekanslı dalgalanmaların genliğine ve bu dalgalanmaların frekans spektrumuna dayanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla sağlıklı kişilerde cinsiyet farklılığının beyin ağları üzerindeki etkisini ALFF ve fALFF analizi ile araştıran herhangi bir çalışma bulamadık. ALFF ve fALFF yöntemlerinin avantajı, herhangi bir temel hipotez olmaksızın analizin basitliğinden ibarettir. Hem ALFF hem de f-ALFF, son derece yüksek zamansal kararlılığa ve uzun vadede test tekrar güvenilirliğine sahiptir [99,100]. fALFF'in gri maddeye daha spesifik olduğu, ancak test-tekrar test güvenilirliğinin biraz daha düşük olduğu bildirilmiştir [98]. Bu nedenle, bireysel farklılıkları incelemek için yeterli özgüllüğü olan deneklerde güvenilirliği en üst düzeye çıkarmak için, genellikle her iki ölçüm birlikte değerlendirilir. Bu nedenle bu çalışmada hem ALFF hem de fALFF analizlerinin sonuçlarını bir arada alarak cinsiyetin bu ölçümler üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Dong ve ark. ALFF analizi ile sağlıklı genç erişkinlerde beyin gri ve beyaz cevherdeki cinsiyet farklılıklarını incelemiş ve korpus kallozumun sağ genuda, sol medial ve orta frontal girus, sağ arka singulat girus ve subcallosal girusta kadınlarda erkeklere göre artmış ALFF gözlenmiştir [124].

Çalışmamızda 7-18 yaş grubundaki kadınlarda AC, bilateral PaCiG ve Pallidum r bölgeleri ile ilişkili artmış ALFF gözlemledik. fALFF analizinde kadın grupta, erkek gruba göre Precuneus, CO I, PreCG r ve PC bölgeleri ile ilişkili artmış fALFF gözlendi. AC, erkeklere kıyasla kızlarda en yüksek ALFF artışı olurken, en yüksek fALFF artışı,

prekuneus'ta görüldü. Hem ALFF hem de fALFF analizlerinde, kadın grubunda erkek grubuna göre SFG 1, MidFG 1 bölgelerinde ALFF ve fALFF azalması görülmüştür. 19-41 yaş grubunda ise TP 1 (128), aSTG 1 (14), FOrb 1 (11), PP 1 (7) ile ilişkili artan ALFF gözlemlenmiştir. Tohum-voksel analiz gibi her iki analizimizde de yaş grupları arası farklılık gözlemlenmiştir.

Cinsiyet farklılıklarını beyindeki tüm dinlenme durumu ağlarında değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Yapılan fMRG çalışmalarında ise literatürde fikir birliği bulunmamaktadır. Sonuçlarımız, temel dinlenme durumu beyin ağlarının cinsiyet farklılıklarına dayalı değişiminin ayrıntılı bir resmini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, her iki yaş grubunda da yaptığımız analizlerde önemli cinsiyet farklılıkları bulunmuştur. Bu farklılıklar ileride yapılacak olan çalışmalarda cinsiyet farklılıklarının göz önünde bulundurulmasının önemini göstermektedir. Cinsiyet farklılıkları incelenirken yaş farklılıklarına göre değerlendirmelerde dikkate alınmalıdır. Pek çok nöropsikiyatrik hastalığın prevalansı, başlangıç yaşı ve klinik semptomları, erkekler ve kadınlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bilinmektedir. Sağlıklı kişilerde de bu farklılıkların gözlemlenmesi beyin gelişimi, beyin işlevi, cinsiyetler arasındaki ilişkileri etkileyen faktörler, beyin hastalıklarında risk veya direnç faktörleri açısından erkekler ve kadınlar arasındaki farklılıkları anlamamıza yardımcı olabilir. 7-18 yaş grubunda gelişim sürecinde erkek çocuklara göre kız çocukların daha yüksek bağlanabilirliğe sahip olması kızların gelişimsel üstünlüklerini göstergesi olarak yorumlanabilir. Cinsiyet farklılıklarının değerlendirilmesi erken ve kesin tanı olasılığını artırabilir, nörolojik hastalıkların tedavisini düzeltebilir, cinsiyete özgü tedavinin gelişimine rehberlik etmek için ve doktorların/bilim adamlarının beyin farklılıklarını keşfetmek için yeni teşhis araçları bulmasına yardımcı olabilir.

İleride yapılacak çalışmalarda, cinsiyetin beyin fonksiyonları üzerindeki etkisinin daha dar yaş gruplarında araştırılması, bu konudaki çalışmaları daha sağlam bir şekilde destekleyecektir.

## KAYNAKÇA

1. Brodmann, K. 2007. *Brodmann's: Localisation in the cerebral cortex*. Springer Science & Business Media
2. Falk, D., Gibson, K.R. (Eds.). 2001. *Evolutionary anatomy of the primate cerebral cortex*. Cambridge University Press
3. Anatomia de sistema nerviosa., 2016. Brodmann alanları, (Web sayfası: <https://sites.google.com/site/anatomiadesistemanervioso/home/unidad-8-cerebro/areas-de-brodmann>), (Erişim Tarihi: Şubat 2020)
4. Yıldırım, M. 2014. Temel Nöroanatomi. Nobel Tıp Kitabevleri.
5. Ziylan, T., Murshid, K.A. 2000. Korteksin anatomik yapısı ve fonksiyonel alanları. **Genel Tıp Dergisi**, 10(2), 87-91.
6. Industry Grow Review News., 2019. Manyetik rezonans görüntüleme (Web sayfası: <http://www.igrnews.com/magnetic-resonance-imaging-industry-23052019/> ), (Erişim Tarihi: Şubat 2020)
7. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 87(24), 9868-9872.
8. Glover, G.H. 2011. Overview of functional magnetic resonance imaging. **Neurosurgery Clinics**, 22(2), 133-139.
9. Ogawa, S., Menon, R.S., Tank, D.W., Kim, S.G., Merkle, H., Ellermann, J.M., Ugurbil, K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. **Biophysical journal**, 64(3), 803-812.
10. Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. **Nature**, 412(6843), 150-157.

11. Medindia., 2016. Nöronal aktivitenin saptanmasında BOLD sinyalinin kaynağını gösteren şematik bir diyagram (Web sayfası: <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/functional-magnetic-resonance-imaging.htm>), (Erişim Tarihi: Şubat 2020)
12. The OG Clever Machine., 2012. Hemodinamik yanıt fonksiyonunun standart formu (Web sayfası: <https://theclevermachine.wordpress.com/2012/11/23/fmri-in-neuroscience-the-basics/> ), (Erişim Tarihi: Şubat 2020)
13. Dale, A.M. 1999. Optimal experimental design for event-related fMRI. **Human brain mapping**, 8(2-3), 109-114.
14. Petersen, S.E., Dubis, J.W. 2012. The mixed block/event-related design. **Neuroimage**, 62(2), 1177-1184.
15. Gusnard, D.A., Raichle, M.E. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. **Nature reviews neuroscience**, 2(10), 685-694.
16. Raichle, M.E. Mintun, M.A. 2006. Brain work and brain imaging. **Annual Review of Neuroscience**, 29, 449-76.
17. Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. **Magnetic resonance in medicine**, 34(4), 537-541.
18. Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 102(27), 9673-9678.
19. Biswal, B.B. 2012. Resting state fMRI: a personal history. **Neuroimage**, 62(2), 938-944.
20. Buckner, R.L., Krienen, F.M., Yeo, B.T. 2013. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. **Nature neuroscience**, 16(7), 832-837.
21. Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V. 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 101(13), 4637-4642.

22. Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D. S., Villringer, A., & Ragert, P. 2011. Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. **Neuroimage**, 57(4), 1492-1498.
23. Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., & Calhoun, V. D. 2008. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. **Neuroimage**, 39(4), 1666-1681.
24. Van Den Heuvel, M., Mandl, R., Pol, H.H. (2008). Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. **PloS one**, 3(4).
25. Harı, E., Ulaş, A.Y., Neşe, H., Bayram, A., Demiralp, T. 2019. Manyetik rezonans görüntüleme temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemleri. **İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi**, 83(1), 23-24.
26. Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., TzourioMazoyer, N. 2001. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. **Brain Res Bull**, 54(3), 287-298.
27. Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. **Ann N Y Acad Sci**, 1124, 1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011.
28. Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., ... & Greicius, M. D. 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. **Journal of Neuroscience**, 27(9), 2349-2356.
29. Bonnelle, V., Ham, T. E., Leech, R., Kinnunen, K. M., Mehta, M. A., Greenwood, R. J., Sharp, D.J. 2012. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 109(12), 4690-4695.
30. Bijsterbosch, J., Smith, S.M., Beckmann, C.F. 2017. Introduction to resting state fMRI functional connectivity. Oxford University Press.

31. Marek, S., & Dosenbach, N. U. 2018. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. **Dialogues in clinical neuroscience**, 20(2), 133.
32. Power, J.D., Schlaggar, B.L., Lessov-Schlaggar, C.N., Petersen, S.E. 2013. Evidence for hubs in human functional brain networks. **Neuron**, 79(4), 798-813.
33. Marek, S., Hwang, K., Foran, W., Hallquist, M. N., Luna, B. 2015. The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control. **PLoS biology**, 13(12), e1002328.
34. Fedorenko, E., Thompson-Schill, S.L. 2014. Reworking the language network. **Trends in cognitive sciences**, 18(3), 120-126.
35. Tomasi, D., Volkow, N. D. 2012. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. **Molecular psychiatry**, 17(8), 841-854.
36. Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 360(1457), 1001-1013.
37. Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J. J. 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. **Human brain mapping**, 14(3), 140-151.
38. Kiviniemi, V., Kantola, J. H., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., Tervonen, O. 2003. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. **Neuroimage**, 19(2), 253-260.
39. Bertolero, M. A., Yeo, B. T., D'Esposito, M. 2015. The modular and integrative functional architecture of the human brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 112(49), E6798-E6807.
40. Zhan, X., Yu, R. 2015. A window into the brain: advances in psychiatric fMRI. **BioMed research international**, 2015.

41. Sporns, O. 2003. Graph theory methods for the analysis of neural connectivity patterns. In *Neuroscience databases* (pp. 171-185). Springer, Boston, MA.
42. Sporns, O., Honey, C.J., Kötter, R. 2007. Identification and classification of hubs in brain networks. **PloS one**, 2(10), e1049.
43. Davatzikos, C., Ruparel, K., Fan, Y., Shen, D. G., Acharyya, M., Loughhead, J. W., Langleben, D.D. 2005. Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods: application to lie detection. **Neuroimage**, 28(3), 663-668.
44. Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y., Tian, L. 2004. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. **Neuroimage**, 22(1), 394-400.
45. Yu, R., Hsieh, M.H., Wang, H., and et al. 2013. Frequency dependent alterations in regional homogeneity of baseline brain activity in schizophrenia. **PloS one**, 8(3), e57516.
46. McCombe, P. A., Henderson, R. D. 2010. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. **Gender medicine**, 7(6), 557-570.
47. Werling, D. M., Geschwind, D. H. 2013. Sex differences in autism spectrum disorders. **Current opinion in neurology**, 26(2), 146.
48. Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. **Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry**, 75(4), 637-639.
49. Thibaut, F. 2016. The role of sex and gender in neuropsychiatric disorders. **Dialogues in clinical neuroscience**, 18(4), 351.
50. Fernandez-Pujals, A. M., Adams, M. J., Thomson, P., McKechnie, A. G., Blackwood, D. H., Smith, B. H., ... Linksted, P. 2015. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS: SFHS). **PloS one**, 10(11), e0142197.

51. Barnes, L. L., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Schneider, J. A., Evans, D. A., Bennett, D. A. 2005. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. **Archives of general psychiatry**, **62**(6), 685-691.
52. Bao, A. M., Swaab, D. F. 2010. Sex differences in the brain, behavior, and neuropsychiatric disorders. **The Neuroscientist**, **16**(5), 550-565.
53. Andreano, J. M., Cahill, L. 2009. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. **Learning memory**, **16**(4), 248-266.
54. Rizk-Jackson, A. M., Acevedo, S. F., Inman, D., Howieson, D., Benice, T. S., Raber, J. 2006. Effects of sex on object recognition and spatial navigation in humans. **Behavioural brain research**, **173**(2), 181-190.
55. Maccoby, E. E., Jacklin, C. N. 1978. **The psychology of sex differences** (Vol. 2). Stanford University Press.
56. Pohl, R. F., Bender, M., Lachmann, G. 2005. Autobiographical memory and social skills of men and women. **Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition**, **19**(6), 745-759.
57. Rahman, Q., Wilson, G. D., Abrahams, S. 2004. Sex, sexual orientation, and identification of positive and negative facial affect. **Brain and cognition**, **54**(3), 179-185.
58. Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiañez, R., Pérez-Iglesias, and et al. 2011. Sex-specific variation of MRI-based cortical morphometry in adult healthy volunteers: the effect on cognitive functioning. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, **35**(2), 616-623.
59. Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Gabrieli, J. D. 2002. Sex differences in the neural basis of emotional memories. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, **99**(16), 10789-10794.
60. Wallentin, M. 2009. Putative sex differences in verbal abilities and language cortex: A critical review. **Brain and language**, **108**(3), 175-183.

61. Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Pugh, K.R., Constable, R.T. and et al. 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. **Nature**, **373**(6515), 607-609.
62. Swaab, D. F. 1995. Development of the human hypothalamus. **Neurochemical research**, **20**(5), 509-519.
63. Cahill, L. 2006. Why sex matters for neuroscience. **Nature reviews neuroscience**, **7**(6), 477-484.
64. Cosgrove, K. P., Mazure, C. M., Staley, J. K. 2007. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. **Biological psychiatry**, **62**(8), 847-855.
65. Dekaban, A. S., Sadowsky, D. 1978. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, **4**(4), 345-356.
66. Gur, R.C., Gunning-Dixon, F., Bilker, W. B., Gur, R.E. 2002. Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. **Cerebral cortex**, **12**(9), 998-1003.
67. Goldstein, JM, Seidman, LJ, Horton, NJ and et al. 2001. İn vivo manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen yetişkin insan beyninin normal cinsel dimorfizmi. **Serebral korteks**, **11** (6), 490-497.
68. Gur, R.C., Turetsky, B.I., Matsui, M., Yan, M. et al. 1999. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. **Journal of Neuroscience**, **19**(10), 4065-4072.
69. Leonard, C.M., Towler, S., Welcome, S. and et al. 2008. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. **Cerebral cortex**, **18**(12), 2920-2931.
70. Cheng, Y., Chou, K.H., Decety, J., and et al. 2009. Sex differences in the neuroanatomy of human mirror-neuron system: a voxel-based morphometric investigation. **Neuroscience**, **158**(2), 713-720.

71. Luders, E., Narr, K.L., Thompson, P.M., Rex, D.E. and et al. 2006. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. **Human brain mapping**, **27**(4), 314-324.
72. Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.C., Baron-Cohen, S. and et al. 2014. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, **39**, 34-50.
73. Pardue, M.L., Wizemann, T.M. (Eds.). 2001. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?. National Academies Press.
74. Keller, K., Menon, V. 2009. Gender differences in the functional and structural neuroanatomy of mathematical cognition. **Neuroimage**, **47**(1), 342-352.
75. Bluhm, R.L., Osuch, E.A., Lanius, R.A. and et al. 2008. Default mode network connectivity: effects of age, sex, and analytic approach. **Neuroreport**, **19**(8), 887-891.
76. Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.N., Gohel, S. and et al. 2010. Toward discovery science of human brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, **107**(10), 4734-4739.
77. Weissman Fogel, I., Moayed, M., Taylor, K. S., Pope, G., Davis, K. D. 2010. Cognitive and default-mode resting state networks: Do male and female brains “rest” differently?. **Human brain mapping**, **31**(11), 1713-1726.
78. Zuo, X. N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D. S., Bangaru, S., ... Milham, M.P. 2010. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. **Journal of Neuroscience**, **30**(45), 15034-15043.
79. Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W. and et al. Michael, A. M. 2011. A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. **Frontiers in systems neuroscience**, **5**, 2.
80. Tian, L., Wang, J., Yan, C., He, Y. 2011. Hemisphere-and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. **Neuroimage**, **54**(1), 191-202.

81. Wang, L., Shen, H., Tang, F., Zang, Y., Hu, D. 2012. Combined structural and resting-state functional MRI analysis of sexual dimorphism in the young adult human brain: an MVPA approach. **Neuroimage**, **61**(4), 931-940.
82. Wu, K., Taki, Y., Sato, K., Hashizume, H. and et al. 2013. Topological organization of functional brain networks in healthy children: differences in relation to age, sex, and intelligence. **PloS one**, **8**(2).
83. Filippi, M., Valsasina, P., Misci, P., Falini, A., Comi, G., Rocca, M. A. 2013. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. **Human brain mapping**, **34**(6), 1330-1343.
84. Xu, C., Li, C., Wu, H., Wu, Y. and et al. 2015. Gender differences in cerebral regional homogeneity of adult healthy volunteers: a resting-state FMRI study. **BioMed research international**, **2015**.
85. Sole-Padulles, C., Castro-Fornieles, J., de la Serna, E., Calvo, R., Baeza, I., Moya, J., Sugranyes, G. 2016. Intrinsic connectivity networks from childhood to late adolescence: effects of age and sex. **Developmental cognitive neuroscience**, **17**, 35-44.
86. Zhang, C., Dougherty, C.C., Baum, S.A., White, T., Michael, A.M. 2018. Functional connectivity predicts gender: Evidence for gender differences in resting brain connectivity. **Human brain mapping**, **39**(4), 1765-1776.
87. Jamadar, S.D., Sforazzini, F., Raniga, P., Ferris, N. J., Paton and et al. 2019. Sexual dimorphism of resting-state network connectivity in healthy ageing. **The Journals of Gerontology: Series B**, **74**(7), 1121-1131.
88. Weis, S., Patil, K.R., Hoffstaedter, F., Nostro, A., and et al. 2020. Sex classification by resting state brain connectivity. **Cerebral cortex**, **30**(2), 824-835.
89. Milham, M. P., Fair, D., Mennes, M., Mostofsky, S.H. 2012. The ADHD-200 consortium: a model to advance the translational potential of neuroimaging in clinical neuroscience. **Frontiers in systems neuroscience**, **6**, 62.

90. Henson, R.N.A., Buechel, C., Josephs, O., Friston, K.J. 1999. The slice-timing problem in event-related fMRI. **NeuroImage**, **9**, 125.
91. Silva, A.C., Merkle, H. 2003. Hardware considerations for functional magnetic resonance imaging. **Concepts in Magnetic Resonance Part A: An Educational Journal**, **16**(1), 35-49.
92. Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., Turner, R. 1996. Movement-related effects in fMRI time-series. **Magnetic resonance in medicine**, **35**(3), 346-355.
93. Laird, A. R., Robinson, J. L., McMillan, K. M., Tordesillas-Gutiérrez, D., and et al. 2010. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. **Neuroimage**, **51**(2), 677-683.
94. Friston, K.J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., and et al. 1995. Spatial registration and normalization of images. **Human brain mapping**, **3**(3), 165-189.
95. Poldrack, R.A., Mumford, J.A., Nichols, T.E. 2011. Handbook of functional MRI data analysis. Cambridge University Press.
96. Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. **Human brain mapping**, **2**(4), 189-210.
97. Yu-Feng, Z., Yong, H., Chao-Zhe, Z., Qing-Jiu, C., and et al. 2007. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. **Brain and Development**, **29**(2), 83-91.
98. Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., and et al. 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.
99. Küblböck, M., Woletz, M., Höflich, A., Sladky, R., Kranz, G.S. and et al. 2014. Stability of low-frequency fluctuation amplitudes in prolonged resting-state fMRI. **Neuroimage**, **103**, 249-257.

100. Zuo, X.N., Xing, X.X. 2014. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, **45**, 100-118.
101. Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T. 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. **Neuroimage**, **15** (4), 870-878.
102. Lindquist, M. A. 2008. The statistical analysis of fMRI data. **Statistical science**, **23**(4), 439-464.
103. Gong, G., He, Y., Evans, A. C. 2011. Brain connectivity: gender makes a difference. **The Neuroscientist**, **17**(5), 575-591.
104. Giedd, J.N., Raznahan, A., Mills, K.L., Lenroot, R.K. 2012. magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. **Biology of sex differences**, **3**(1), 1-9.
105. Sacher, J., Neumann, J., Okon-Singer, H., Gotowiec, S., Villringer, A. 2013. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. **Magnetic resonance imaging**, **31**(3), 366-375.
106. Rubia, K. 2013. Functional brain imaging across development. **European child adolescent psychiatry**, **22**(12), 719-731.
107. İcer, S., Acer, İ., Baş, A., 2020. Gender-Based Functional Connectivity Differences in Brain Networks in Childhood. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, 105444.
108. İcer, S., Acer, İ., Analysis of Gender Differences with Functional Connectivity and Default Mode Network and Fronto-parietal Network. **Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi**, 298-303.
109. Ritchie, S. J., Cox, S.R., Shen, X., Lombardo, M.V. and et al. 2018. Sex differences in the adult human brain: evidence from 5216 UK Biobank participants. **Cerebral Cortex**, **28**(8), 2959-2975.

110. Weiss, E.M., Kemmler, G., Deisenhammer, E.A., Fleischhacker, W.W., Delazer, M. 2003. Sex differences in cognitive functions. **Personality and individual differences**, 35(4), 863-875.
111. Zhang, C., Cahill, N.D., Arbabshirani, M.R., White, T., Baum, S.A., Michael, A. M. 2016. Sex and age effects of functional connectivity in early adulthood. **Brain connectivity**, 6(9), 700-713.
112. Li, Y., Wang, Y., Jin, X., Niu, D., Zhang, L., Jiang, S. Y., ... Ho, G. W. 2020. Sex differences in hemispheric lateralization of attentional networks. **Psychological Research**, 1-13.
113. Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Roalf, D.R. and et al. 2015. Linked sex differences in cognition and functional connectivity in youth. **Cerebral cortex**, 25(9), 2383-2394.
114. Vinette, S. A., Bray, S. 2015. Variation in functional connectivity along anterior-to-posterior intraparietal sulcus, and relationship with age across late childhood and adolescence. **Developmental cognitive neuroscience**, 13, 32-42.
115. Lopez-Larson, M. P., Anderson, J. S., Ferguson, M. A., Yurgelun-Todd, D. 2011. Local brain connectivity and associations with gender and age. **Developmental cognitive neuroscience**, 1(2), 187-197.
116. Cservenka A., Stroup M.L., Etkin A., Nagel B.J. 2015. The effects of age, sex, and hormones on emotional conflict-related brain response during adolescence. **Brain Cogn.** 99, 135–150. 10.1016/j.bandc.2015.06.002.
117. Alarcón, G., Pfeifer, J. H., Fair, D. A., Nagel, B. J. 2018. Adolescent gender differences in cognitive control performance and functional connectivity between default mode and fronto-parietal networks within a self-referential context. **Frontiers in behavioral neuroscience**, 12, 73.
118. Etchell, A., Adhikari, A., Weinberg, L. S., Choo, A. L., Garnett, E. O., Chow, H. M., Chang, S. E. 2018. A systematic literature review of sex differences in childhood language and brain development. **Neuropsychologia**, 114, 19-31.

119. Burman, D.D., Bitan, T., Booth, J.R. 2008. Sex differences in neural processing of language among children. **Neuropsychologia**, **46**(5), 1349-1362
120. Plante, E., Schmithorst, V. J., Holland, S. K., Byars, A. W. 2006. Sex differences in the activation of language cortex during childhood. **Neuropsychologia**, **44**(7), 1210-1221.
121. Cattaneo, Z., Lega, C., Ferrari, C., Vecchi, T., and et al. 2015. The role of the lateral occipital cortex in aesthetic appreciation of representational and abstract paintings: A TMS study. **Brain and cognition**, **95**, 44-53.
122. Leung, H.C., Gore, J.C., Goldman-Rakic, P. S. 2002. Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. **Journal of cognitive neuroscience**, **14**(4), 659-671.
123. García-Madruga, J. A., Gómez-Veiga, I., Vila, J. Ó. 2016. Executive functions and the improvement of thinking abilities: The intervention in reading comprehension. **Frontiers in psychology**, **7**, 58.
124. Dong, H. H., Guo, M. X., Zhang, Y. T., Fu, Y., Shi, H. L. 2010, October. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with resting state ALFF. In *2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics* (Vol. 2, pp. 560-563). IEEE.

## EKLER

### EK 1.

#### TOHUM BÖLGESİ KISALTMALARI

##### **DMN- Default Mode Network**

MPFC: Middle prefrontal cortex

LP (L): lateral parietal cortex left

##### **SMN-Sensorimotor Network**

Lateral (L) Lateral left

Lateral (R) Lateral right

##### **VN-Visual Network**

Occipital

##### **SN-Saliience Network**

ACC: Anterior cingulate cortex

RPFC (L): rostral prefrontal cortex left

##### **DAN-Dorsal Attention Network**

FEF (R): Frontal eye field right

IPS (L): Intraparietal sulcus left

IPS (R): Intraparietal sulcus right

##### **FPN-Frontoparietal Network**

LPFC (L): lateral prefrontal cortex left

LPFC (R): lateral prefrontal cortex right

PPC (R): posterior parietal cortex right

##### **LN-Language Network**

IFG (R): Inferior frontal gyrus right

##### **CN-Cerebellum Network**

Anterior and posterior cerebellum

## İLİŞKİLİ BÖLGELER KISALTMALARI

**aMTG l:** Middle Temporal Gyrus, anterior division left

**aMTG r:** Middle Temporal Gyrus, anterior division right

**TP l:** Temporal Pole left

**TP r:** Temporal Pole right

**sLOC r:** Lateral occipital cortex, superior division right

**Cuneal r:** Cuneal right

**pMTG l:** Middle Temporal Gyrus, posterior division left

**pSTG l:** Superior temporal gyrus, posterior division left

**pSTG r:** Superior temporal gyrus, posterior division right

**SMA L:** Supplementary motor area left

**SMA r:** Supplementary motor area left

**PreCG l:** Precentral Gyrus left

**SubCalC:** Subcallosal cortex

**Putamen r:** Putamen right

**Caudate r:** Caudate right

**PostCG r:** Postcentral gyrus right

**CO r:** Central opercular cortex right

**CO l:** Central opercular cortex left

**SFG l:** Superior frontal gyrus left

**SFG r:** Superior frontal gyrus right

**pPaHC l:** Parahippocampal gyrus left

**Hippocampus l:** Hippocampus left

**pTFusC l:** Temporal fusiform cortex, posterior division left

**LG l:** Lingual gyrus left

**MidFG l:** Middle frontal gyrus left

**MidFG r:** Middle frontal gyrus right

**PaCiG l:** Paracingulate gyrus left

**PaCiG r:** Paracingulate gyrus right

**FP r:** Frontal Pole left

**FP l:** Frontal Pole right

**PT l:** Planum temporal left

**PO l:** Parietal operculum cortex left

**pSMG l:** Supramarginal gyrus, posterior division left

**FOrb l:** Frontal orbital cortex left

**FO r :** Frontal Operculum Cortex Right

**AC:** Cingulate gyrus, anterior division

**IC l:** Insular Cortex Left

**PC:** Cingulate Gyrus, posterior division

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı:** İREM ACER  
**Uyruğu:** Türkiye (T.C)  
**Doğum Tarihi ve Yeri:** 30.01.1994 - Nevşehir  
**Medeni Durum:** Bekâr  
**e-mail:** iremmacer@gmail.com  
**Yazışma Adresi:** Fatih Sultan Mehmet Mah. Mimar Sinan Cad. No:87/6  
 Merkez/NEVŞEHİR

### EĞİTİM

| Derece        | Kurum                                                                                   | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Yüksek Lisans | Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,<br>Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı | -                |
| Lisans        | Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi,<br>Elektrik-Elektronik Mühendisliği             | -                |
| Lisans        | Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği                                          | 2016             |
| Lise          | Nevşehir Anadolu Lisesi, Nevşehir                                                       | 2012             |

### YABANCI DİL

İngilizce

### YAYINLAR

#### Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI, AHCI)

- İçer, S., Acer, İ., & Baş, A. (2020). Gender-Based Functional Connectivity Differences in Brain Networks in Childhood. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 105444. (<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105444>)

#### Diğer İndekslere Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- Acer, İ., İçer, S. (2020). Analysis of Gender Differences with Functional Connectivity and Default Mode Network and Fronto-parietal Network. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 298-303. (<https://doi.org/10.31590/ejosat.araconf38>)

**Hakemli Kongre/Sempozyumların Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar**

- İer S., Acer İ., Genge Benli Ő., zmen S., CoŐkun A. (Temmuz, 2018).  
Assessment of Head Movement in Resting State fMRI Data with Regional Homogeneity (REHO). II. International Scientific and Vocational Studies Congress (BILMES), 1249-1253. Nevşehir, Trkiye.

