



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞUNDA  
İNHİBİTÖR KONTROLÜN TESPİTİNDE FONKSİYONEL MRG  
KULLANIMININ YERİ**

Dr. İkram Eda Duman

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞUNDA  
İNHİBİTÖR KONTROLÜN TESPİTİNDE FONKSİYONEL MRG  
KULLANIMININ YERİ**

Dr. İkram Eda Duman

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gazanfer Ekinci

İSTANBUL-2017

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptıkları büyük katkılarından, esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Feyyaz Baltacıoğlu'na, Prof. Dr. Davut Tüney'e, Prof. Dr. Erkin Arıbal'a, Prof. Dr. Çagatay Çimşit'e, Yrd. Doç. Dr. Rabia Ergelen'e, Yrd. Doç. Dr. Onur Buğdaycı'ya, öğretim görevlisi Dr. Ruslan Asadov'a;

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gazanfer Ekinci'ye;

Bu tez çalışmasına katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayşe Rodopman Arman'a;

Bu tez çalışmasına katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı asistanları Dr. Elvan Başak Usta ve Dr. Güzde Özden Bilim'e;

Bu tez çalışmasına katkıları olan Merve Dabağoğlu'na;

Bu tez çalışmasını destekleyen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte dostça ve uyum içinde çalıştığım sevgili asistan, hemşire, teknisyen, sağlık memuru ve sekreter arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sevgili aileme;

Teşekkür ederim.

Dr. İkrım Eda Duman

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME .....	3
2.1.1. FMRG'nin Tarihçesi.....	4
2.1.2. FMRG'nin Prensipleri .....	5
2.1.3. FMRG'de Teknik.....	9
2.1.4. FMRG'de Çalışma Dizaynı .....	12
2.1.5. Artefaktlar.....	15
2.1.6. Sinyal Datasının Analizi.....	17
2.2. OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK.....	20
2.2.1. OKB'nin Tarihçesi.....	21
2.2.2. OKB'nin Epidemiyolojisi.....	21
2.2.3. OKB'nin Klinik Özellikleri .....	22
2.2.4. OKB'nin Etiyolojisi.....	28
2.2.5. Tedavi .....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
4. BULGULAR .....	43
5. TARTIŞMA .....	62
6. SONUÇ .....	68
7. KAYNAKLAR .....	69

## ÖZET

### ÇOCUKLUK ÇAĞI OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞUNDA İNHİBİTÖR KONTROLÜN TESPİTİNDE FONKSİYONEL MRG KULLANIMININ YERİ

Dr. İkram Eda Duman

**AMAC:** OKB ile ilgili daha önce yapılmış olan nöropsikolojik çalışmaların çoğu, OKB'nin kognitif bozuklukla ilişkili olduğunu ve özellikle hastalığa spesifik olan tekrarlayıcı düşünce ve davranışların inhibitör kontrol ile ilgili bir defisitten kaynaklanıyor olabileceğini ortaya koymuştur. Önceki fMRG çalışmalarında, fronto-striatal, temporal ve parietal alanlarda bilişsel ve motor görevlerde disfonksiyon gösterilmiştir. Fakat, bazı çalışmalarda artmış aktivasyon, bazılarında azalmış aktivasyon izlenmiş olup, sonuçlar tutarsızdır. Bu tutarsız sonuçların, çalışmalara bazen tedavi altında olan hastaların dahil edilmiş olmasından ya da fonksiyonel MR görüntüleme için kullanılan farklı deney paradigmalardan (semptom provokasyonu/ motor inhibisyon/ bilişsel inhibisyon) kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca daha önceki araştırmalarda kullanılan paradigmalardaki kontrol durumları gerçek bir bazal durum değildir. Dizaynların çoğu sadece görev ve kontrol durumları içerip, gerçek bir bazal durum olmayan kontrol durumunu değerlendirecek nötral durumu içermediğinden çalışma sonuçları kesin olmayabilir. Dolayısıyla, bizim amacımız hem görev durumunu hem de kontrol durumunu değerlendirerek beyin aktivasyonlarının ya da hipoaktivasyonlarının, başlangıçtan itibaren mi olduğunu yoksa yalnızca görev durumunda mı olduğunu ortaya koymaktır. Stroop test, bilişsel inhibisyon ile en güçlü ilişkisi bulunan testtir. Stroop testte katılımcılardan beklenen; öğrenilmiş ve otomatikleşmiş olan okuma davranışlarını bastırıp, ekranda beliren yazının rengini söylemeleri olduğundan, Stroop test bilişsel inhibitör kontrolü test etmektedir. Bildiğimiz kadarı ile bizim çalışmamız, pediatrik OKB'de inhibitör kontrolün tespitinde Stroop testle yapılan ilk fMRG çalışmasıdır. Obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklara ve sağlıklı gönüllülere Stroop testi uygulanarak yapılan bu fonksiyonel MR çalışmasının amacı; fMRG çalışmalarıyla kognitif beyin fonksiyonlarını değerlendirirken bu limitasyonların üstesinden gelmek, OKB

patogenezinde etkili olan ve inhibitör kontrol denetimini yapan frontostriatal bölgelerdeki disfonksiyonu araştırmak ve ortaya koymaktır.

**YÖNTEM:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra, çalışmamıza, Eylül 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında yaşları 8 ile 15 arasında olan OKB'li 7 çocuk hasta ve 8 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm aile ve katılımcılardan yazılı onam alındı. Kontrol grubu OKB grubu ile yaş, cinsiyet, IQ, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 8 sağlıklı çocuk ile oluşturuldu. **Renkli-Kart-Stroop görevi** sabit sırayla (nötr uyarılar, uyumlu uyarılar, uyumsuz uyarılar), görsel olarak ters projeksiyon ekranları ve MR uyumlu monitörler aracılığı ile katılımcılara sunuldu. Radyolog, tarama sırasında katılımcı ile birlikte bulunarak, katılımcının görevlere cevap datalarını kaydetti. FMRG dataları, Stroop görevi performansı sırasında kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı her bir deneğe nötral, uyumlu, uyumsuz uyarıların her birinde aktive olan beyin bölgelerini belirleyebilmek için tek-örneklem *t*-testi uygulandı. Her bir katılımcıya uyumlu uyarılarda nötr uyarılara göre daha fazla aktive olan beyin bölgelerini göstermek için *t*-test uygulandı Her bir katılımcıya uyumsuz uyarılarda nötr uyarılara göre daha fazla aktive olan beyin bölgelerini göstermek için *t*-test uygulandı. Uyumlu-nötr blokların (basit dikkat gerektiren durum) ve uyumsuz-nötr blokların (inhibitör kontrol görev durumu) karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan voksel değerleri, *t*-test'nin SPM haritaları ile belirlendi. Sonra *Z* skorlarına normalize edildi. Ortaya çıkan *Z*-istatistik görüntüleri,  $Z > 1.96$  ve  $p < 0.05$  düzeltilmiş küme anlamlılık eşiği tarafından belirlenen kümeler kullanılarak eşiklendi (150). Aktivasyon haritaları grup analizinde kullanılmak üzere standart uzay görüntüleri şeklinde kaydedildi (registration) (151). Yüksek düzey (grup düzeyinde) analizler mikst etki analizi kullanılarak gerçekleştirildi (152). Bu genel lineer model grup etkisini de içermektedir. Mikst etki modeli kullanılarak hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırma iki-örneklem *t*-testi ile yapıldı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış ve azalmış aktivasyonları göstermek için grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar test edildi. Aktivasyon haritaları voksel düzeyinde  $p < 0.05$  (düzeltilmemiş) istatistiksel eşik değeri kullanılarak üretildi.

**BULGULAR:** Yapılan klinik değerlendirme sonucunda hiçbir hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, tik bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek tanılar yoktu. Normal kontrollerle OKB’li çocuk hasta grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında; IQ, yaş, ÇDÖ ve anksiyete ölçümlerinde anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Cinsiyet açısından OKB ve normal gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tarama sırasında radyolog tarafından yapılan Stroop test değişkenlerinin performansında gruplar arası anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Uyumlu-nötr uyaran durumunda (basit dikkat gerektiren durum) OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar; sol dorsolateral prefrontal korteks (orta frontal girus), bilateral superior ve inferior frontal giruslar, bilateral insular korteksler, bilateral parietotemporal bölgeler olarak bulundu. Uyumsuz-nötr uyaran durumunda (inhibitör kontrol görevi) OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar; sol dorsolateral prefrontal korteks, bilateral inferior frontal giruslar, bilateral orbitofrontal korteksler, sol anterior singulat korteks (ASK), sağ frontomedial korteks (FMK), bilateral insular korteksler, bilateral parietotemporal bölgeler, bilateral kaudat nükleuslar, bilateral pallida, bilateral putamen, bilateral talamus olarak bulundu. Basit dikkat gerektiren durum ve inhibitör kontrol görevi karşılaştırıldığında, yalnızca inhibitör kontrol durumunda olan ve OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar; sol ASK, bilateral orbitofrontal korteks, sağ FMK, bilateral talamus, bilateral kaudat nükleuslar, bilateral pallida ve putamen olarak bulundu.

**SONUÇ:** Çalışmamızın sonuçları çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda inhibitör kontrolde frontostriatotalamik bölgeler ve anterior singulat korteksin etkili olduğu hipotezini desteklemektedir ve ancak fMRG’de uygun görev paradigması ve veri analizi yöntemi kullanılarak bu sonuçlar sağlıklı bir şekilde ortaya konabilir.

**Anahtar sözcükler:** FMRG, obsesif-kompulsif bozukluk, inhibisyon kontrolü, fMRG görev paradigmaları, Stroop görevi

## ABSTRACT

### THE ROLE OF FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PEDIATRIC OBSESSIVE-KOMPULSIVE DISORDER DURING TASKS OF INHIBITORY CONTROL

Dr. İkrım Eda Duman

**AIM:** Neuropsychological studies have shown that abnormal inhibitory networks may be implicated in the pathophysiology of OCD and could account for both of the disorder's core symptoms; whereby obsessions result from a failure to inhibit thoughts, and compulsions from a failure to inhibit behaviour. Previous functional imaging studies in OCD have found dysfunction in frontal, striatal, temporal and parietal regions during tasks of inhibitory control. However, results have been inconsistent with conflicting findings of both increased and decreased activation during tasks of inhibition. This may have arisen because the majority of studies were confounded by the inclusion of medicated subjects. Also different neuroimaging studies used different tasks paradigm (symptom provocation/ motor inhibition/ cognitive inhibition), therefore limiting comparability between investigations. Also, the control conditions of paradigms used in the investigations were not a real baseline condition. Concerning this point results may not be conclusive, because these design only included task and control trials without a neutral trial as a control period in the fMRI scanning. We, therefore, aimed to identify whether the brain activation or hipactivation of the patients started from the control condition or from the task condition. The Stroop test, a task that is strongly related to action-monitoring function. The Stroop test is used to examine action-monitoring function because it requires subjects to suppress the automatic processing of a word's meaning while prioritizing the less automatic processing of the color in which the word is presented. However, our study is probably the first fMRI study to examine brain activation of pediatric OCD patients during performance of the Stroop task of cognitif inhibitory control. Purpose of this study was to overcome these limitations by studying brain function with using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and evaluate and



demonstrate dysfunction of frontostriatal pathway which is involved in cognitive form of inhibition and play role in the pathophysiology of the disorder by using fMRI during performance of Stroop test in children with OCD and healthy control.

**METHOD:** Seven children and adolescents with OCD and 8 healthy controls matched by age, gender, IQ and education level participated in the study. Local Ethics Committee approved the study and written informed consent was obtained from all the subjects and families. Only the subjects with right handedness and whose IQ scores were above 90, between 8 and 15 years of age were chosen for the study. The Stroop tasks were presented in fixed order (neutral, congruent, incongruent), using a video projector within the MRI scanner, and response data were recorded by radiologist during MR scanning. Functional magnetic resonance imaging data were obtained during the performance of Stroop task. Preprocessing and statistical analysis of the fMRI data was carried out. For each subject, t-test comparisons were performed in order to identify the cerebral areas showing higher activation during the incongruent stimuli minus the neutral stimuli (inhibitory control task) condition and the congruent stimuli minus the neutral stimuli (simple attention task). Resulting z-statistic images were thresholded using clusters determined by  $Z > 1.96$  and a corrected cluster significance threshold of  $p < 0.05$  (150). Activation maps were registered to standard space images (151), for use in group analysis. Higher-level (group level) analysis was carried out using mixed effects analysis (152). The general linear model included the group effects. We tested for group averages and differences between groups as the contrast of interest. No cluster correction were performed for group analysis.

**FINDINGS:** No patient had comorbidity at the time of initial assessment (nor attention deficiency and hyperactivity disorder, nor tics disorders, anxiety, depression or others that can alter our results of fMRI study). There was no significant difference between the OCD and control groups in measures of IQ, age, sex, handedness, anxiety and depression at the time of scanning ( $p > 0,05$ ). No significant between-group difference was observed for any of the Stroop performance variables during scanning ( $p > 0,05$ ). The left dorsolateral prefrontal cortex (middle frontal gyrus), bilateral superior and inferior frontal gyri, bilateral

insular cortices, bilateral parietotemporal regions showed significantly decreased activation for the OCD group compared with the control group during the simple attention task (the congruent stimuli minus the neutral stimuli condition). The left dorsolateral prefrontal cortex, right frontal medial cortex (FMC), bilateral inferior frontal gyri, bilateral orbitofrontal cortices, left anterior cingulate cortices (ACC), bilateral insular cortices, bilateral parietotemporal regions, bilateral caudate nuclei, bilateral globus pallidus, bilateral putamen, bilateral thalamus showed significantly decreased activation for the OCD group compared with the control group during the inhibitory control task (the incongruent stimuli minus neutral stimuli). During the comparison of the simple attention task condition with the inhibitory control condition, the OCD group showed significantly decreased activation only during the inhibitory control task in the right frontal medial cortex, bilateral orbitofrontal cortices, left anterior cingulate cortices, bilateral caudate nuclei, bilateral globus pallidus, bilateral putamen, bilateral thalamus.

**CONCLUSION:** These findings support the hypothesis that pediatric OCD is characterised by a underactivation of frontostriatothalamic brain regions and anterior cingulate cortices necessary for interference inhibition and further these results can be demonstrated accurately by using appropriate fMRI task paradigm and data analysis methods.

**Keywords:** FMRI, obsessive-compulsive disorder, inhibitory control, fMRI task paradigm, Stroop task

## KISALTMALAR

**OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk**

**BOLD: Blood-oxygen-level-dependent (Kan oksijen düzeyine bağlı)**

**bSKA: Bölgesel serebral kan akımı**

**bSKH: Bölgesel serebral kan hacmi**

**Hb: Hemoglobin**

**HDC: Hemodinamik cevap**

**HCF: Hemodinamik cevap fonksiyonu**

**FMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme**

**TR: Time to repetition (Tekrarlama zamanı)**

**TE: Time to echo (Eko dinleme zamanı)**

**CGI: Clinical global impression-severity (Genel klinik izlenim-bozulma)**

**ÇATÖ: Çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği**

**DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**

**OFK: Orbitofrontal korteks**

**ASK: Anterior singulat korteks**

**DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks (orta frontal girus)**

**vmPFK: Ventromedial prefrontal korteks**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk, obsesyon adı verilen takıntılı düşünce, fikir ve dürtüler ile kompulsiyon adı verilen yineleyici davranışlar ve zihinsel eylemlerden oluşan nörogelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur. Hayat boyu prevalansının yaklaşık %1-3 arasında olduğu düşünülmektedir (1). OKB; çocuğun sosyal hayatı, okul başarısı ve aile ilişkileri üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (2). Çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunun yüksek prevalansı ve çocuğun hayatı üzerindeki olumsuz etkileri, bozukluğun altında yatan mekanizmanın tespitini daha da önemli kılmıştır.

OKB ile ilgili daha önce yapılmış olan nöropsikolojik çalışmaların çoğu, OKB'nin kognitif bozuklukla ilişkili olduğunu ve özellikle hastalığa spesifik olan tekrarlayıcı düşünce ve davranışların inhibitör kontrol ile ilgili bir defisitten kaynaklanıyor olabileceğini ortaya koymuştur. Obsesif kompulsif bozukluğu olan kişilerde, inhibitör kontrolü sağladığı düşünülen prefrontal, singulat ve striatal bölgelerin anormal olduğuna dair kanıtlar gittikçe artmaktadır (3-4). Daha önce yapılan fMRG çalışmalarında, inhibisyon ile ilişkili orbitofrontal korteks, anterior singulat ve kaudat nükleusta fonksiyonel ve yapısal anormallikler tespit edilmiştir (5-6). Spesifik olarak orbitofrontal korteksi, subkortikal alanlara bağlayan bağlantı devrelerinde disfonksiyonun OKB hastalarında anormal cevap inhibisyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (3-7). Daha önce bu konu ile ilgili yapılmış fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında OKB'de kortiko-striato-talamik bölgelerin tutulmuş olabileceği gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda beynin bazı bölgelerinde hiperaktivasyon ve ya hipoaktivasyon saptanmışken, bazı çalışmalarda da aynı beyin bölgelerinde sırasıyla hipoaktivasyon ve ya hiperaktivasyon saptanmıştır (5-11). Bu tutarsız sonuçların çalışmalara, erişkin hastaların, tedavi altında olan erişkin ve çocuk hastaların, eş tanıları olan hastaların dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu tutarsız sonuçların fonksiyonel MR görüntülemede kullanılan farklı deney paradigmalardan (semptom provokasyonu/ motor inhibisyon/ bilişsel inhibisyon) kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca inhibisyon kontrol görevi sırasında yalnızca inhibitör kontrol ile ilişkili alanlar değil dikkat ile ilişkili alanlar da aktive olmaktadır (9, 158, 159). Bu sonuçların da farklı deney paradigmalarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dizaynların çoğu sadece görev ve kontrol durumları içerip, gerçek bir bazal durum olmayan kontrol durumundaki beyin aktivasyonlarını değerlendirecek nötral durumu içermediğinden, çalışma sonuçları kontrol durumunda aktive olan yerleri ortaya koymamaktadır. Biz çalışmamızda, fMRG paradigmamıza nötral uyaranları da ekleyerek gerçek bir bazal durum olmayan kontrol durumunda kontrol grubunda ve OKB grubunda aktive olan beyin bölgelerini değerlendirdik. Dolayısıyla, bizim amacımız aynı zamanda hem görev durumunu hem de kontrol durumunu değerlendirerek, beyin aktivasyonlarının ya da hipoaktivasyonlarının başlangıçtan itibaren mi olduğunu yoksa yalnızca görev durumunda mı olduğunu ortaya koymaktır. Bu nedenle bu çalışmada, yukarıda tanımlanan limitasyonları ortadan kaldırmak için yeni tanı almış veya ilaç tedavisini bırakmasının ardından en az iki hafta geçmiş olan, eştanısı olmayan OKB'li çocuklara ve benzer yaşa, cinsiyete ve benzer IQ'ya sahip sağlıklı çocuklara nötral uyaranlar da içeren Stroop task uygulanarak fonksiyonel MR çekilmiştir. Stroop test, bilişsel inhibisyon ile en güçlü ilişkisi bulunan testtir. "Araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi", "uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi" değerlendirir. Stroop testin ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki olduğu bulunmuştur (12). Stroop testte katılımcılardan beklenen; öğrenilmiş ve otomatikleşmiş olan okuma davranışlarını bastırıp, ekranda beliren yazının rengini söylemeleri olduğundan, Stroop test bilişsel inhibitör kontrolü test etmektedir. Bildiğimiz kadarı ile bizim çalışmamız, çocuklarda Stroop testle yapılan ilk çalışmadır. Obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklara ve sağlıklı gönüllülere Stroop testi uygulanarak yapılan bu fonksiyonel MR çalışmasının amacı; fMRG çalışmalarıyla kognitif beyin fonksiyonlarını değerlendirirken bu limitasyonların üstesinden gelmek, OKB patogenezinde etkili olan ve inhibitör kontrol denetimini yapan frontostriatal bölgelerdeki disfonksiyonu araştırmak ve ortaya koymaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme beyin anatomisini, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ise beyin fonksiyonlarını inceler. Kortikal nöral aktivasyonun, bölgesel kan akımını (bSKA) arttırarak kapiller ve venöz oksijenizasyonu arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir. fMRG kan oksijenizasyonunda ortaya çıkan bu değişikliği saptayarak nöral aktivasyonu dolaylı yoldan ortaya koymaktadır (13,14). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), beynin spesifik fonksiyonlarını ölçen ve lokalize eden noninvazif bir görüntüleme yöntemidir. Motor, duyu, dil, bellek gibi birçok beyin fonksiyonları, kapillerler ve drenaj venlerindeki lokal hemodinamik değişiklikler aracılığı ile indirekt olarak değerlendirilmektedir. Değerlendirilecek beyin alanının spesifik görevler ile uyarımına ihtiyaç vardır. Kan oksijen düzeyine bağlı ("*blood-oxygen-level-dependent*")(*BOLD*) tekniği, kanı intrinsik kontrast olarak kullanıp intravenöz paramanyetik kontrast madde veya radyoaktif madde enjeksiyonunu gereksiz kılmaktadır (15). fMRG beyin haritalamasında, spesifik görevler gerçekleştirilirken, beynin yüzlerce görüntüsü alınmaktadır. Standart paradigmalarda, denekler, birbirlerini devamlı şekilde takip eden aktif (görev) ve kontrol (dinlenme) durumları uygulanırken devamlı olarak görüntülenmekte ve her göreve ilişkin alanlarda sinyal intensitesinde hızlı bir artış gözlenmektedir. Oluşan görüntü serileri görev paradigmaları ile korelasyon gösteren sinyal değişikliklerini ortaya koymak üzere analiz edilmektedir. Anlamlı sinyal artışı gösteren uyarıcı bağımlı veriler renkle

kodlanmakta ve anatomik korelasyon için yapısal manyetik rezonans görüntüleri ile örtüştürülmektedir (16). Yeni gradient sistemleri ve ultra-hızlı MR sekanslarının geliştirilmesi ile birlikte, beyin klinik olarak kabul edilebilir zaman dilimlerinde incelenmeye başlanabilmiştir (15).

### **2.1.1. FMRG'nin tarihçesi**

19. yüzyılın sonlarına doğru Charles S. Roy ve Charles S. Sherrington, enerji metabolizması ile beyin kan akımı arasında “eşleşme” (*coupling*) olduğunun ilk kanıtlarını ortaya koymuşlardır. Deneylerinde, anestezi altındaki köpeklerin beyin yüzeylerine yerleştirdikleri monitörlerle kan akımı hacmindeki fluktuasyonları ölçmüşlerdir. Böylece beyinde kan hacminin (ve dolayısıyla kan akımının) lokal olarak değişebileceğini göstermişlerdir. Ancak beynin bu değişikliklerden sorumlu olabileceği tartışmalı olarak kalmıştır (17).

1948 yılında, Seymour Kety ve Carl Schmidt yaptıkları deneyde, beyindeki bölgesel kan akımının beynin kendisi tarafından regüle edildiğini göstermişlerdir. Deneylerinde, nöronlar daha fazla oksijen kullandığında, kimyasal sinyallerle komşu kan damarlarının dilate olduğunu ortaya koymuşlardır. Vasküler kan hacmindeki artış, kan akımında lokal artışa neden olmaktadır (18). Bu deneyin yayınlandığı zamanlarda Kety ve Schmidt beyin bilimcisi olmaktan çok vasküler fizyologlar olarak biliniyorlardı. Buna rağmen, beyin metabolizması ile doğrudan korelasyon gösteren serebral kan akımını ölçebilme, insanda beyin fonksiyonlarının araştırılabilmesi yönünde çığır açmıştır.

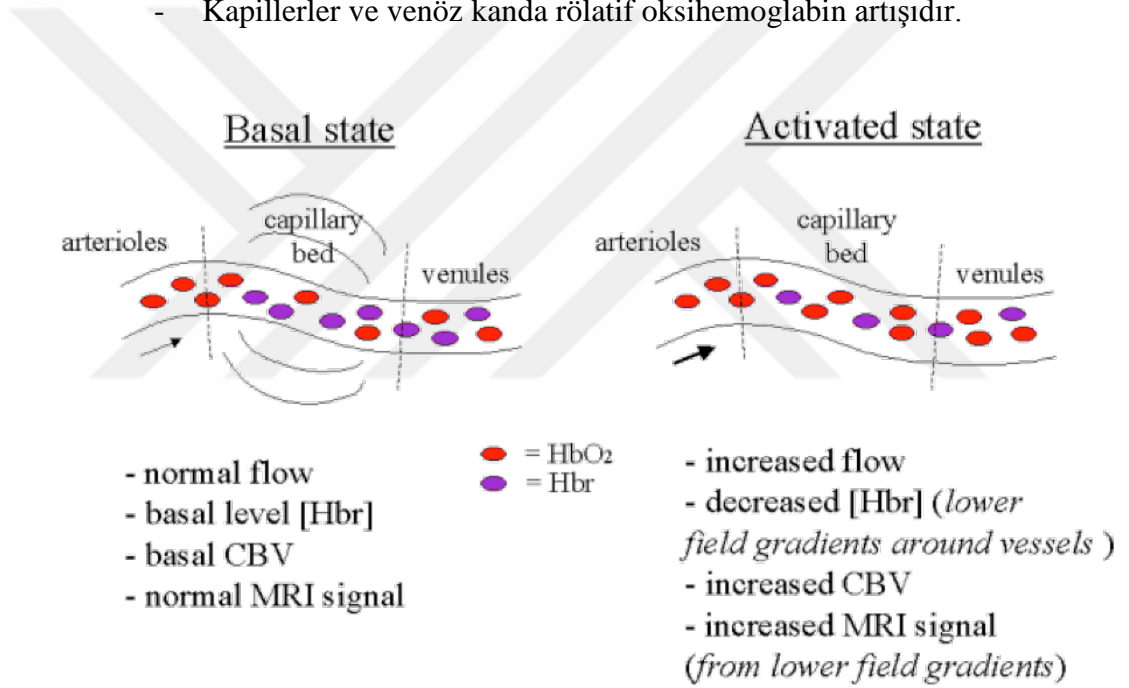
FMRG'nin ortaya çıkışı 1990'lı yıllarda Seiji Ogawa ve Kenneth Kwong'un yaptığı çalışmalara dayanmaktadır (19, 20).

### 2.1.2. fMRG'nin prensipleri

Nöron uyarımının yol açtığı artmış sinaptik aktivite, fonksiyonel alanlarda artmış enerji ve oksijen ihtiyacına neden olur. Nörovasküler eşleşme (*Neurovascular Coupling*) aracılığıyla oluşan lokal hemodinamik değişiklikler, fMRG ile yüksek uzaysal doğrulukla ölçülebilir (Şekil 1, 2).

Ölçülebilen lokal hemodinamik değişiklikler;

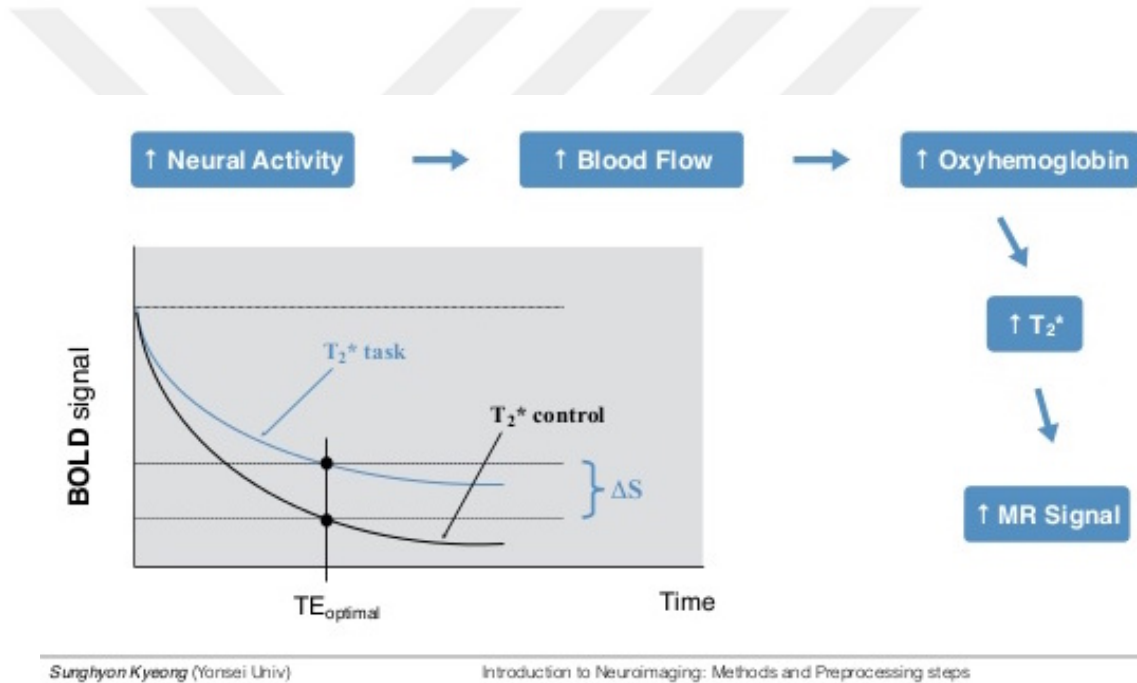
- Lokal serebral kan hacminde (bSKH) artış
- Lokal serebral kan akımında (bSKA) artış
- Kapillerler ve venöz kanda rölatif oksihemoglobinin artışıdır.



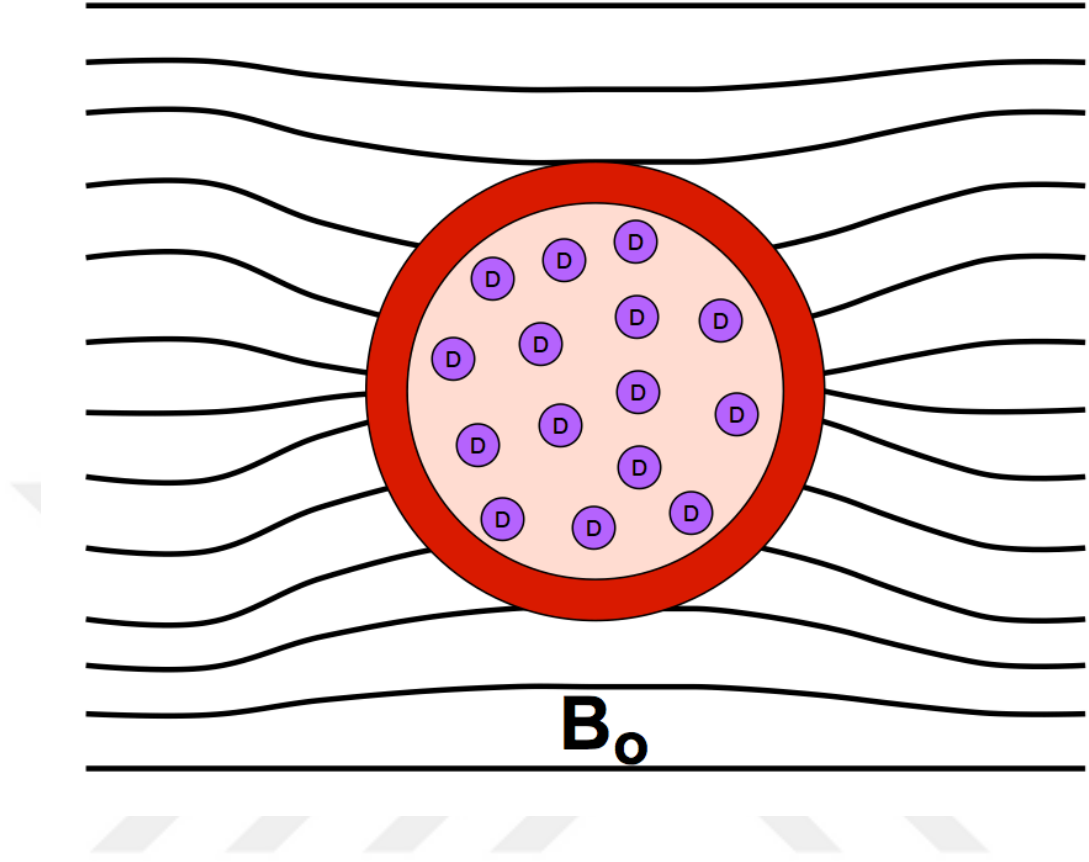
**Şekil 1.** Bazal durum (basal state) ve aktif durum (activated state) arasındaki farklar ve nörovasküler eşleşme (160). Arterioles: arteriyoller, capillary bed: kapiller yatak, venules: venüller, normal flow: normal serebral kan akımı, basal level Hbr: bazal durum hemoglobin, basal CBV: bazal durum serebral kan hacmi, increased flow: artmış akım, decreased Hbr (*lower field gradients around vessel*): azalmış bazal durum Hb seviyesi (damarlar etrafında manyetik alan gradiyentinde azalma), increased CBV: artmış serebral kan hacmi, increased MRI signal (*from lower field gradients*): artmış MR sinyali (azalmış manyetik alan gradiyenti sonucu), HbO<sub>2</sub> : Oksi-hemoglobin



BOLD tekniği, oksijene (oksi-Hb) ve deoksijene hemoglobinin (deoksi-Hb) farklı manyetik özelliklerinden yararlanarak görüntü kontrastı oluşturmaya dayanır (Şekil 2). Paramanyetik deoksi-Hb, manyetik alanda lokal alan inhomojenitesi oluşturarak *susceptibility*-ağırlıklı ( $T_2^*$ ) görüntülerde, sinyal kaybına yol açarken, diamanyetik oksi-Hb eksternal manyetik alanla etkileşmez ( Şekil 3 ). Paramanyetik deoksi-Hb,  $T_2^*$  ağırlıklı görüntülerde, güçlü manyetik alan inhomojenitesi oluşturarak, hızlı faz kaybına neden olur. Dolayısıyla  $T_2^*$  ağırlıklı görüntülerde vasküler yapılar içeren voksellerde sinyal intensitesini azaltır. Diamanyetik oksi-Hb, eksternal manyetik alanla etkileşmez, daha yavaş faz kaybına neden olur. Dolayısı ile  $T_2^*$  ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitesini artırır.



**Şekil 2.** Nörovasküler eşleşme ve MR BOLD sinyal eldesi (161). Neural activity: nöral aktivite, blood flow: kan akımı, Oxyhemoglobin: oksi-Hb,  $T_2^*$  task: aktif dönemde  $T_2^*$  sinyali,  $T_2^*$  control: dinlenme döneminde  $T_2^*$  sinyali,  $\Delta S$ : aktif dönem  $T_2^*$  sinyali ile dinlenme dönemi  $T_2^*$  sinyali arasındaki fark,  $TE_{optimal}$ :  $\Delta S$ 'in en yüksek olduğu döneme uygun eko dinleme zamanı

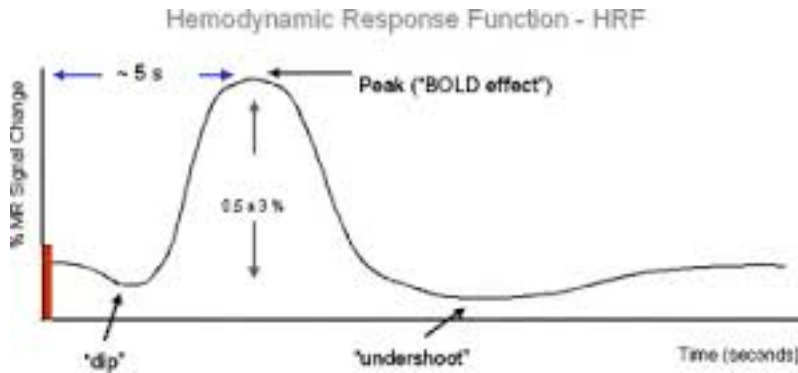


**Şekil 3.** Eritrosit içerisinde izlenen paramanyetik deoksi-Hb (D) damar çevresindeki manyetik alanda ( $B_0$ ) lokal alan inhomojenitesi ve distorsiyona neden olmaktadır (162).

Dinlenme halindeyken, bölgesel serebral kan akımı ile glukoz ve oksijenin bölgesel serebral metabolik hızları arasında yakın bir ilişki vardır. Nöronal aktivasyon bSKA'da %50'lere varan bir artışla sonuçlanır. Nöronal aktiviteye bağlı fMRG BOLD sinyalinde meydana gelen değişikliğe hemodinamik cevap (HDC) denir. HDC, hemodinamik cevap fonksiyonu (HCF) ile ifade edilir ( Şekil 4 ). HCF, stimulus sonrası yaklaşık 5-6 saniyede zirveye ulaştıktan sonra, yaklaşık 12 saniye sonra bazal seviyeye ulaşır. Kısa bir süre bazal seviyenin de altına indikten sonra, uyarı sonrası 25-30 saniyede nihayetinde bazal seviyeye tekrar ulaşarak sonlanır (Şekil 4 ) (21,22,56).

BOLD sinyal zaman eğrisi, BOLD etkisi ve hemodinamik cevap arasındaki lineer olmayan ilişkiyi ortaya koyan, matematiksel model ile hesaplanmaktadır (54).

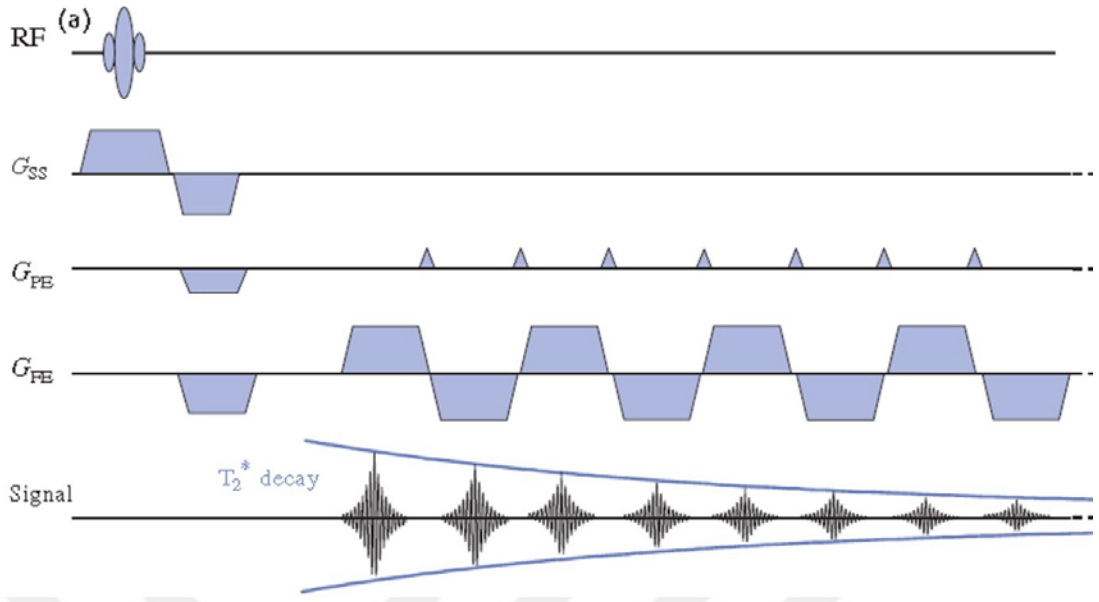
Spesifik nöronal uyarım lokal serebral oksijen tüketimini arttırarak, fonksiyonel alanda önce oksî-Hb’de azalmaya ve deoksi-Hb’de artışa neden olur. Yaklaşık ilk iki saniye spesifik nöronal uyarıma hızlı nöronal cevap dönemidir. Bu dönemde, nöronlar, kapiller yataktaki oksijeni kullanarak lokal olarak deoksijene hemoglobinde artışa neden olurlar ve MR BOLD sinyalinde kısa bir süre düşüş yaşanır. Bu düşüşe ilk düşüş ya da “ *initial dip*” adı verilir ( Şekil 4 ). Takip eden 4 saniyede, aktif nöronlara oksijene kan sağlamak için kapillerler ve drenaj venlerinde perfüzyon artışı gerçekleşir. Lokal olarak kan akımı dramatik olarak artarak, ortama oksijene hemoglobin sağlar ve deoksijene hemoglobini ortamdan uzaklaştırır. Bu mekanizma, lokal olarak oksî-Hb konsantrasyonunu dengelemekle kalmayıp daha da artmasını sağlar. Bu yolla azalan deoksi-Hb, T2\* ağırlıklı MR görüntüde BOLD sinyalinde artışa yol açar. Ana BOLD cevabı bu dönemde elde edilir. Stimulus sonrası BOLD sinyali kısa bir süre başlangıç düzeyinin de altına düşmeye devam eder. Bu düşüşe uyarı sonrası çökme “ *post-stimulus undershoot* “ adı verilir ( Şekil 4 ). Uyarı sonrası çökmenin, önceki aktif nöronların hala devam eden yüksek metabolik ihtiyacı nedeniyle deoksi-Hb’deki geçici artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Önceden aktif olan bu alanda, enerji ihtiyacı ve kan akımı arasında yeniden denge sağlanana kadar sürmektedir (23,24,59).



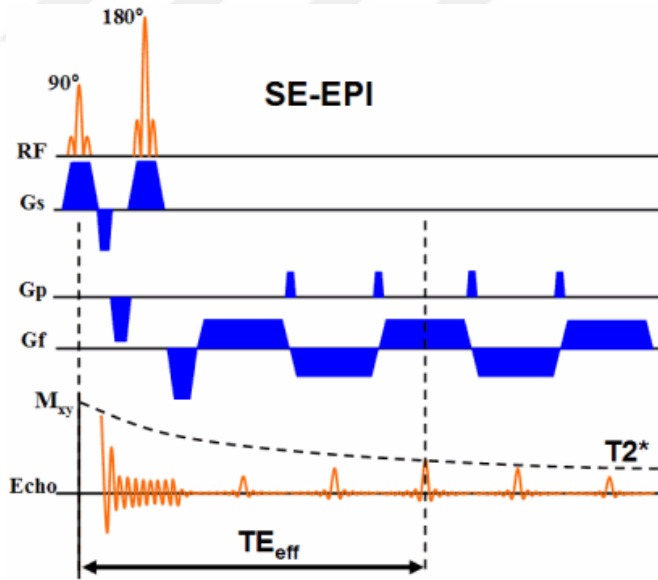
**Şekil 4.** Hemodinamik cevap fonksiyonu (HCF) ve BOLD sinyal zaman eğrisi (163). Hemodynamic Response Function-HRF: hemodinamik cevap fonksiyonu-HCF, % MR signal change: yüzde olarak MR sinyal değişikliği, dip: BOLD sinyalinde ilk düşüş, peak (BOLD effect): tepe (BOLD etkisi), undershoot: uyarı sonrası BOLD sinyalinde çökme, time: zaman.

### **2.1.3. FMRG’de teknik**

BOLD ölçümlerinde en başarılı MR tekniği, görüntülemenin çok hızlı yapılabildiği eko planar görüntüleme (EPI) sekansıdır ( Şekil 5a, 5b). BOLD sinyalini elde etmek için, tüm beyin aktivasyon durumunu senkronize elde etmek çok önemlidir. Bu yüzden tek kesitten görüntü oluşturma zamanının çok kısa olması gerekmektedir. EPI sekansında her bir imaj ortalama 0.1 saniye gibi sürelerde çok hızlı bir şekilde elde edilmektedir. Tek atımlı gradient eko (GE) EPI sekanslar veya spin eko (SE) EPI sekanslar kullanılabilir. FMRG’de en yaygın kullanılan sekans T2\* ağırlıklı single-shot GE-EPI sekansıdır (25) ( Şekil 5a ). Diğer yandan, SE-EPI sekansları, kapiller yatakta fonksiyonel lokalizasyon çalışmalarında, beynin ventromedial frontal ve anterior inferior temporal korteks gibi, duyarlılık artefaktlarının fazla olduğu süperfisyal kesimleri içeren çalışmalarda alternatif olarak öne sürülmüştür (70). GE sekanslar venöz yapılardan ve kapiller yataktan BOLD sinyali elde ederken, venöz yapılardan daha yüksek BOLD sinyali elde eder. SE sekanslar beyin parankimindeki kapiller yataktan gelen daha düşük BOLD sinyallerini de ölçmektedir.



**Şekil 5a.** Tek atımlı GE-eko planar görüntüleme (Single-shot GE-echo planar imaging) (164). RF: radyofrekans dalgası,  $G_{ss}$ : kesit belirleme gradiyenti,  $G_{PE}$ : faz belirleme gradiyenti,  $G_{FE}$ : frekans belirleme gradiyenti, signal: sinyal,  $T_2^*$  decay:  $T_2^*$  sinyal bozunumu.



**Şekil 5b.** SE-eko planar görüntüleme (165). SE-EPI: SE-echo planar imaging (SE-eko planar görüntüleme), RF: radyofrekans dalgası,  $G_s$ : kesit belirleme gradiyenti,  $G_p$ : faz belirleme gradiyenti,  $G_f$ : frekans belirleme gradiyenti, signal: sinyal,  $T_2^*$ :  $T_2^*$  sinyal bozunumu,  $TE_{eff}$ : efektif eko dinleme zamanı.

fMRG, elektroensefalografi veya magnetoensefalografinin temporal rezolüsyonuna ulaşamasa da yüzey anatomi ile doğrudan korele, yüksek uzaysal keskinlik sağlar. BOLD sinyal intensitesi ve görülebilen uzaysal rezolüsyon manyetik alan kuvvetiyle birlikte değişmektedir. Manyetik alan kuvveti arttıkça, BOLD sinyal intensitesi artmaktadır. 1.5 Tesla (T) MR cihazında, dinlenme durumu ile aktif durum karşılaştırıldığında yaklaşık %1 civarında sinyal intensite değişikliği olur. Çok az düzeyde olan bu sinyal intensite değişikliğini voksel düzeyinde tespit edebilmek için en az 1.5 T manyetik alan kuvvetine sahip MR cihazları kullanılmalıdır (25). Manyetik alan gücü arttıkça sensitivite, uzaysal rezolüsyon ve sinyal-gürültü oranı (SGO) artmaktadır (68). Fakat manyetik alan gücü arttıkça duyarlılık artefaktları gibi artefaktlar da artmaktadır (69). 1.5 T cihazlar kortikal aktivasyonun güvenli ölçümünü sağlarken, 3T cihazlar subkortikal yapıların ve beyin sapının da değerlendirilebilmesini sağlar. 1.5 T’da geniş venüllerden ve venlerden BOLD sinyalleri elde edilebilirken, 3 T cihazlarda mikrovasküler yapılardan, kapillerler ve venüllerden de sinyaller elde edilebilmektedir (68,69). Tipik olarak fMRG dataları bütün beyin parankim hacmini kapsayacak şekilde elde edilir. Çoğu fMRG’de kesitler arası etkileşimi en aza indirmek için kesitler arası boşluk kullanılmaktadır (Kesitler arası boşluk toplam kesit kalınlığının %10-25’i kadardır). Kesitler kraniyo-kaudal yönde veya tam tersi elde edilebilir (39). FMRG’de temporal rezolüsyon ve uzaysal rezolüsyon arasında iyi bir denge kurmak çok önemlidir. BOLD sinyal değişiklikleri zamanın bir fonksiyonu olduğundan, optimum temporal çözünürlük çok önemlidir. Tüm beyni kapsayan fMRG çalışmaları için tipik TR (time to repetition) 2-3 saniyedir. Daha kısa TR zamanı SGO’da azalmaya neden olurken, daha uzun TR zamanı ise harekete duyarlılığı artırır (71, 72). 3 T fMRG incelemesinde, görüntüleme alanı *Field of View* (FOV) 192 ile 224 mm arasında, matriks genişliği 64x64, kesit sayısı 30 ile 36 arasında seçilmektedir (39). Bir fMRG protokolünü optimize ederken en kritik parametre TE (time to echo: “eko zamanı”)’dir. Doku karakteristiğine ve manyetik alan gücüne bağlı olan BOLD kontrastını maksimize etmek için TE ideal olarak dokunun T2\* zamanına eşit olarak seçilir. 3 T için TE tipik olarak 30 milisaniyedir ( 25 ila 40 milisaniye arasında) (72, 73). Düşük sinyal-gürültü oranı nedeni ile, güçlü BOLD sinyalleri elde edebilmek için çoklu uyarılar yapmak gerekir. BOLD sinyal zaman eğrisinin seçilmiş

paradigma ile istatistiksel korelasyonu, görevin beyinde hemodinamik olarak aktive ettiği bölgelerin bulunabilmesini sağlar. BOLD sinyali verileri istatistiksel parametrik haritalama kullanılarak analiz edilmektedir. Anlamlı sinyal artışı gösteren uyarıcı bağımlı veriler renkle kodlanmakta ve anatomik korelasyon için üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri ile örtüştürülmektedir (12,39).

#### **2.1.4. fMRG’de çalışma dizaynı**

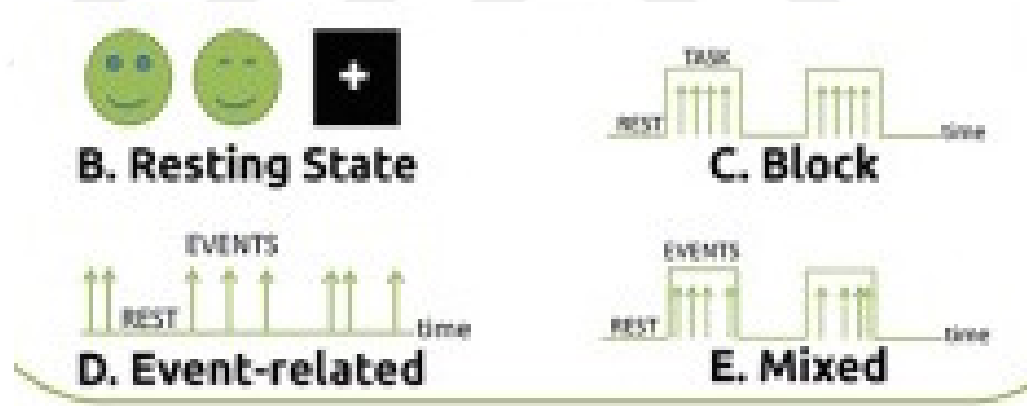
Bir fMRG çalışmasında araştırmacı araştırmak istediği durumu bilimsel temellerle detaylandırmalıdır. Cevaplanması istenen soruya her zaman görüntüleme tatminkar bir cevap alınmayabilir. Hipotez, nöroanatomiyeye ve nörofizyolojiye uyumlu olacak şekilde, detaylı bir alt yapıyla oluşturulmalıdır. Hipotez oluşturulurken multi-disipliner yaklaşım gerekmektedir. Hipotez belirlendikten sonra, uygun paradigma ve uygun fMRG sekans parametreleri radyolog ile belirlenir.

Hasta kooperasyonunu maksimum düzeyde tutmak en değerli sonuçları elde edebilmek için önemlidir. Katılımcılar MR çekim odasına girmeden önce radyolog doktor tarafından eğitime alınırlar. Görevler işitsel veya görsel yolla aktarılabilir. İşitsel görevler, MR uyumlu kulaklıklar ile hastalara aktarılırken, görsel görevler ters projeksiyon ekranları ve MR uyumlu monitörler aracılığıyla hastalara gösterilirler.

Paradigma, nöral aktiviteye neden olabilecek, belli bir zamansal düzene göre yapılandırılmış, denek tarafından fMRG sırasında uygulanabilen, kognitif bir görev paternidir. fMRG değerlendirmesi esnasında hastalardan, lokalize edilmek istenen fonksiyon için geliştirilen ve “görev” adı verilen çeşitli emirleri yerine getirmeleri istenir. Beyin görevleri gerçekleştirirken beynin yüzlerce görüntüsü alınmaktadır. Tipik olarak araştırmalarda kullanılan standart paradigmalarda, deneklere birbirlerini devamlı takip eden aktif (görev) ve kontrol (dinlenme) durumları uygulanmakta ve görev ve dinlenme durumları birbiriyle karşılaştırılmaktadır (25-39). Görev durumu araştırılmak istenen duruma göre; motor görevler, kognitif görevler ve semptom

provokasyonu olarak belirlenebilir. Fakat, görev ile uyarılmış cevaplar beyin aktivitesinin sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Son zamanlarda fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, dinlenme halinde intrinsik beyin aktivitesini ortaya koymuştur. Nörogörüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmeler bu paradigma değişikliğine katkıda bulunmuş olup, beynin fonksiyonel olarak bağlanmış ve sürekli etkileşimde bulunan bölgelerden oluşan ağ yapısının tanınmasına yol açmıştır. Dinlenme durumu “resting state” fMRG (dd-fMRG) analizleri, dış uyaranlar veya dayatılan görevler olmaksızın, intrinsik sinyal fluktuasyonlarını ortaya koyan spontan beyin aktivitelerine dayanmaktadır. Dd-fMRG, stimulus olmaksızın, beynin yapısal bağlantısallığını ortaya koymaktadır (32-38).

fMRG çalışma dizaynları 4 şekilde yapılabilir; blok dizayn, olay-bağımlı dizayn, mikst (blok ve olay-bağımlı) dizayn, dd-fMRG ( Şekil 6 ).



**Şekil 6.** fMRG çalışma dizaynları (39). B: dd-fMRG, C: Blok dizayn, D: Olay-bağımlı dizayn, E: Mikst (blok ve olay-bağımlı birlikte) dizayn, Resting state: dinlenme durumu, Block: blok, Event-related: olay-bağımlı, Mixed: mikst, Events: görev, Rest: dinlenme

Temel olarak çalışma dizaynı ikiye ayrılır; istirahat hali ve görev-temelli (task-based). Görev-temelli stimulus verme stratejileri temel olarak 3'e ayrılır; blok dizayn, olay-bağımlı dizayn ve bunların bir arada kullanıldığı mikst dizayn.



Çoğu fMRG çalışmasında blok dizayn kullanılmaktadır. En basit görev tasarımı, blok dizayn, epok veya bloklar şeklinde bir dizi ardışık uyaranları içerir. Görev epoklarının dinlenme epokları ile takip edildiği ardışık epoklardan oluşur. Spesifik blok zaman aralığı birçok çalışmada 15-30 saniyedir. Blok dizayn basit bir yaklaşım, iyi bir istatistiksel güç sağlar (56-61). Motor korteks fonksiyonlarını değerlendirmek için blok dizayn başarıyla kullanılmaktadır.

Olay-bağımlı dizayn, beyin fonksiyonları ve spesifik olay, durum arasında ilişkiyi tanımlamak için tasarlanmıştır ( Şekil 7 ). Bu tasarım görev sunumunda büyük esneklik sağlayarak, lokal hemodinamik cevaptaki geçici varyasyonları tespit eder (39). Ancak bu dizayn, daha karmaşık bir analiz işlemi gerektirmektedir. Uyaranlar arası boşluk farklılıklarına dayanarak iki tip uygulanabilir olay-bağımlı dizayn bulunmaktadır. Yavaş olay-bağımlı dizayn: Uyaranlar arası boşluk 15 saniyeden uzundur. Ardışık uyaranların HCF'leri çakışmaz. Hızlı olay-bağımlı dizayn: Uyaranlar arasındaki zamansal boşluk çok kısa (önceki uyaranın HCF'sinden kısa) olup, başarılı stimulusların HCF'lerinin çakışmasına neden olur (39). Hızlı olay- bağımlı dizaynda daha yüksek uyaran frekansları sayesinde daha yüksek istatistiksel güç elde edilir (61-64). Ek olarak, uyaranların randomize veya psödo-randomize sunumu, alışmayı minimize etmek için önemlidir (39).

Mikst dizaynda ayrı bloklar içinde stimulusların kombinasyonu oluşturularak, görev performansı sırasında hem kalıcı hem geçici fonksiyonel aktivasyonlar hakkında bilgi sağlanır. Dizayn, blok ve olay-bağımlı tasarımların avantajlarını sunuyor olsa da, daha zayıf HCF tahmini sunmaktadır (61-65).

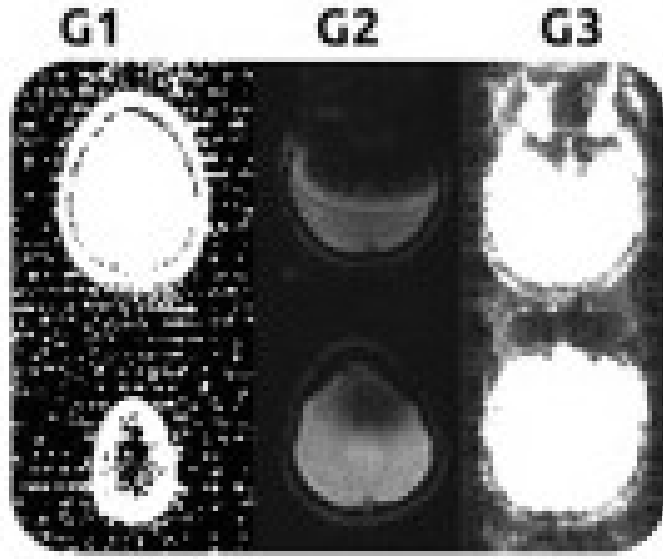
Dd-fMRG, en basit ve son dönemde araştırmalarda sıkça kullanılan deneysel tasarımıdır. Denekler, herhangi bir görev gerçekleştirmemektedirler. Deneklere, hiçbir şey hakkında düşünmeden ve uykuya dalmadan gözlerini kapatarak beklemesi talimatı verilir. Alternatif tasarım ise, tarama sırasında, deneklerin gözlerini açık tutması veya görme alanında bir nesneye fikse olması olabilir. Data analizi sonucu deneklerde tutarlı ve istikrarlı fonksiyonel paternler orta çıkmakta olup, bu paterne "default mode networks" (DMNs) adı verilir. DMNs "istirahat" durumunda beyin aktivitesinin arttığı spesifik bölgeleri temsil eder (32-38). Fonksiyonel

nörogörüntüleme çalışmaları DMNs'in nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktadır (66,67).

fMRG sensorimotor fonksiyonlar, dil fonksiyonları, vizüel fonksiyonlar, yürütücü işlevler gibi birçok fonksiyonu değerlendirmek için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Klinik nörogörüntüleme yaygın olarak kullanıldığı diğer alanlar; cerrahi öncesi kortikal haritalama ve planlama, değişik hastalık durumlarında fonksiyonel karakterizasyon, nöronal plastisiteyi anlamak gibi sıralanabilir. Dd-fMRG Alzheimer hastalığı olanlarda, bilinç durumu bozuk hastalarda, entelektüel kapasitesi düşük olanlarda, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda, yapısal bağlantısallık bozukluklarını araştırmak için kullanılmaktadır (40-55). Son olarak beynin yürütücü ve inhibitör kontrol mekanizmalarının araştırıldığı, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon, şizofreni gibi hastalıklarda yapılan ön çalışmalar umut vaat etmektedir (5-11,39, 52-67).

### **2.1.5. Artefaktlar**

FMRG veri eldesinde primer amaç, en yüksek sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranı elde etmek ve artefaktları minimuma indirmektir. fMRG artefaktları puls sekansı, gradient sistem donanımı, veri elde etme stratejileri, fizyolojik gürültü, hareket ile ilişkilidir. Klasik EPI puls sekansı ile ilgili karakteristik 3 artefakt; spasyal distorsiyon, sinyal düşmesi *dropouts* ve *ghosting* hayalet artefaktı olarak sıralanmaktadır ( Şekil 7 ).



## G. Artifacts

**Şekil 7.** EPI sekansı artefaktları. Artifacts (39): artefaktlar, G1: spasyal distorsiyon, G2: sinyal düşmesi, G3: hayalet artefaktı

Geometrik distorsiyonlar statik manyetik alan inhomojenitesine bağlı olup, manyetik alan gücü arttıkça artar. *Shimming* koiller gibi bir takım stratejilerle düzeltilmeye çalışılır. Sinyal düşmesi ise özellikle frontal ve temporal loblarda havadoku ara yüzlerinde meydana gelen manyetik alan inhomojenitelerine bağlı olarak gelişir. Uygun TE seçilerek, daha ince kesitler alınarak, faz kodlama yönü değiştirilerek bu artefakt giderilmeye çalışılır. Hayalet artefaktı ise yalnızca faz kodlama yönünde meydana gelir. K-uzayı doldurulurken, tek ve çift sayılı sıraların zıt polaritede doldurulması bu artefaktı tetikler. *GRAPPA* gibi paralel görüntüleme teknikleri bu artefaktı azaltmak için kullanılabilir (74-77).

Donanım ile ilgili artefaktlar, tarayıcı ve koil heterojeniteleri, RF etkileşimleri nedeni ile oluşur. FMRG görüntü kalitesini önemli ölçüde etkilerler.

Fizyolojik gürültüyü ise, kardiyak ve respiratuar siklusun oluşturduğu hareket artefaktları oluşturur. Ayrıca arteriyel ve beyin omurilik sıvısı pulsasyon artefaktları da fizyolojik gürültüden sorumludur. En sık ve en kritik artefakt ise hareket artefaktıdır (78). Hasta kaynaklı hareket artefaktını düzeltmek için, ön-işleme yapılsa da, en iyi yaklaşım kafa fiksasyonu ve hastayı eğitmektir (79).

### **2.1.6. Sinyal datasının analizi**

Aktivasyon haritalarının elde edilmesinden önce fMRG datasının ön-işleme tabi tutulması gerekir. Ön-işleme basamakları; kalite kontrol ve data konversiyonu, hareket düzeltme, yeniden düzenleme, kesit zamanlamasının düzenlenmesi, yapısal imajla birleştirme, normalizasyon, yumuşatma şeklinde sıralanmaktadır (39).

Data konversiyonunda orijinal tarayıcı verilerini, fMRG ön işlemede kullanılan, *NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative)* formatına dönüştürmek gerekmektedir. 2 boyutlu DICOM formatından 3 boyutlu *NIfTI* formatına çevrilen fonksiyonel görüntüler üzerine yapılan ön-işlem aşamaları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

Kafa hareketlerinin düzeltilmesi (realignment): İlk yapılan ön işlem; görüntü kalitesine en fazla zarar veren ve gürültü olarak açığa çıkan kafa hareketlerinin etkisini yok etmektir. Kafa hareketlerinin düzeltilmesi için ardı ardına gelen fonksiyonel görüntü hacimleri tek bir referans hacimle bağdaştırılır. Birinci hacme en uygun eşleşmeyi sağlayan translasyon ve rotasyon parametreleri belirlenir (82).

Kesit zamanlamasının düzeltilmesi: Her bir kesitteki voksel datalarının zaman eğrilerindeki farklılıkları hesaba katmak için, her bir kesitin interpolasyonla referans kesit (ilk veya ortalama TR kesiti) zamanlamasıyla eşlenmesi üzerinden yapılır (80, 81).

İşlevsel ve yapısal bağdaştırma (coregistration): Kafa hareketi düzeltilen fonksiyonel görüntüler, aktivasyonların nöroanatomi ile bağlantısını sağlayabilmek için aynı deneğin yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüsüne bağlanır.

Normalleştirme: Yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri T1 ağırlıklı standart beyin şablonuna normalize edilir. Hesaplanan normalizasyon parametreleri bağdaştırma sonucu elde edilen fonksiyonel görüntülere uygulanır. Bu işlem, aynı çalışma içinde denekler arası karşılaştırma veya farklı çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için her deneğin beyninin aynı boyut ve şekilde olmasını sağlar.

Segmentasyon: Beyin anatomik yapısını ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olarak ayırmaktadır.

Yumuşatma (Smoothing): Uzaysal filtreleme ile görüntüdeki bozucu etki yok edilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılır ve hata daha normal hale gelir.

Normalizasyon için en sık kullanılanı MNI (the Montreal Neurological Institute) şablonudur. Şablonlar çok sayıda deneğin kranial T1 ağırlıklı görüntülerinin ortalamasının alınıp, görüntü uzayına kaydedilmesi esasına dayanır (83).

Şablonlara göre beyin bölgelerini lokalize etme ve işaretleme yazılımları <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>, <http://neurosynth.org/>, <http://www.talairach.org/>, [http://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas/](http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/) gibi sitelerden elde edilebilir (39).

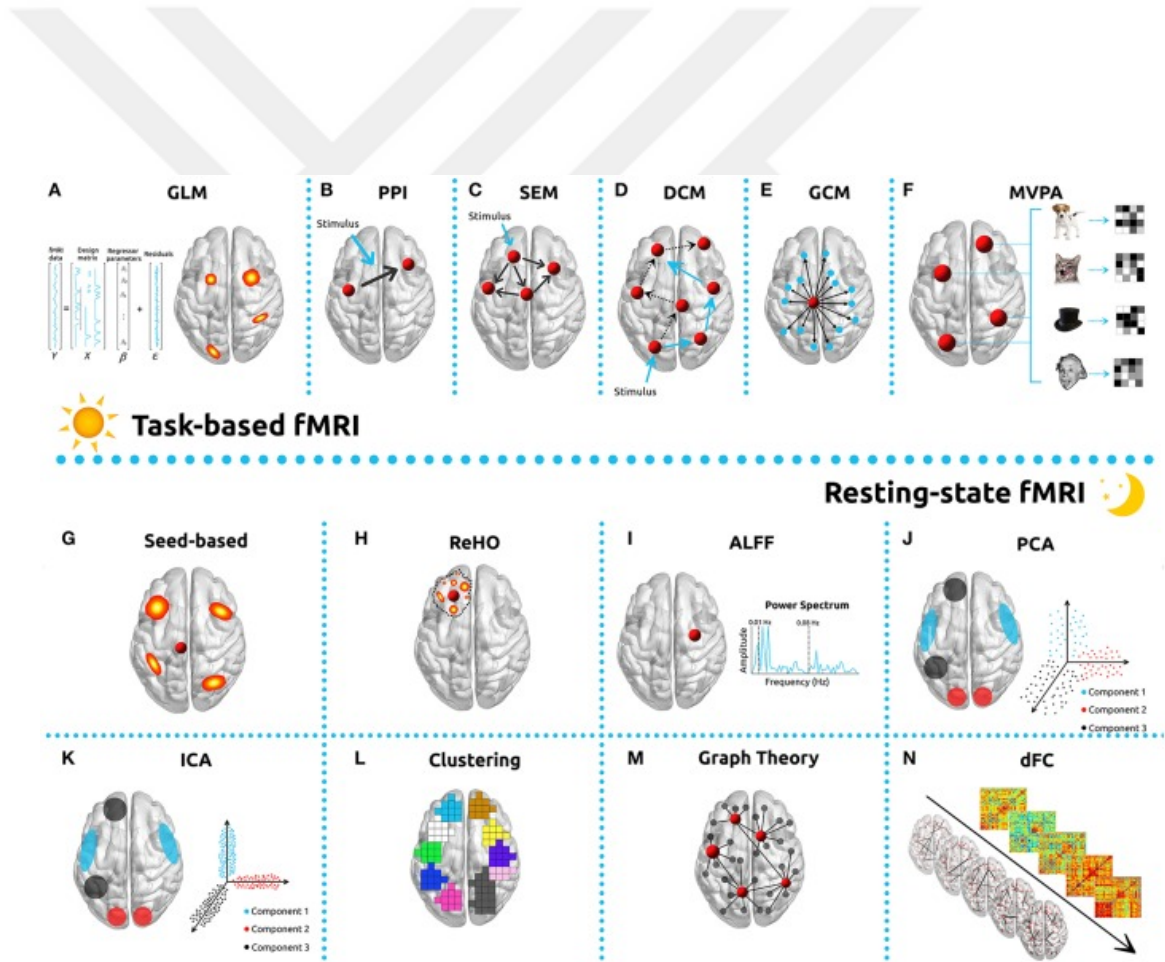
Kalite kontrol prosedürleri için geliştirilmiş olan yazılım paketleri *BIRN QA* ([http://www.nitrc.org/projects/bxh\\_xcede\\_tools/](http://www.nitrc.org/projects/bxh_xcede_tools/)), *NYU CBI Data Quality tool* (<http://cbi.nyu.edu/software/dataQuality.php>), ve *CANLAB Diagnostic Tools* (<http://wagerlab.colorado.edu/tools>) gibi sıralanabilir (39).

Sinyal datasının istatistiksel analizinde tipik olarak kullanılan metot *SPM* istatistiksel parametrik haritalamadır. FMRG veri analiz yazılımları şekil 9'de gösterilmiştir. Tek bir fMRG deneyinde datalar, yüzlerce ve binlerce kez elde edilmiş 100,000'e yakın voksellerden oluşmaktadır. Her bir voksel içinde bir sürü fiziksel ve fizyolojik gürültünün yanı sıra, verdiğimiz görev ile ilişkili olarak zamana göre değişen sinyaller bulunmaktadır. İstatistiksel analizin amacı, bu voksellerin arasında verdiğimiz

görev ile ilgili sinyal zaman eğrisi izlenen aktif vokselleri bulmaktır. Aktiviteye bağlı sinyal değişiminin, diğer sinyallerden ayırmsanmasıdır. Bunun için *t*-test ve varyans analizi gibi parametreleri de içeren genel lineer model uygulanmaktadır ( Şekil 8 ). Aktif vokseller *t*-testi ile belirlendikten sonra 3 boyutlu anatomik T1 ağırlıklı görüntülerle birleştirilir ve aktivite haritaları elde edilmiş olur.

$$Y = X * \beta + \varepsilon$$

**Şekil 8.** Genel lineer model (39). Y: BOLD cevabı, X: tasarlanan matris ve verilen stimuluslar,  $\beta$ : tahmin edilecek olan değerler,  $\varepsilon$ : sistemin hatası (gürültü) (39).



**Şekil 9.** fMRG analiz yazılımları (39). Task-based fMRI (Görev temelli fMRG); General Linear Model (GLM, A): genel lineer model, Psychophysiological interactions (PPI, B): psikofizyolojik bağlantılar, Structural Equation Modeling (SEM, C): yapısal eşitlik modellemesi, Dynamic Causal Modelling (DCM, D):

dinamik nedensel modelleme, Granger Causality Mapping (GCM, E): Granger nedensellik haritalaması, and Multi-voxel Pattern Analysis (MVPA, F): multi-voksel patern analizi, Resting-state fMRI (dinlenme-durumu fMRG); seed-based correlations, G: tohum bazlı korelasyon, Regional homogeneity (ReHo, H): bölgesel homojenite, Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF, I): düşük frekanslı fluktuasyonların amplitütü, Principal Component Analysis (PCA, J): temel komponent analizi, Independent Component Analysis (ICA, K): bağımsız komponent analizi, Clustering ,L: kümeleme, Graph Theory, M: Graph teorisi, dynamic Functional Connectivity (dFC, N): dinamik fonksiyonel bağlantısallık

FMRG data analizi, geniş çaplı görüntüsel işleme ve istatistiksel analiz gerektirmekte olup çeşitli ücretsiz veya ücretli yazılım paketleriyle bu analizler yapılabilmektedir. Statistical parametric mapping (SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>) ve Brain Voyager (<http://www.brainvoyager.com>) fMRG yazılım paketleridir.

## 2.2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); istenmeden gelen, uygunsuz olarak yaşanan, buna bağlı olarak anksiyete ve sıkıntıya neden olan, kişinin benliğine yabancı ve yineleyici özellikteki sürekli düşünceler, dürtüler (impulslar) veya düşlemler (imajlar) olarak tanımlanan obsesyonlar ile bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanan kompulsiyonlarla karakterizedir (84). Hayat boyu prevalansının yaklaşık %1-3 arasında olduğu düşünülmektedir (1). OKB; çocuğun sosyal hayatı, okul başarısı ve aile ilişkileri üzerinde belirgin olumsuz etkiye sahiptir (2).

### **2.2.1. OKB'nin tarihçesi**

Esquirol'un (1838) dürtü monomanisi (*instictive monomania*) olarak sınıflamasına kadar, obsesif-kompulsif davranışlar antik çağlardan beri genellikle dinsel terimlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Esquirol "dürtü monomanisini" istemsiz, önlenemez, dürtüsel aktivite olarak tanımlamıştır. Obsesyon terimi ilk kez 1860'lı yıllarda Morel tarafından kullanılmıştır. Freud 1895 yılında, obsesyonların agresif veya cinsel dürtülerden kaynaklandığını, obsesyonel nevrozun anal dönem saplantısı sonucu bu döneme regresyon ile oluştuğunu belirtmiştir. Pierre Janet, obsesyonları "psikateni" kavramı içinde değerlendirmiş, tekrar tekrar görülen hareketlerin davranışı normalleştirme teknikleri ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Bu tanım pediatrik OKB'nin ilk klinik tanımı olarak kabul edilmiştir (85).

Hem DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association, 2000) hem ICD (International Classification of Diseases; World Health Organization, 1992) çocuk, ergen ve erişkin için aynı tanısal kriterleri kullanmakla birlikte, DSM-IV'de çocuk hastalardaki farklılığın altı çizilerek "kişi obsesyon ve kompulsiyonlarının aşırı mantıksız olduğunu bilir" tanı ölçütünün çocuk hastalar tarafından karşılanamayabileceği bildirilmiştir (84,86).

### **2.2.2. OKB'nin epidemiyolojisi**

OKB'nin hayat boyu prevalansı yaklaşık %1-3 arasındadır. OKB en yaygın nöropsikiyatrik hastalıklar arasındadır (1). Erişkin hastaların yaklaşık yarısında OKB belirtilerinin çocukluk döneminde başladığı belirtilmektedir (87). OKB görülme sıklığı farklı cinsiyet dağılımları gösteren iki pike sahiptir. İlk pik, erkek cinsiyette daha sık görülen, belirtilerin çoğunlukla 7 ile 12 yaş arasında ortaya çıktığı çocukluk



çağındadır. İkinci pik, ortalama 21 yaş civarında, kadınlarda hafif daha sık izlenen, erken erişkinlik dönemindedir (88).

### **2.2.3. OKB'nin klinik özellikleri**

OKB; istenmeden gelen, uygunsuz olarak yaşanan, buna bağlı olarak anksiyete ve sıkıntıya neden olan, kişinin benliğine yabancı ve yineleyici özellikteki sürekli düşünceler, dürtüler (impulslar) veya düşlemler (imajlar) olarak tanımlanan obsesyonlar ile bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanan kompulsiyonlarla karakterizedir (80). Obsesif kompulsif semptomlar yalnızca hastadan hastaya değişkenlik göstermez, aynı hastada zaman içinde de değişiklik gösterebilir (86).

Çocukluk çağı ve erişkin dönemdeki OKB arasında benzerlikler ve önemli farklılıklar vardır. Çocuklar belirtilerin doğasını anlamakta erişkinlerden daha fazla zorlanırlar. Bu nedenle tanı almaları daha zordur. OKB semptomları çocuklar ve erişkinlerde benzerlik gösterirler. Çocuklardaki en sık obsesyonlar bulaşma, zarar görme (örn, ebeveynlerin zarar göreceği), simetri ve ahlak konuları üzerinedir. En sık kompulsiyonlar ise yıkanma, kontrol etme ve çocuk “olması gerektiği gibi” olduğuna inanana kadar yapılan tekrarlardır. Birçok çocukta obsesyonlar ve kompulsiyonlar birlikte bulunur. Sadece obsesyonu olan çocuklar sadece kompulsiyonu olan çocuklara göre daha nadirdir. Ergenlerle yapılan geniş çaplı bir toplum araştırmasında kızlarda daha fazla kompulsiyon, erkeklerde daha fazla obsesyon olduğu bildirilmiştir (89).

#### **2.2.3.1. Başlangıç yaşı**

Şimdiye kadar, başlangıç yaşını tanımlamak için bir fikir birliğine varılamamıştır. Bazı yazarlar başlangıç yaşını belirtilerin başladığı yaş olarak tanımlarken, diğerleri

başlangıç yaşını belirtilerin normal fonksiyonları etkilediği yaş olarak belirtirler (90,91). Erken-başlangıçlı OKB olarak adlandırılan ayrı bir antite olduğuna dair kanıtlar olması nedeni ile başlangıç yaşı önemlidir. Önceki araştırmalar, erken-başlangıçlı OKB'si olan erişkin hastaların semptomlarının daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca erken-başlangıçlı OKB tedaviye daha dirençlidir (86). Erken başlangıcın obsesyonlarla daha az, tik benzeri kompulsiyonlarla daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (90).

#### **2.2.3.2. OKB semptomsal boyut**

Hastaların başlangıç yaşına göre gruplanmasının daha homojen alt grupları tanımlamada yararlı olduğu kanıtlanmış olsa da, boyutsal yaklaşımın daha değerli olduğu kanıtlanmıştır. Faktör-analitik çalışmalar, OKB semptomlarını klinik olarak anlamlı birkaç boyuta indirgemıştır: kirlenme / yıkanma, düzen obsesyonları/ düzenleme, simetri / sıraya koyma, düzenleme ve saklama. Aynı zamanda çeşitli genetik, nörogörüntüleme, tedaviye yanıt özellikleri bulunmaktadır (92).

Swedo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çocuklardaki en sık obsesyonların sıklık sırasıyla kirlenme bulaşma, kötü bir şey olacak düşüncesi (sevilen birine zarar gelecek), simetri ve düzen obsesyonları, dini obsesyonlar, uğurlu ya da uğursuz sayılar, yasak, saldırgan ya da pervers cinsel içerikli düşünceler ya da imajlar, başkalarına veya kendine zarar verme obsesyonları ve girici anlamsız sesler, kelimeler ya da müzik olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık görülen kompulsiyonlar sıklık sırasıyla aşırı ya da törensel el yıkama veya duş alma şeklinde yıkama kompulsiyonları, tekrarlama ritüelleri (kapıdan tekrarlayan şekilde girme ve çıkma gibi), kontrol etme (örn. kapıları, kilitleri ve ocağı), muhtelif törensel davranışlar (yazma, hareket etme, konuşma gibi), kirli nesnelere teması engellemek için törensel davranışlar, dokunma, kendisine ve başkalarına zarar gelmesini engellemek için önlem alma, sıraya koyma ve düzenleme, sayma, saklama/biriktirme, nesnelere ve ev eşyalarını temizlemeyle ilgili törensel davranışlardır (93).

### **2.2.3.3. Eş tanılar**

OKB tanılı erişkinlere benzer şekilde, etkilenen çocuk ve ergenlerin %60 ile %80'inde bir veya birden fazla eşlik eden psikiyatrik bozukluk bulunmaktadır. Bunlardan en sık olanları; tik bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), diğer anksiyete bozuklukları, duygu durum ve yeme bozuklukları olarak sayılabilir (94).

OKB ve tik bozukluğu arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir. Tik oranları, OKB'li erişkinlerde %6, OKB'li ergenlerde %9 ve OKB'li çocuklarda %20 ile %59 arasındadır. erken-başlangıçlı OKB'li erişkinlerin %48'inde tik bozukluğu veya Tourette sendromu bulunmaktadır (95).

Bir klinik devamlılığı temsil eden, OKB ile aynı genetik ve fizyopatolojik mekanizmaları paylaşan bir grup bozukluk bulunmaktadır (anksiyete, tekrarlayan davranışlar, müdahaleci düşünceler gibi). Bu bozukluklar obsesif-kompulsif spektrum bozuklukları olarak adlandırılmaktadır. Bu gruba OKB, beden dismorfik bozukluğu, tik bozuklukları, trikotillomani ve dürtü kontrol bozuklukları dahil edilmiştir (96).

### **2.2.3.4. Klinik gidiş**

OKB'nin klinik gidişi heterojendir. Semptomların başlangıcı ani veya sinsi olabilir. Semptomlar hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Ayrıca semptomlar sıklıkla zaman içerisinde değişmektedir (97). Erişkinlerdekine benzer şekilde çocukluk çağı OKB'de semptomların başlamasından sonra tanı koyulmasına dek geçen süre uzundur (86). Çocuk ve ergenlerle çoğu zaman gülünç olma veya alaya alınma endişesi ile OKB belirtilerini yıllarca saklamaktadırlar. Kliniğe başvurdıklarında ise obsesif-kompulsif belirtilerden söz etmemeleri nedeni ile çoğu zaman OKB tanısı atlanmaktadır. Ayrıca bu çocuklara depresyon ya da kaygı bozukluğu tanısı konabilmektedir (85). Dokuz yıl süren ve 145 OKB'li çocuk ve ergenlerle yapılan prospektif çalışma, takipte en yaygın tanıların; anksiyete bozukluğu (%25), depresif bozukluklar (%16) ve tik bozuklukları (%16) olduğunu göstermiştir. Katılımcıların neredeyse yarısı (%49) ileri tedaviye ihtiyaç duymuştur. Bu çalışmada OKB direncinde en önemli prediktörün hastalığın süresi olduğu bildirilmiştir. Aynı

çalışmada OKB'nin fonksiyonel bozukluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin orta veya hafif şiddette olduğu belirtilmiştir (98).

#### **2.2.3.5. Klinik değerlendirme**

OKB şüphesi olduğunda, obsesyonları ve kompulsiyonları değerlendirmek için kapsamlı bir klinik değerlendirme gereklidir. Bu değerlendirme aileyle ve eğer mümkünse öğretmenle detaylı görüşmeyi de içermelidir. Obsesif kompulsif semptomlarla normal çocukluk çağı ritüelleri olarak bilinen davranışları birbirinden ayırt etmek hayati önem taşımaktadır. Bu bağlamda zaman harcayan ve fonksiyonlarda bozulmalara neden olan ritüeller hakkında, tedaviye ihtiyaç olup olmadığına karar verebilmek için detaylı bilgi toplanmalıdır. Bunun için klinikte çeşitli ölçekler kullanılmaktadır (86). Bu ölçekler aşağıda sıralanmıştır.

C-GAS (*Clinician ratings of general functioning were made using the Children's Global Assessment Scale*): Çocuk ve gençlerde psikososyal işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla 0-100 arası puanlama yapılmaktadır. Puanlar yükseldikçe, daha sağlıklı ve uyumlu bir işlevsellik düzeyini göstermektedir (99).

CGI (*Clinical Global Impression-Severity*) (Genel Klinik İzlenim-Bozulma) - OKB: OKB tanısı alan çocuk ve ergenlerin obsesif kompulsif belirti yoğunluğu ve işlevsellikteki bozulmaları değerlendirilir. Normal: 1 (OK belirtileri yoktur), Çok ağır: 7 (OK belirtileri bireyi iş göremez duruma getirir ve/veya ciddi fiziksel yaralanmalara sebep olabilir) şeklinde 1-7 arası puan verilerek OK belirtilerinin ağırlık düzeyi ifade edilir (100).

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-P(L))): Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında ÇDŞG-ŞY oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini

saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayımlandıktan sonra Kaufman ve arkadaşları tarafından ÇDŞG-ŞY' den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) ÇDŞG-ŞY' nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (101).

Form üç bölümden oluşmaktadır. 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan 'tanı amaçlı tarama görüşmesi' 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütleri verilmiştir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise 'çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' olarak adlandırılır. Belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir. Tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir. Belirtilerin şiddetini değerlendirmez. ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul vb.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (102).

Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) (Screen for Child Anxiety and Related Disorders (SCARED)): Çocukluk çağı kaygı bozukluklarını tarama amacıyla Birmaher ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir (103). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında Çakmakçı tarafından yapılmıştır (104). Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği'nin (ÇATÖ) ebeveyn ve

çocuk formu mevcuttur. Likert tipi toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Her madde belirti şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan olarak hesaplanır. Toplam puan 0-82 arasında olur. ÇATÖ'de bir kesme puanı belirlenmemiş olmakla birlikte 25 ve üzeri puanın, kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Ölçek içinde ayrıca somatizasyon, panik, yaygın kaygı, ayrılık kaygısı, sosyal fobi ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır (103).

Çocuklar için depresyon ölçeği (ÇDÖ) (Child Depression Inventory(CDI)): Çocuklardaki depresyon düzeyini saptamak amacıyla Kovacks tarafından geliştirilen Beck Depresyon Ölçeği esas alınarak geliştirilmiştir (105). Ülkemizde geçerlilik güvenilirlik çalışması 1991 yılında Öy tarafından yapılmıştır (106). 6-17 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerde uygulanabilen 27 maddelik bir ölçektir. Ölçek çocuğa okunarak veya çocuğun kendisi tarafından okunarak doldurulur. Her madde belirti şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan alır. B, E, G, Ğ, J, L, N, O, P, ğ, Ü, V maddeleri ters olarak puanlanan maddelerdir. Alınabilecek en üst değer 54'tür. Kesim değeri 19 olarak önerilmektedir (105).

Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği-gözden geçirilmiş formu (Wechsler intelligence scale for children-revised (WISC-R)): Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) David Wechsler tarafından 5-15 yaş grubu, konuşma ve dil becerileri yeterli düzeyde olan çocukların genel zihinsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (107). Ölçek 1974 yılında yeniden düzenlenerek WISC-R adını almış ve uygulandığı yaş aralığı 6-16 olarak değiştirilmiştir. Ülkemizdeki standardizasyon çalışmaları Savaşır ve Şahin tarafından yapılmış ve WISC-R ölçeği 1995 yılında Türk kültürüne uyarlanmıştır (108).

Boyutsal Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Şiddet Ölçeği (BY-BOCS): BY-BOCS ölçeği OKB varlığını ve şiddetini ölçen klinisyen tarafından uygulanan yarı-yapılandırılmış bir testtir (109). Hasta tarafından doldurulan öz bildirim ölçeği ve klinisyen tarafından doldurulan kısım olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Ölçekte 88 maddelik belirti tarama listesi, her boyut için ayrı olmak üzere belirtilerin yol açtığı bozukluk şiddeti değerlendirmesi ve toplam OKB şiddeti değerlendirmesi bölümleri bulunmaktadır. Ölçek simetri, kontaminasyon, seksüel-dini, saldırganlık, biriktirme, somatik ve diğer obsesif-kompulsif semptomlar olmak üzere 7 boyuttan

oluşmaktadır. Belirtiler hem güncel hem de yaşam boyu olarak sorgulanır. Her boyut için belirti şiddeti; belirti sıklığı, neden olduğu sıkıntı düzeyi ve işlevselliğe etki etme düzeyi olmak üzere üç alanda değerlendirilmektedir. Değerlendirme hasta tarafından her alan için Likert tipi 0-5 aralığında yapılmaktadır. Klinisyen hastanın toplam bozulma puanını 0-15 arasında belirtmektedir. Toplam puan (0-30) belirti şiddeti puanı (0-15) ve bozulma puanının (0-15) toplanması ile elde edilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirliği ve çocuk ve ergenlerdeki psikometrik özellikleri Güler ve ark. tarafından incelenmiştir (110).

#### **2.2.4. OKB'nin etiyolojisi**

##### **2.2.4.1. Genetik**

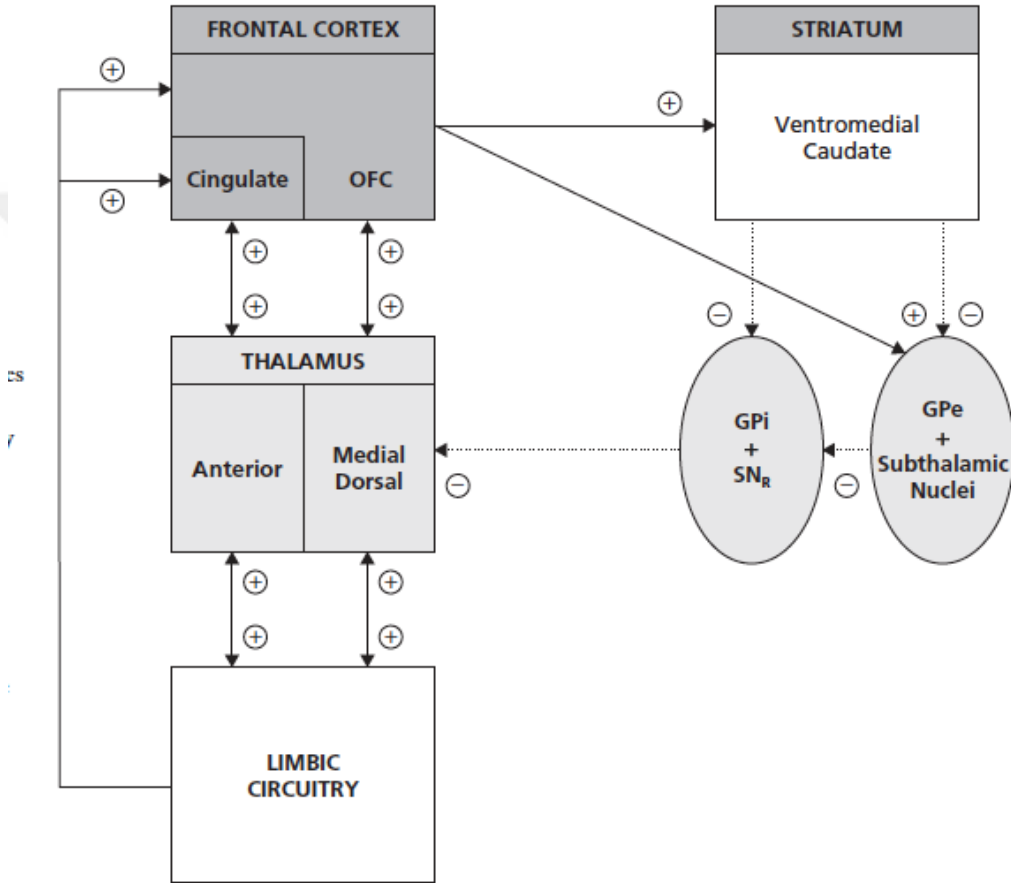
Yıllar boyunca OKB'nin çevresel faktörlerden kaynaklanan bir hastalık olduğuna inanılırken, inanılan aksine ikiz, aile, ayrışma ve bağlantı çalışmaları, OKB'nin ailesel olduğunu ve %45 ile %65 arasında genetik faktörlerle açıklanabilir olduğunu göstermiştir (111). Genetik-ailesel çalışmalar, erken-başlangıçlı OKB'si olan olguların 1. Derece akrabalarında obsesif kompulsif semptomlar, tik ve Tourette sendromu olma ihtimalinin fazla olduğunu göstermiştir (112). İkiz çalışmalarında uyum oranlarının %100 olmaması nedeni OKB etiyolojisinde genetik olmayan faktörlerin de önemli olduğu bildirilmiştir (86). Genetik bağlantı çalışmaları 1q, 3q, 6q, 7p, 9q, 10p ve 15q kromozomlarında duyarlı lokuslar içeren genom bölgelerini ortaya koymuştur (121).

##### **2.2.4.2. Genetik-olmayan**

Grup A  $\beta$ -hemolitik streptokokal (GABHS) enfeksiyonlar ve romatizmal ateş ile OKB ve tik bozukluğunun başlangıcı ve kötüleşmesi arasında bulunan ilişki oldukça dikkat çekicidir. GABHS enfeksiyonlarının bazal gangliyonların hücresel yapılarıyla çapraz reaksiyona giren oto-antikorların üretimini tetiklediği hipotezi geliştirilmiştir (113). Bu hipotez OKB'li çocukların çok küçük bir kısmında geçerli olup, nörogörüntüleme ve immünolojik bulgularla desteklenmektedir.

### 2.2.4.3. OKB'nin nörobiyolojik özellikleri ve OKB'de beyin görüntüleme çalışmaları

Kortiko-striato-talamo-kortikal devre bazal gangliyonları, prefrontal korteksi (özellikle orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks) ve talamusu birbirine bağlayan devredir (Şekil 10) (117) .



**Şekil 10.** Kortiko-striato-talamo-kortikal devre (117). Frontal cortex: frontal korteks, Cingulate: singulat, OFC: orbitofrontal korteks, thalamus: talamus, limbic circuitry: limbik sistem, caudate: kaudat, GPi: glopus pallidus interna, GPe: globus pallidus eksterna, subthalamic nuclei (SN): subtalamik nükleus.



OKB hastalarında frontokortiko-striato-talamik devrelerde disregulasyon olduğu ileri sürülmüştür. Orbitofrontal korteks-striatum-talamus döngüsü normalde önemsiz karıştırıcı uyaranları elemekle görevliyken, bu döngüde sorun olduğunda bu uyaranlar kortekse çok önemli uyaranlar olarak iletilmekte ve tekrarlayan düşünce ve davranışlara neden olmaktadır. Orbitofrontal hasarın, davranışı inhibe etme gücü, dürtüsellik ve perseverasyon ile ilgili olduğu bildirilmiştir (120). Ayrıca çoğu fMRG çalışmaları, OKB hastalarında orbitofrontal kortekste (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve striatumda disfonksiyon olduğunu göstermiştir (114, 115). OFK'nin medial bölgesi, özellikle ödül ve güdülenme olmak üzere motivasyonel değerlendirme, uyarana uygun cevabın öğrenilmesinde önemlidir. Duygulanımın düzenlenmesinden sorumlu paralimbik, limbik ve diensefalik yapılarla (insular korteks, amigdala ve hipotalamus) doğrudan bağlantılıdır. Lateral orbitofrontal korteks ise davranış inhibisyonu, cevaplardan birinin seçimi ile ilişkilidir (124). OFK, çevrede olanların doğru gidip gitmediğini algılar, örneğin yakında kirli ya da mide bulandırıcı birşeyin varlığını saptar, bu bilgiyi striatum yoluyla talamusa iletir. Talamus, sinyali beynin diğer bölgelerine yayılımını sağlar ve ilişkili bilgilerin talamusa geri gönderimini düzenler. Nükleus kaudatus, OFK ile talamus arasında uzanır ve ikisi arasındaki sinyal iletimini sağlar. Bunu döngüler ya da devreler oluşturarak gerçekleştirir. Böylece kontaminasyon, başkalarına zarar verme, kontrol etme ihtiyacı gibi karmaşık düşünce ve davranışları düzenleyebilir. Kaudat çekirdeği aslında bir "dur işareti" gibi çalışır ve beynin gereksiz endişeler için çalışmasını engeller. OKB'de kaudat çekirdeğin, yani bir nevi durdurucu noktanın, hasara uğramış olduğu ve bu görevi yerine getiremediği düşünülmektedir (116). Kortiko-striato-talamo-kortikal döngünün inhibitör kontrolündeki bu zayıflamanın sonucunda tekrarlayıcı düşünceler ve ya imgeler ortaya çıkmaktadır.

Devrelerin striatal düzeyde doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki halkadan oluştuğu kabul edilmiştir. Doğrudan halka; striatumu arada başka herhangi bir anatomik yapı olmaksızın bu komplekse bağlar ve iletişiyle talamusun inhibisyon görevini inhibe ederek davranışın ortaya çıkmasını sağlar. Dolaylı halkada ise uyarı striatumdan sonra globus pallidus eksterna ve subtalamik çekirdek üzerinden geçerek

komplekse ulaşır ve iletişiyle talamusun inhibisyon görevini güçlendirerek davranışın durmasını sağlar. Doğrudan halka uyarana yanıt olarak otomatik, sabit ve kalıplaşmış davranışın hızla ortaya konmasını sağlarken, dolaylı halka süre giden davranışın durdurulması ve bir başka davranışa geçilmesinde rol oynamaktadır. Buna göre OKB'nin, doğrudan halkanın fazla çalışması veya dolaylı halkanın yetersiz işleyişi sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir (138, 139).

OKB'ye neden olan etmenlerin belirlenmesinde en önemli veri kaynağını oluşturan çalışmalar kuşkusuz beyin görüntüleme çalışmalarıdır. OKB'nin patogeneğinde özellikle orbitofrontal bölge başta olmak üzere anterior singulat girus, kaudat çekirdek başta olmak üzere bazal gangliyonlar ve talamusun rolü olduğu ortaya konulmuştur (121, 122, 127).

Behar ve arkadaşları ile Luxenberg ve arkadaşlarının çalışmalarında, OKB vakaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bilateral kaudat nükleus hacmi, OKB'si olan bireylerde anlamlı şekilde daha küçük bulunmuştur. Her iki araştırma da erken başlangıçlı OKB vakalarında yapılmıştır (118, 119).

Birçok çalışmada tedavi olmamış OKB'li çocuklarda ASK hacminde artış izlenmiş olup ayrıca artmış ön singulat hacminin, OKB açısından erken bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Frontal korteksi uyaran talamusun hiperaktivasyonu, OKB patofizyolojisinde devrenin son bileşeni olup, ASK'deki trofik etkilerden sorumlu olabilir. Nitekim talamustaki büyüme, paroksetin ile başarılı tedavi sonrası gerilemektedir (117).

Bazal gangliyonlarda, pediatrik OKB hastalarında yapılan ROI (region of interest) ve voksel temelli morfometri (VBM) çalışmalarında; çeşitli nükleuslarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmış volüm dikkati çekmiştir. Yine aynı yöntemle yapılan çalışmalarda OKB'li çocuklarda talamus hacminin artmış olduğu olduğu bulunmuştur. Ayrıca ASK'de hacim artışı tespit edilmiştir ( Şekil 11) (145).

Son yıllarda OKB'li hastalarda dd-fMRG ile yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. OKB ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fonksiyonel bağlantısallıkta farklılıklar tespit edilmiştir (123).

#### 2.2.4.4. OKB'nin nöropsikolojik özellikleri ve OKB'de beyin görüntüleme çalışmaları

Nöropsikolojik testler, OKB'lilerde bilişsel esneklik, motor beceriler, görsel-uzamsal yetenek, motor ve bilişsel yanıt inhibisyonu ve yürütücü işlevlerde eksiklikler olduğunu bulmuştur. Görsel-uzamsal yeteneklerdeki eksiklik gibi nöropsikolojik değişikliklerin, erişkin OKB gelişme riskinin erken bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (92).

Yürütücü işlevler; karar verme, planlama, strateji belirleme ve değiştirme, dikkati sürdürme ve kaydırma gibi daha üst kontrol gerektiren bilişsel yetilerden oluşmaktadır ve tüm bu süreçler prefrontal kortekste gerçekleşir. Dolayısıyla prefrontal korteksin farklı alanları, farklı yürütücü işlevler için özelleşmiştir. Örneğin, orbitofrontal korteks ve kaudat çekirdeğin ventral parçası arasındaki döngü, karar verme ve davranışların planlanmasıyla ilgilidir. Duygulanım ve ödül bilgisinin birleştirilmesinde kritik önemi vardır. Nükleus akkübens ve amigdala ile bağlanan anterior singulat korteks; dikkat, ödül ve hata değerlendirilmesi, davranışın seçilmesi ve motivasyonda rol oynar. Anterior-lateral orbitofrontal korteksten başlayan ve ventromedial kaudata uzanan devredeki yapıların işlev bozukluğu sebebiyle OKB hastaları bilişsel ve motor yanıt inhibisyonu yetilerinde yitim yaşamaktadırlar (129).

Davranışsal inhibisyonun değerlendirilmesinde genellikle bas/basma ve sinyal durdurma görevleri kullanılmaktadır. Bas/basma testinde katılımcılardan hedef olan uyarana tepki vermeleri (bu bir tuşa basmak gibi basit bir görevdir) ve hedef olmayan uyarana karşısında ise tepkilerini inhibe etmeleri beklenmektedir. Sinyal durdurma testinde ise katılımcılardan hedef olan uyarının sunumu boyunca motor yanıtını sürdürmesi ve hedef olmayan uyarana sunulduğunda da yanıtını kesmesi beklenmektedir. OKB hastalarının her iki testteki başarısı da sağlıklı kontrollere ve diğer psikiyatrik hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Stroop test bilişsel inhibisyonu değerlendiren en güçlü testtir. Stroop testte katılımcılardan beklenen; öğrenilmiş ve otomatikleşmiş olan okuma davranışlarını bastırıp, ekranda beliren yazının rengini söylemeleridir. Katılımcı ekranda “yeşil” yazısını gördüğünde yazının rengi olan “kırmızı” ifadesini belirtmelidir (140,143).

OKB semptomları, bireyin dikkatini kendi obsesyonlarından alıp, başka bir yere çekebilme veya inhibitör kontrol kapasitesindeki ve kompulsif davranışlarını

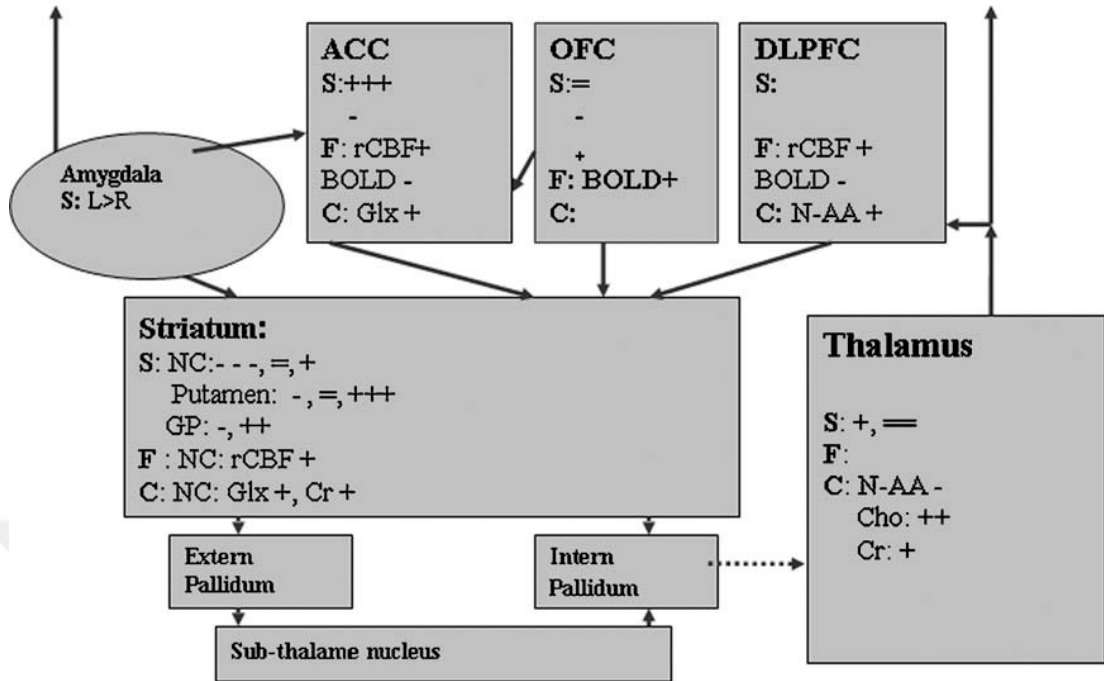
düzenleyebilmedeki başarısızlığı olarak tarif edilebilir (125,126). Bu nedenle Stroop, bas/basma görevleri kullanılarak inhibitör kontrolün tespitinde birçok f-MRG çalışması yapılmıştır (5-11, 127) ( Tablo 1 ) (Şekil 11).

**Tablo 1.** OKB tanısı olan hastalarda yürütücü ve inhibitör kontrol fonksiyonlarının değerlendirildiği fMRG çalışmaları

Kognitif süreç	Kognitif alt alan	Test	İlgili beyin bölgesi	OKB’de bulgular
İnhibitör kontrol	Motor inhibisyon	Bas/basma testi	ASK, sağ inferior frontal girus, temporal, parietal	Chamberlain 2005) (3)
Bilişsel esneklik	Dikkati kaydırma	Nesne eşleştirme testi	Sol inferior frontal/premotor korteks ve insula	Azalmış aktivasyon (Rubia 2010) (142)
İnhibitör kontrol	Motor inhibisyon, bilişsel inhibisyon	Dur görevi	Sağ orta/inferior PFK	Artmış aktivasyon(Rubia 2010) (142)
İnhibitör kontrol	Motor inhibisyon, bilişsel inhibisyon	Dur görevi, motor Stroop görevi, nesne eşleştirme	Stop görevinde: OFK, mezial ve dLPFK, ASK, bazal gangliyonlar, talamus, Stroop, ve nesne eşleştirme görevinde: frontal temporoparietal bölgeler ve serebellar bölgeler	Azalmış aktivasyon (Wooley 2008) (141)
	Kompleks motor görevler	Motor görevleri	Bilateral orta frontal giruslar	Artmış aktivasyon (Lázaro ve ark. 2008) (144)

ASK: anterior singulat korteks, DLPFK: dorsolateral prefrontal korteks, OFK: orbitofrontal korteks, PFK: prefrontal korteks.

**Main findings paediatric neuroimaging data in Fronto-Striatal-Thalamic Circuit**



**Şekil 11.** Pediatrik OKB hastalarında fronto-striato-talamik devre'nin ana beyin görüntüleme bulguları: her sembol bir çalışma demektir ( +) artmış volüm veya aktivite, (=) değişiklik yok, (-) azalmış volüm veya aktivite). S: yapısal görüntüleme çalışmaları; F: FMRG; C: MR spektroskopisi. ACC: anterior singulat korteks; OFC: orbitofrontal korteks; DLPFC: dorso-lateral prefrontal korteks; Amygdala: amigdala; NC: nükleus kaudatus; GP: glopus pallidum; extern: eksterna; intern: interna; rCBF: bölgesel kan akımı ( tek foton emisyon komputarize tomografi çalışmalarından); Glx: glutamat; Cr: kreatin; Cho: kolin; N-AA: N-asetilaspartat; L: sol; R: sağ. (145).

**2.2.4.5. OKB'de nörokimya**

Serotonerjik sistemin OKB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Birçok saha çalışması serotonerjik ilaçların kullanımımı ile semptomlarda azalma olduğunu göstermiştir (128).

Katekol-O-metil transferaz (KOMT) enzimi dopaminin eliminasyonunda önemli rol oynamaktadır. OKB’de yüksek dopamin seviyeleri tespit edildiğinden, bu enzim OKB etiopatogenezinde geniş biçimde araştırılmıştır. Karayiorgou ve arkadaşları, vaka-kontrol ve aile çalışmalarında düşük aktiviteli KOMT alleli ile erkeklerdeki OKB arasında bağlantı bulurken, Alsobrook ve arkadaşları düşük aktiviteli KOMT alleli ile kadınlardaki OKB arasında bağlantı bulmuşlardır (129-131).

Son zamanlarda, giderek artan bir oranda, glutamat reseptör genlerinin ya da glutamat modüle eden genlerin OKB’nin etiolojisinde yeri olabileceği düşünülmektedir.

## **2.2.5. Tedavi**

### **2.2.5.1. Farmakoterapi**

OKB’nin ilaçlarla olan tedavisi, büyük ölçüde antidepresan ilaçlarla yapılmaktadır. Ancak burada unutulmaması gereken, her antidepresan ilacın antiobsesyonel özelliği olmadığıdır. Yapılan çalışmalar, OKB tedavisinde serotoninerjik ilaçların etkin olduğunu ve noradrenerjik ilaçların ise etkili olmadığını göstermektedir. Ailede, diğer bir bireyin fayda gördüğü ilaç türünün ilk tercih olması akılcı olacaktır (132). OKB’de etkin bulunan ilk ilaç klomipramindir. Klomipramin, serotoninerjik etkisinin fazla olması ile diğer trisiklik antidepresanlardan ayrılmaktadır. Klomipraminin, obsesif kompulsif belirtilerde düzelmeye oluşturduğunu, ilk kez 1967’de Fernande de Cordoba ve Lopez Ibor göstermişlerdir. Klomipramin, OKB’deki etkinliği nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri’nde FDA (Food and Drug Administration, Gıda ve İlaç İdaresi ) tarafından "altın standart" ilaç olarak kabul edilmiştir (133).

Patogenezde serotoninin rolünün anlaşılması ile araştırmalar serotonerjik etkili ilaçların OKB tedavisindeki etkinliğine yönelmiştir. Aynı zamanda klomipraminin olumsuz yan etki profili de bu araştırmalara hız kazandırmıştır. SSRI (Selective

serotonin re-uptake inhibitors)’lar; fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve S-sitalopram’dır. SSRI’lar, OKB’de diğer bozukluklardan daha yüksek dozda ve daha uzun sürede etkili olmaktadır. OKB’li çocuk ve ergenlerde, sertralin ve fluvoksaminle yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda, bu ilaçların çocuk ve ergenlerde kullanım için FDA onayı alınmıştır (134). Çift kör araştırmalar, fluoksetinin, OKB’li çocuk ve ergenlerde etkili olduğunu göstermektedir (135).

#### **2.2.5.2. Bilişsel davranışçı terapi**

Çocukluk çağında görülen OKB için farmakoterapi ve bilişsel davranışçı terapinin (BDT) etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. SSRI’ların etkinliğine rağmen, “hafif ve orta şiddette” OKB’si olan çocuklarda, BDT’nin ilk tedavi seçeneği olması gerektiği savunulmaktadır. Özellikle yüzleştirmeye dayalı duyarsızlaştırma ve benzeri teknikler faydalı olmaktadır. OKB’nin tedavi planında yer alması gereken önemli bir diğer yaklaşım da, aile danışmanlığıdır. Özellikle belirtiler yönünden, ailenin tepkilerinin düzenlenmesi, aşırı müdahaleci aile tutumlarının azaltılması yönünde eğitim verilmelidir (136). Çocuk ve ergenlerdeki OKB’nin tedavisinde, bireysel terapi ve grup bilişsel davranışçı aile terapisinin etkin yöntemler olduğu belirtilmiştir (137).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra, çalışmamıza, Eylül 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında yaşları 8 ile 15 arasında olan OKB'li 7 çocuk hasta ve 8 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm aile ve katılımcılardan yazılı onam alındı. Kontrol grubu OKB grubu ile yaş, cinsiyet, IQ, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 8 sağlıklı kontrol ile oluşturuldu. Kontrol grubu DSM-IV tanı ölçütlerine (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000) (84) göre herhangi bir tanı almayan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Hasta grubunda OKB tanısının ve es tanılarının belirlenmesi, kontrol grubunda da psikiyatrik bozuklukların dışlanması için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) uygulandı (101). Sadece sağ elini kullanan ve Çocuklar için Wechsler Zeka Ölçeği –Yeniden gözden geçirilmiş formuna (WISC-R) (107,108) göre toplam zeka katsayısı 80 ve üzerinde olan olgular çalışmaya alındı. OKB grubunda hastalık şiddeti Çocuklar için Boyutsal Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BY-BOCS) (109,110) ile belirlendi.

#### 3.1. Örneklem Grubunun Oluşturulması

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran, 8-15 yaş arasında, sağlıklı, DSM-IV tanı kriterlerine göre obsesif kompulsif bozukluk teşhisi konulan, daha önce ilaç tedavisi almamış ya da ilaç tedavisini bırakmasının üzerinden en az iki hafta geçmiş olan 7 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu benzer yaşa, cinsiyete ve IQ'ya sahip 8 çocuktan oluşmuştur.



### **3.1.1.1. Hasta grubu için araştırmaya dahil olma kriterleri**

- DSM-IV tanı ölçütleri uyarınca OKB tanısı almak
- 8-15 yaş grubunda olmak
- Sağlak olmak
- IQ puanı 80 ve üzeri olması

### **3.1.1.2. Kontrol grubu için araştırmaya dahil olma kriterleri**

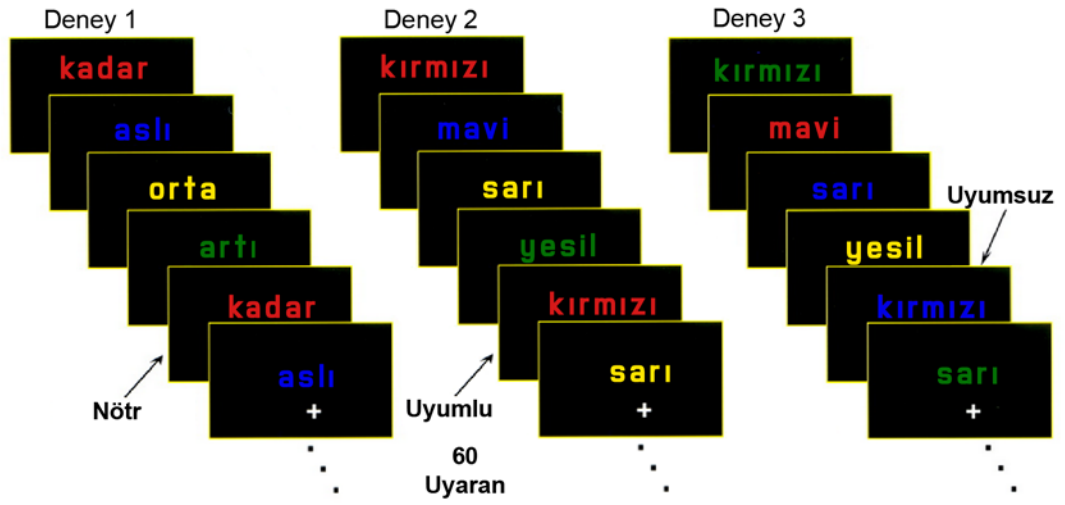
- Kendisinde, anne ve babasında herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmaması
- IQ puanı 80 ve üzeri olması
- 8-15 yaş grubunda olmak
- Sağlak olmak

### **3.1.1.3 Araştırmadan çıkarılma kriterleri**

- Sözel ve performans zihinsel işlevsellik düzeyinin (IQ) puanlarının 80 ve altında olması
- Kronik ve ciddi tıbbi hastalık, epileptik nöbet tarzında nörolojik bozukluk varlığı
- Obsesif Kompulsif Bozukluk dışında DSM IV tanı ölçütlerine göre Eksen 1 tanısı olması
- Son iki hafta içinde psikotrop ilaç kullanım öyküsü olması
- Araştırma için onam verilmemesi

### 3.2. fMRG Çalışma Dizaynı

Blok dizayn **Renkli –Kart Stroop görevi** paradigması (1.nötr uyarılar, 2.uyumlu uyarılar, 3.uyumsuz uyarılar) görsel olarak ters projeksiyon ekranları ve MR uyumlu monitörler aracılığı ile katılımcılara sunuldu. Katılımcı kooperasyonunu maksimum düzeyde tutmak ve en değerli sonuçları elde edebilmek için MR çekim odasına girmeden önce katılımcılar radyolog doktor tarafından eğitime alındı. Katılımcıların MR tarama ortamına alışması sağlandı. Radyolog, tarama sırasında katılımcı ile birlikte bulunarak, katılımcının görevlere cevap datalarını kaydetti. fMRG dataları, Stroop görevi performansı sırasında kaydedildi. Bu blok tasarımı, her bir blok 2 kez uygulandı ve her bir blokta 10 uyarı gösterildi. Nötr (orta, artı gibi kelimeler renkli yazılmış), uyumlu (rengin adı ile aynı renkle yazılmış) ve uyumsuz (rengin adı ile farklı bir renkte yazılmış) 3 blok uyarı her bir katılımcıya iki kez uygulandı ( Şekil 12 ). Her bir kelime 1,5 saniye ekranda kaldı. Uyarılar arası 1 saniye boşluk bırakıldı. Uyarılar her blok içinde istatistiksel verimliliği optimize etmek için randomize olarak gösterildi. Renkli nötr uyarılar (aslı, kadar, orta gibi kelimeler renkli yazılmış) ekrana geldiğinde katılımcıdan sessizce rengi söylemesi istendi. Sonra sırası ile uyumlu uyarılar ekrana geldiğinde katılımcıdan sessizce rengin adı ile aynı renkle yazılmış kelimenin rengini söylemesi istendi. Uyumsuz uyarılarda katılımcı ekranda “yeşil” yazısını gördüğünde, katılımcıdan yazının rengi olan “kırmızı” ifadesini sessizce söylemesi istendi. Uyumsuz uyarılardan oluşan testte katılımcılardan beklenen; öğrenilmiş ve otomatikleşmiş olan okuma davranışlarını bastırıp, ekranda beliren yazının rengini söylemeleri ( Şekil 12 ). Renkli-Kart-Stroop görevinin toplam süresi 150 saniye idi. 3 blok 2 kez gösterilerek her bir katılımcıya toplam 60 uyarı gösterildi.



**Şekil 12.** Renkli-Kart-Stroop fMRG deney paradigması: sırasıyla Deney 1:10 nötr uyarandan oluşmaktadır; Deney 2: 10 uyumlu uyarandan oluşmaktadır; Deney 3: 10 uyumsuz uyarandan oluşmaktadır. Uyarılar arası 1 sn. boşluk bırakılmıştır. Her bir blokta uyarılar randomize olarak gösterilmiştir. Bu 3 blok 2 kez tekrarlanarak, toplam 60 uyarı gösterilmiştir.

### 3.3. FMRG Görüntü Elde Etme ve Data Analizi

#### 3.3.1 FMRG görüntü elde etme

MR incelemeleri Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü'nde, 3 T MRG tarayıcısında (Siemens Magnetom, Siemens Medical Systems, Almanya) 8 kanallı kafa sargıları kullanılarak yapıldı. FMRG aktivasyon görevlerinden önce, tüm beyni içerecek şekilde, 3D T1 ağırlıklı yüksek rezolüsyonlu yapısal imajlar elde edildi (tekrar zamanı (TR) = 1900 ms, eko zamanı (TE) = 2.52 ms, flip açısı (FA) = 9 derece, kesit kalınlığı = 1 mm, matriks =

256x256). Fonksiyonel MR görüntüleri gradient eko-eko planar görüntüleme ile elde edildi (TE = 30 ms, TR = 3000 ms, FA = 90 derece, kesit kalınlığı = 3 mm, kesitler arası boşluk = 0.75mm, matriks = 64x64, görüntüleme alanı = 200 mm). Görüntüleme planı, bikomissural plana (AC – PC planı) paralel olacak şekilde ayarlandı. Her bir deneğin fonksiyonel görüntüleri 36 transvers kesitten oluşmuştur. Deneklerden çekim boyunca hareketsiz kalmaları istendi.

### 3.3.2 FMRG data analizi

Fonksiyonel görüntüler ile görüntü analizinin yapılabilmesi için FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) 'in bir bölümü olan FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) v. 5.1 programı kullanılarak çeşitli evrelerden oluşan ön görüntü işleme prosedürleri uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirme öncesi yapılan ön işlemler, görüntü kalitesine en fazla zarar veren ve gürültü olarak açığa çıkan kafa hareketlerinin etkisini yok etmek ve kafa hareketlerinin düzeltilmesi (148), beyin-dışı yok etme (149), FWHM (full width at half maximum) 5mm Gaussian kernel olarak seçilen spasyal yumuşatma işlemlerinden oluşmaktaydı. Sonradan, yüksek rezolüsyonlu anatomik görüntüler fonksiyonel MR imajları ile eşleştirildi ("coregistration"). Yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri T1 ağırlıklı standart beyin şablonuna normalize edildi. Normalizasyonda MNI (Montreal Neurological Institute) stereotaksik boşluk kullanıldı. Bu şablonu kullanmamızın nedeni, bizim incelediğimiz yaş grubundaki fonksiyonel analizlerde yetişkin ve çocuk beyinleri karşılaştırıldığında anlamlı fonksiyonel farklılıkların olmadığına dair kanıtlar olmasıdır. MNI bu yaşlarda normalleştirme için kullanılabilen stereotaksik boşluktur (146). Açıklayıcı değişken (explanatory variable (EV)), her uyaran türü (nötr, uyumlu ve uyumsuz) için tanımlanmıştır. Her uyaran türü için sunum dizaynı, beklenen bir BOLD cevabını üretmek için bir gama fonksiyonu ile konvolve edildi. Bu modelde, tipik, gecikmiş hemodinamik yanıt fonksiyonu konvolüsyonu kullanıldı. Elde edilen veriler daha sonra uyumsuz uyaran durumunda, uyumlu

uyaran durumuna göre aktivasyon elde etmek için modele yerleştirildi. Ayrıca, basit dikkat gerektiren durum aktivasyonunu elde etmek için uyumlu uyaranlar ve nötr uyaranlar bu model kullanılarak karşılaştırıldı. Ortaya çıkan Z-istatistik görüntüleri,  $Z > 1.96$  ve  $p < 0.05$  düzeltilmiş küme anlamlılık eşiği tarafından belirlenen kümeler kullanılarak eşiklendi (150). Aktivasyon haritaları grup analizinde kullanılmak üzere standart uzay görüntüleri şeklinde kaydedildi (registration) (151).

### 3.4. FMRG Datalarının Grup İçi ve Gruplar Arası Analizi

Hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı her bir deneğe, nötral, uyumlu, uyumsuz uyaranların her birinde aktive olan beyin bölgelerini belirleyebilmek için tek-örneklem *t*-testi uygulandı. Her bir katılımcıya, uyumlu uyaranlarda, nötr uyaranlara göre daha fazla aktive olan beyin bölgelerini göstermek için *t*-test uygulandı Her bir katılımcıya, uyumsuz uyaranlarda, nötr uyaranlara göre daha fazla aktive olan beyin bölgelerini göstermek için *t*-test uygulandı. Uyumlu-nötr deneyi (basit dikkat gerektiren durum) ve uyumsuz-nötr deneyinde (inhibitör kontrol görev durumu) uyaranların karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan voksel değerleri, *t*-test'nin SPM haritaları ile belirlendi. Sonra Z skorlarına normalize edildi. Bu analizlerde FDR (false discovery rate) düzeltilmiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.

Yüksek düzey (grup düzeyinde) analizler mikst etki analizi kullanılarak gerçekleştirildi (152). Bu genel lineer model grup etkisini de içermektedir. Mikst etki modeli kullanılarak hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırma iki-örneklem *t*-testi ile yapıldı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış ve azalmış aktivasyonları göstermek için grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar test edildi. Aktivasyon haritaları voksel düzeyinde  $p < 0.05$  (düzeltilmemiş) istatistiksel eşik değeri kullanılarak üretildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Karakteristikler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik parametrelerin verilerinin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *t* testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Yapılan klinik değerlendirme sonucunda, hiçbir hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, tik bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek tanılar yoktu. Hasta grubunu oluşturan katılımcılarda OKB dışında psikiyatrik bozukluk yoktu. Kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda hiçbir psikiyatrik bozukluk yoktu. Normal kontrollerle OKB'li çocuk hasta grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında; IQ, yaş, ÇDÖ, ÇATÖ-Çocuk, ÇATÖ-Anne-baba ve anksiyete ölçümlerinde anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2). Cinsiyet açısından OKB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3). OKB grubunun yaş ortalaması  $10.4 \pm 3.3$  idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $10.25 \pm 2.8$  idi. OKB grubunun ortalama WISC-R skoru  $99.14 \pm 12.25$  idi. Kontrol grubunun ortalama WISC-R skoru  $92.87 \pm 9$  idi (Tablo2).

Nötr/ uyumlu/ uyumsuz uyaran testlerinde OKB grubu ve normal grup arasında hata yapma açısından farklılık yoktu. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 2.** Örneklem karakteristikleri

	OKB (n=7)				Normal (n=8)				t	p
	Ort	Ss	Min	Maks	Ort	Ss	Min	Maks		
Yaş	10,429	3,309	7	15	10,250	2,816	7	15	-0,113	0,912
WISC-R	99,143	12,253	86	116	92,875	9,094	85	112	-1,135	0,277
ÇATÖ- ÇOCUK	24,000	13,166	15	53	22,500	14,967	9	52	-0,205	0,841
ÇATÖ- ANNE BABA	14,429	15,393	5	49	11,000	8,106	4	29	-0,551	0,591
CDI	11,286	9,464	3	31	10,000	7,191	3	26	-0,299	0,770
CGI	4,143	0,690	3	5	1,000	0,000	1	1	- 12,953	0,000

**Tablo 3.** Gruplar arası cinsiyet dağılımı

		Normal		OKB		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	4	%50	4	%57,1	X <sup>2</sup> =0,077 p=0,595
	Erkek	4	%50	3	%42,9	

Hasta grubunda ortalama OKB süresi 12.28 ay  $\pm$  4.9 olarak bulundu. OKB grubunda hastalık şiddeti değerlendirmesinde BY-BOCS belirti şiddet puanı  $9.7 \pm 2$ , BY-BOCS bozulma puanı  $8.8 \pm 1.6$ , BY-BOCS toplam puan  $18 \pm 3.4$  olarak hesaplandı (Tablo 4).

OKB tanısı alan çocuk ve ergenlerin obsesif kompulsif belirti yoğunluğu ve işlevsellikteki bozulmaları Normal: 1 (OK belirtileri yoktur), Çok ağır: 7 (OK belirtileri bireyi iş göremez duruma getirir ve/veya ciddi fiziksel yaralanmalara sebep olabilir) şeklinde 1-7 arası puan verilerek CGI (Genel Klinik İzlenim-Bozulma) ölçeği ile hesaplandı. OKB grubunda CGI ortalaması  $4,14 \pm 0,69$  olarak bulundu (Tablo 2).

**Tablo 4.** OKB grubunda hastalık şiddet puanları ve hastalık süresi

	Ort	Ss	Min.	Maks.
OKB Süresi (ay)	12,286	4,990	7	20
By-bocs Belirti Şiddet Puanı	9,714	2,059	6	12
By-bocs Bozulma Puanı	8,286	1,604	6	10
By-bocs Toplam Puan	18,000	3,464	12	22



**Tablo 5.** Nötr/ uyumlu/ uyumsuz uyaran testlerinde OKB grubunun ve normal grubun hata yapma açısından karşılaştırılması

	Normal (n=8)		OKB (n=7)		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Nötr	20,000	-	19,430	0,787	-	-
Nötr uyaranlarda hata			0,570	0,787	-	-
Uyumlu	18,750	0,886	18,430	0,976	0,669	0,515
Uyumlu uyaranlarda hata	1,250	0,886	1,570	0,976	-0,669	0,515
Uyumsuz	18,250	1,165	17,710	0,756	1,038	0,318
Uyumsuz uyaranlarda hata	1,750	1,165	2,290	0,756	-1,038	0,318

#### 4.2. FMRG Bulguları

**Uyumlu ve Nötr uyaranlar karşılaştırıldığında (basit dikkat gerektiren durum):**

Uyumlu- nötr durumda kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak artmış aktivasyon gösteren yerler bilateral süperior, orta, inferior frontal giruslar, bilateral presentral giruslar, bilateral parietotemporal bölgeler, bilateral parahipokampal bölgeler, bilateral preküneus, bilateral oksipital poller olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda uyumlu-nötr durumda aktive olan yerler tablo 6'da gösterilmiştir. OKB grubunda da uyumlu-nötr durumda kontrol grubu ile benzer beyin bölgelerinde aktivasyon izlendi ( $p<0.05$ ). Bu alanlar bilateral süperior, inferior frontal giruslar, parietotemporal bölgeler, bilateral oksipital poller, bilateral dorsolateral prefrontal

korteks olarak bulundu. OKB grubunda uyumlu-nötr durumda aktive olan yerler tablo 7’de gösterilmiştir. Yüksek düzey (grup düzeyinde) analizler mikst etki analizi kullanılarak gerçekleştirildi (152). Hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış ve azalmış aktivasyonları göstermek için grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar test edildi. Aktivasyon haritaları voksel düzeyinde  $p < 0.05$  (düzeltilmemiş) istatistiksel eşik değeri kullanılarak üretildi. OKB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış aktivasyon gösteren alan saptanmadı. Kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), bilateral süperior frontal korteksler, bilateral inferior frontal korteksler bilateral insular korteksler, bilateral parietotemporal bölgeler olarak bulundu ( $p < 0.05$ , düzeltilmemiş) (Şekil 13, 14). Uyumlu-nötr durumda kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Uyumlu-nötr durumda (Basit dikkat gerektiren durum) kontrol grubunda aktivasyon gösteren alanlar

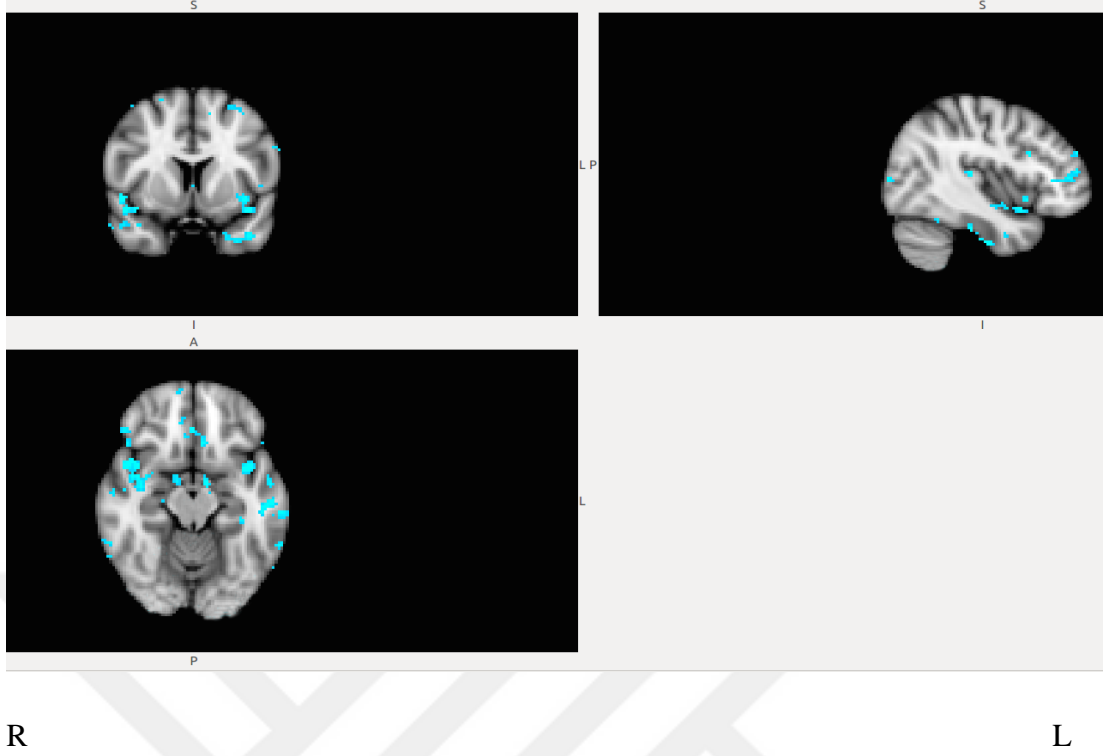
Bein Bölgesi	Sol Küme Boyutu	Z Skoru	Koordinatlar x y z	Sağ Küme Boyutu	Z Skoru	Koordinatlar x y z
Frontal Pol	1206.0	3.095	-16 58 -20	917.0	3.053	42 40 18
Insuler korteks	42.0	2.483	-32 -26 16	85.0	2.499	38 -18 14
Süperior Frontal Girus	242.0	2.998	-6 38 38	415.0	2.970	24 2 64
Orta Frontal Girus	762.0	3.584	-48 20 40	842.0	2.889	52 22 30
İnferior Frontal Girus, pars triangularis	0.0	0.000	0 0 0	114.0	3.021	52 30 18
İnferior Frontal Girus, pars operkularis	42.0	2.644	-40 10 24	174.0	3.199	52 18 22
Presentral Girus	914.0	3.176	-10 -26 46	1466.0	3.281	44 -8 58
Temporal Pol	12.0	1.929	-24 4 -24	71.0	2.278	30 8 -48
Süperior Temporal Girus, anterior divizyon	21.0	2.771	-60 -8 2	0.0	0.000	0 0 0
Süperior Temporal Girus, posterior divizyon	97.0	2.622	-64 -18 -2	125.0	2.808	62 -32 12
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	2.0	1.954	-66 -6 -18	4.0	2.028	50 0 -28 60
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	39.0	2.414	-66 -16 -8	3.0	1.810	-30 -16 62
Orta Temporal Girus, temporoooksipital part	108.0	2.913	-60 -58 -6	27.0	2.690	-42 8 60
İnferior Temporal Girus, posterior divizyon	27.0	1.968	-54 -44 -24	3.0	1.815	-30 -20 52
İnferior Temporal Girus, temporoooksipital part	134.0	2.703	-46 -54 -12	9.0	2.170	-40 -24 48
Postsentral Girus	1009.0	3.244	-58 -20 50	1060.0	3.275	-24 60
Süperior Parietal Lobül	304.0	2.627	-24 -58 60	546.0	2.815	26 -42 68
Supramarjinal Girus, anterior divizyon	365.0	2.906	-50 -38 52	417.0	3.162	54 -32 48
Supramarjinal Girus, posterior divizyon	235.0	2.824	-50 -40 54	465.0	2.791	54 -44 34
Angular Girus	126.0	2.629	-40 -58 22	481.0	2.684	48 -54 26
Lateral Oksipital Korteks, süperior divizyon	1296.0	3.041	-12 -66 56	1139.0	3.185	30 -60 52
Lateral Oksipital Korteks, inferior divizyon	300.0	2.680	-48 -76 -2	43.0	2.361	42 -66 -4
Intrakalkarine Korteks	94.0	2.316	-12 -86 4	45.0	1.963	2 -76 8 6
Frontal Medial Korteks	5.0	1.865	-4 32 -24	5.0	1.964	42 -28
Jukstapozisyonel Lobül Korteks	65.0	2.386	-10 0 50	164.0	2.612	10 -14 44
Subkallosal Korteks	44.0	2.330	-4 28 -24	22.0	2.526	4 28 -26
Parasingulat Girus	175.0	2.790	-4 36 38	242.0	3.056	4 28 42
Singulate Girus, anterior divizyon	5.0	1.716	0 2 38	32.0	2.159	8 -14 44
Singulate Girus, posterior divizyon	66.0	2.737	-8 -24 44	48.0	2.724	6 -26 44
Prekuneus Korteks	357.0	2.815	-10 -64 54	304.0	2.532	14 -66 46
Küneal Korteks	38.0	2.384	0 -86 32	98.0	2.307	2 -80 22
Frontal Orbital Korteks	22.0	2.190	-10 22 -26	14.0	2.129	30 20 -26
Parahipokampal Girus, anterior divizyon	42.0	2.418	-18 -2 -38	24.0	2.938	14 2 -26
Parahipokampal Girus, posterior divizyon	8.0	1.931	-28 -38 -10	37.0	2.426	18 -30 -14
Lingual Girus	224.0	2.906	-8 -90 -8	526.0	2.806	18 -64 -2
Temporal Fusiform Korteks, anterior divizyon	0.0	0.000	0 0 0	28.0	2.334	30 -4 -40
Temporal Fusiform Korteks, posterior divizyon	31.0	2.579	-38 -28 -20	7.0	1.838	36 -14 -30
Temporal Oksipital Fusiform Korteks	40.0	2.183	-42 -56 -12	83.0	2.321	22 -48 -16
Oksipital Fusiform Girus	189.0	2.537	-12 -84 -18	180.0	2.559	26 -84 -14
Sentral Operkular Korteks	91.0	2.740	-38 -10 20	225.0	2.742	48 -14 16
Parietal Operkulum Korteks	98.0	2.526	-60 -24 14	214.0	2.859	50 -28 20
Planum Polare	4.0	2.179	-58 -6 2	17.0	2.239	58 2 2
Heschl's Girus	182.0	2.967	-42 -26 10	32.0	2.157	42 -20 14
Planum Temporale	101.0	2.478	-60 -24 10	154.0	2.780	58 -26 10
Oksipital Pol	226.0	2.445	-8 -92 -8	76.0	2.316	12 -90 -10

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı. P değerleri Z skorlarına normalize edildi.

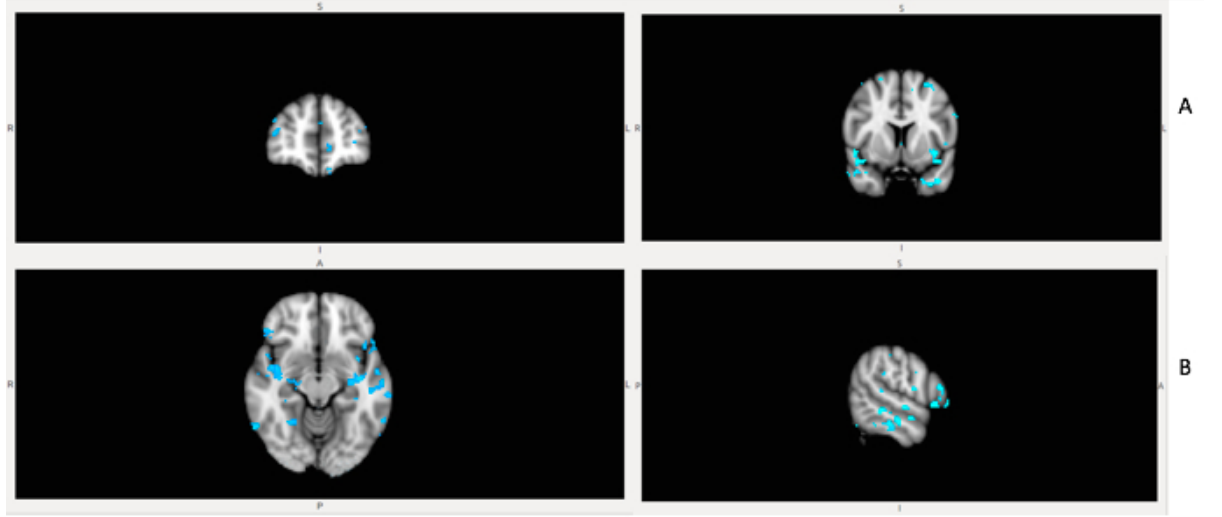
**Tablo 7:** Uyumlu-nötr durumda (Basit dikkat gerektiren durum) OKB grubunda aktivasyon gösteren alanlar

Beyin bölgesi	Sol küme boyutu	Z-Skoru	Koordinatlar x y z	Sağ küme boyutu	Z-Skoru	Koordinatlar x,y,z
Frontal Pol	798.0	2.795	-54 38 2	864.0	3.034	44 48 10
İnsular korteks	203.0	2.690	-38 -6 -6	138.0	2.401	38 -2 -12
Superior frontal girus	324.0	2.785	-24 4 66	189.0	2.671	26 2 62
Orta frontal girus	916.0	2.979	-34 4 58	239.0	2.636	32 0 62
İnferior frontal girus, pars triangularis	251.0	2.793	-54 36 2	100.0	2.472	56 26 16
İnferior frontal girus, pars operkularis	123.0	2.643	-58 18 16	21.0	2.346	58 18 4
Presentral Girus	753.0	3.095	-64 2 12	207.0	2.556	2 -16 62
Temporal Pol	266.0	2.620	-40 16 -42	341.0	2.784	46 12 -14
Süperior Temporal Girus, anterior divizyon	47.0	2.354	-56 -10 -2	2.0	1.752	60 6 -4
Süperior Temporal Girus, posterior divizyon	252.0	2.746	-60 -14 -4	228.0	2.615	64 -18 4
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	34.0	2.573	-60 -10 -10	29.0	2.572	56 -6 -30
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	602.0	2.804	-64 -26 -14	191.0	2.521	56 -10 -22
Orta Temporal Girus, temporookspital part	141.0	2.630	-64 -52 -12	149.0	2.480	66 -38 4
İnferior Temporal Girus, anterior divizyon	4.0	1.939	-54 -12 -30	51.0	2.216	48 -6 -36
İnferior Temporal Girus, posterior divizyon	444.0	2.999	-64 -26 -24	237.0	2.616	62 -24 -28
İnferior Temporal Girus, temporookspital part	311.0	2.939	-52 -58 -22	110.0	2.716	52 -58 -20
Postsentral Girus	698.0	3.140	-54 -28 52	267.0	2.478	62 -12 18
Süperior Parietal Lobül	222.0	2.791	-44 -44 54	140.0	2.317	44 -40 60
Supramarjinal Girus, anterior divizyon	544.0	2.993	-56 -30 52	243.0	2.886	66 -22 38
Supramarjinal Girus, posterior divizyon	386.0	2.970	-46 -44 54	153.0	2.293	60 -36 46
Angular Girus	199.0	2.503	-48 -52 42	129.0	2.596	58 -50 18
Lateral Oksipital Korteks, superior divizyon	1108.0	2.909	-8 -70 56	599.0	2.597	10 -60 66
Lateral Occipital Korteks, inferior divizyon	710.0	3.076	-36 -90 -16	350.0	2.744	40 -88 -10
Intrakalkarine Korteks	319.0	3.073	0 -80 4	237.0	3.051	2 -82 4
Frontal Medial Korteks	63.0	2.246	-6 48 -10	63.0	2.174	6 32 -16
Jukstapozisyonel Lobül Korteks	170.0	2.582	-10 0 42	193.0	2.701	4 -2 48
Subkallosal Korteks	157.0	2.743	-8 26 -16	81.0	2.662	6 26 -22
Parasingle Girus	93.0	2.229	-2 32 -14	19.0	1.993	4 20 40
Singulate Girus, anterior divizyon	108.0	2.366	-8 0 44	35.0	2.310	4 2 46
Singulate Girus, posterior divizyon	130.0	2.334	-2 -50 10	215.0	2.692	10 -44 2
Prekuneus Korteks	640.0	2.689	-6 -70 56	776.0	2.726	6 -60 66
Kuneal Korteks	113.0	2.629	-8 -86 22	60.0	2.231	4 -86 16
Frontal Orbital Korteks	81.0	2.215	-42 20 -12	68.0	2.253	48 20 -8
Parahipokampal Girus, anterior divizyon	198.0	2.703	-22 -8 -34	70.0	2.178	26 -20 -26
Parahipokampal Girus, posterior divizyon	59.0	2.782	-26 -32 -26	84.0	2.476	26 -32 -22
Lingual Girus	837.0	2.951	-2 -90 -8	644.0	2.868	2 -88 -8
Temporal Fuziform Korteks, anterior divizyon	20.0	2.582	-24 -8 -42	1.0	1.743	36 -8 -40
Temporal Fuziform Korteks, posterior divizyon	357.0	2.928	-42 -26 -26	272.0	2.837	28 -34 -22
Temporal Oksipital Fusiform Korteks	241.0	2.836	-38 -48 -22	266.0	2.831	26 -56 -18
Oksipital Fusiform Korteks	292.0	2.799	-34 -82 -20	286.0	2.945	20 -90 -16
Frontal Operkulum Korteks	3.0	1.861	-48 12 0	10.0	1.903	48 10 0
Sentral Operkular Korteks	216.0	2.968	-54 -6 10	56.0	2.497	64 -16 12
Parietal Operkulum Korteks	121.0	2.592	-56 -26 16	10.0	1.927	48 -24 16
Planum Polare	109.0	2.874	-54 -8 4	128.0	2.685	46 0 -12
Heschl's Girus	132.0	2.968	-50 -10 4	72.0	2.872	52 -22 10
Planum Temporale	303.0	2.900	-50 -36 14	139.0	2.989	62 -20 6
Suprakalkarine Korteks	60.0	3.056	0 -82 6	99.0	3.057	2 -80 6
Oksipital Pol	1054.0	3.107	-24 -98 -16	285.0	3.037	2 -94 -14

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı. P değerleri Z skorlarına normalize edildi.



**Şekil 13.** Uyumlu-nötr durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar. Bilateral süperior frontal giruslar, bilateral parietotemporal bölgeler, bilateral insular korteksler, sol dorsolateral prefrontal korteks gösterilmiştir. Resmin sağ tarafı beynin sol tarafını göstermektedir. MNI koordinatları x, y, z; sırası ile sagittal, koronal, aksiyel: 52 -54 -14. FMRG görüntülerindeki yönler S: süperior, I:inferior, P: posterior, A: anterior, R: Sağ, L: sol. Analizlerde voksel değerleri için düzeltilmemiş,  $p<0.05$  eşik değeri kullanılmıştır.



R

L

**Şekil 14.** Uyumlu-nötr durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar. Resmin sağ tarafı beynin sol tarafını göstermektedir. Bilateral süperior, inferior frontal korteksler, parietotemporal bölgeler, bilateral insular korteksler, sol dorsolateral prefrontal korteks gösterilmiştir. MNI koordinatları x, y, z; sırası ile sagittal, koronal, aksiyel: A: sol; y: -2, sağ; y: -54 B:sol; z: 12, sağ; x: 20

**Tablo 8.** Uyumlu-nötr durumda kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar

Beyin Bölgesi	Sol			Sağ		
	Küme Boyutu	Z- Skoru	Koordinatlar x y z	Küme Boyutu	Z- Skoru	Koordinatlar x,y,z
Orta Frontal Girus	74.0	2.224	-34 4 58	6.0	1.912	36 18 38
İnferior Frontal Girus	52.0	2.199	-54 36 2	53.0	2.555	56 32 -2
Insular Korteks	69.0	2.364	-36 6 -14	28.0	2.102	40 8 -14
Süperior Frontal Girus	40.0	2.166	-26 2 58	11.0	2.172	18 30 56
Süperior Temporal Girus, posterior divizyon	44.0	2.379	-60 -10 -8	15.0	2.098	68 -16 10
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	24.0	2.091	-60 -10 -10	41.0	2.288	54 -6 -32
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	228.0	2.527	-64 -16 -28	110.0	2.419	58 -10 -20
İnferior Temporal Girus, posterior divizyon	239.0	2.558	-64 -28 -24	140.0	2.461	48 -10 -40
İnferior Temporal Girus, temporoooksipital part	32.0	2.219	-62 -50 -14	33.0	2.222	62 -48 -16
Temporal Fuziform Korteks, anterior divizyon	15.0	2.156	-26 -10 -40	0.0	0.000	0 0 0
Parahipokampal Girus	13.0	2.440	-26 30 -28	11.0	2.267	22 -24 -28
Supramarjinal Girus	25.0	1.972	-66 -36 32	3.0	1.813	66 -22 36
Angular Girus	12.0	1.884	-62 -58 26	7.0	2.004	60 -58 18
Parietal Operkulum Korteks	12.0	2.139	-52 -36 28	0.0	0.000	0 0 0

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmemiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.  $P$  değerleri Z skorlarına normalize edildi.

### **Uyumsuz ve nötr uyaranlar karşılaştırıldığında (inhibisyon kontrol görevi):**

Uyumsuz- nötr durumda kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak artmış aktivasyon gösteren yerler bilateral ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteksler, bilateral presentral giruslar, bilateral anterior singulat korteks (ASK), bilateral kaudat nükleuslar, globus pallidalar, bilateral talamus, bilateral süperior, orta, inferior temporal giruslar, bilateral parieto-okspital bölgeler olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Bu alanlar inhibisyon kontrol görevinde daha önce sağlıklı kontrollerle yapılan çalışma sonuçlarına göre artmış aktivasyon gösteren yerler ile uyumludur (156,157). Kontrol grubunda uyumsuz-nötr durumda aktive olan yerler tablo 9'da gösterilmiştir. OKB grubunda da uyumsuz- nötr durumda aktive olan yerler sol orta frontal gyrus, süperior ve inferior frontal giruslar, bilateral orta ve inferior temporal girus, bilateral parietookspital bölgeler ve sol talamus olarak bulundu ( $p<0.05$ ). OKB grubunda uyumsuz-nötr durumda aktive olan yerler tablo 10'da gösterilmiştir. Yüksek düzey (grup düzeyinde) analizler mikst etki analizi kullanılarak gerçekleştirildi (152). Hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış ve azalmış aktivasyonları göstermek için grup ortalamaları ve gruplar arası farklılıklar test edildi. Aktivasyon haritaları voksel düzeyinde  $p < 0.05$  (düzeltilmemiş) istatistiksel eşik değeri kullanılarak üretildi. OKB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış aktivasyon gösteren alan saptanmadı. Kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar sol DLPFK, sağ frontal medial korteks (FMK), bilateral orbitofrontal korteks, sol anterior singulat korteks, bilateral inferior frontal giruslar, bilateral insular korteks, bilateral süperior, orta, inferior temporal girus, parietal bölgeler, bilateral kaudat nükleuslar, bilateral pallida, bilateral putamen, bilateral talamus olarak bulundu. Uyumsuz-nötr durumda kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar tablo 11'de ve şekil 15,16 ve17'de gösterilmiştir.



**Vcdm'; 0Uyumsuz – nötr durumda (inhibisyon kontrol durumu) kontrol grubunda aktivasyon gösteren alanlar"**

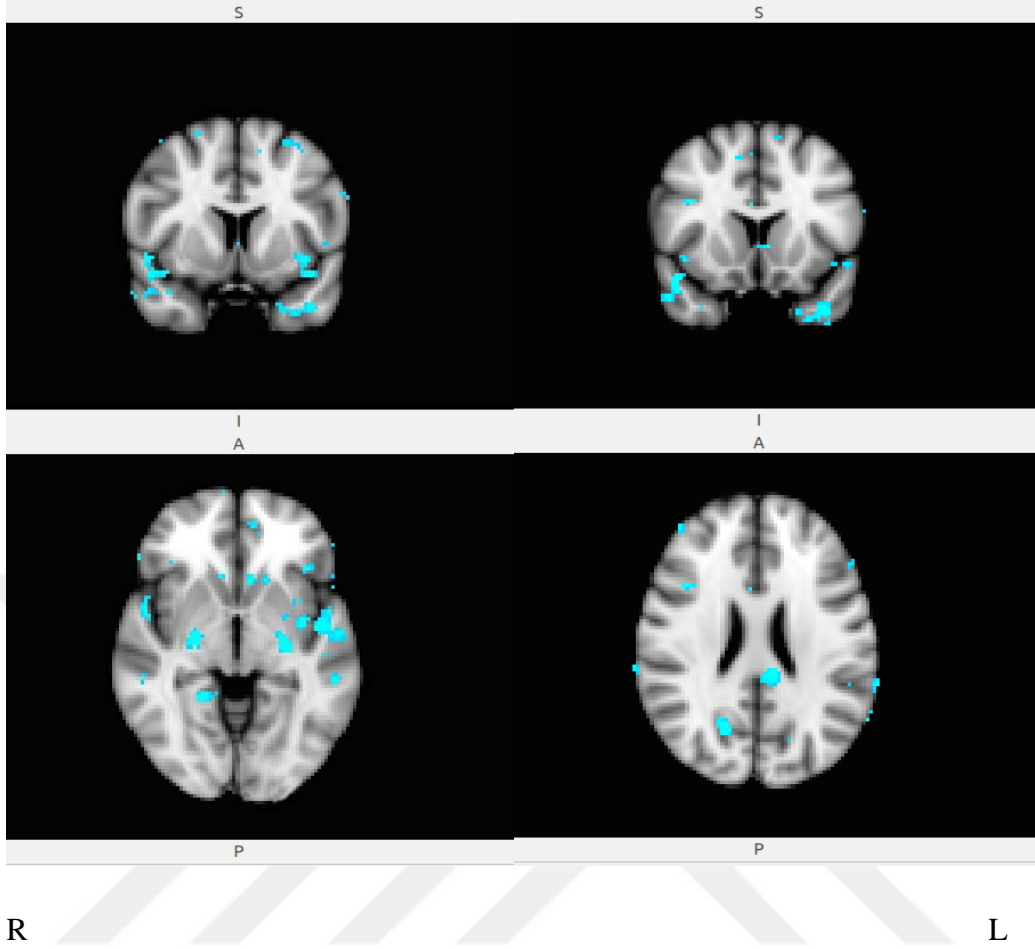
<b>Beyin bölgesi</b>	<b>Sol küme boyutu</b>	<b>Z Skoru</b>	<b>Koordinatlar x, y, z</b>	<b>Sağ küme boyutu</b>	<b>Z-Skoru</b>	<b>Koordinatlar x,y,z</b>
Insular Korteks	207.0	2.694	-38 -6 -6	140.0	2.411	38 -2 -12
Süperior Frontal Girus	326.0	2.792	-24 4 66	190.0	2.671	26 2 62
Orta Frontal Girus	915.0	2.982	-34 4 58	242.0	2.632	32 0 62
İnferior Frontal Girus, pars triangularis	251.0	2.793	-54 36 2	102.0	2.476	56 26 16
İnferior Frontal Girus, pars operkularis	123.0	2.640	-58 18 16	21.0	2.339	58 18 4
Presentral Girus	767.0	3.097	-64 2 12	211.0	2.564	2 -16 62
Temporal Pol	268.0	2.627	-40 16 -42	344.0	2.784	46 12 -14
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	34.0	2.579	-60 -10 -10	29.0	2.576	56 -6 -30
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	608.0	2.788	-64 -26 -14	193.0	2.526	56 -10 -22
İnferior Temporal Girus, posterior divizyon	446.0	3.001	-64 -26 -24	241.0	2.616	62 -24 -28
İnferior Temporal Girus, temporooksipital part	311.0	2.943	-52 -58 -22	110.0	2.720	52 -58 -20
Süperior Parietal Lobül	222.0	2.793	-44 -44 54	141.0	2.320	44 -40 60
Supramarjinal Girus, anterior divizyon	545.0	2.993	-56 -30 52	246.0	2.895	66 -22 38
Supramarjinal Girus, posterior divizyon	389.0	2.971	-46 -44 54	156.0	2.300	60 -36 46
Angular Girus	199.0	2.502	-48 -52 42	137.0	2.603	58 -50 18
Lateral Oksipital Korteks, superior divizyon	1124.0	2.915	-8 -70 56	604.0	2.600	10 -60 66
Lateral Oksipital Korteks, inferior divizyon	717.0	3.080	-36 -90 -16	355.0	2.746	40 -88 -10
Frontal Medial Korteks	65.0	2.253	-6 48 -10	64.0	2.182	6 32 -16
Jukstapozisyonal Lobül	174.0	2.589	-10 0 42	199.0	2.706	4 -2 48
Parasagulate Girus	94.0	2.244	-2 32 -14	18.0	1.990	4 20 40
Sagulate Girus,anterior divizyon	114.0	2.367	-8 0 44	39.0	2.314	4 2 46
Sagulate Girus, posterior divizyon	134.0	2.338	-2 -50 10	227.0	2.701	10 -44 2
Prekuneus Korteks	655.0	2.694	-6 -70 56	795.0	2.725	6 -60 66
Kuneal Korteks	114.0	2.631	-8 -86 22	63.0	2.235	4 -86 16
Frontal Orbital Korteks	78.0	2.209	-42 20 -12	72.0	2.252	48 20 -8
Lingual Girus	840.0	2.954	-2 -90 -8	653.0	2.871	2 -88 -8
Temporal Fuziform Korteks, anterior divizyon	20.0	2.590	-24 -8 -42	1.0	1.756	36 -8 -40
Temporal Fusiform Korteks, posterior divizyon	360.0	2.934	-42 -26 -26	275.0	2.844	28 -34 -22
Temporal Oksipital Fuziform Korteks	245.0	2.843	-38 -48 -22	269.0	2.838	26 -56 -18
Oksipital Fusiform Girus	294.0	2.802	-34 -82 -20	291.0	2.951	20 -90 -16
Frontal Operkulum Korteks	3.0	1.854	-48 12 0	10.0	1.918	48 10 0
Sentral Operkular Korteks	220.0	2.975	-54 -6 10	58.0	2.506	64 -16 12
Parietal Operkulum Korteks	122.0	2.600	-56 -26 16	10.0	1.937	48 -24 16
Planum Polare	111.0	2.878	-54 -8 4	129.0	2.690	46 0 -12
Heschl's Girus (H1 and H2)	132.0	2.971	-50 -10 4	74.0	2.880	52 -22 10
Suprakalkarine Korteks	61.0	3.063	0 -82 6	99.0	3.062	2 -80 6
Oksipital Pol	1062.0	3.110	-24 -98 -16	287.0	3.041	2 -94 -14
Talamus	127.0	3.016	-12 -8 16	159.0	2.866	8 -18 12
Kaudat	57.0	2.630	-12 -4 16	10.0	2.053	10 0 12
Putamen	232.0	3.103	-30 -18 -4	137.0	2.944	28 -14 -4
Pallidum	87.0	2.750	-22 -2 2	88.0	3.029	26 -14 -2

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.  $P$  değerleri  $Z$  skorlarına normalize edildi.

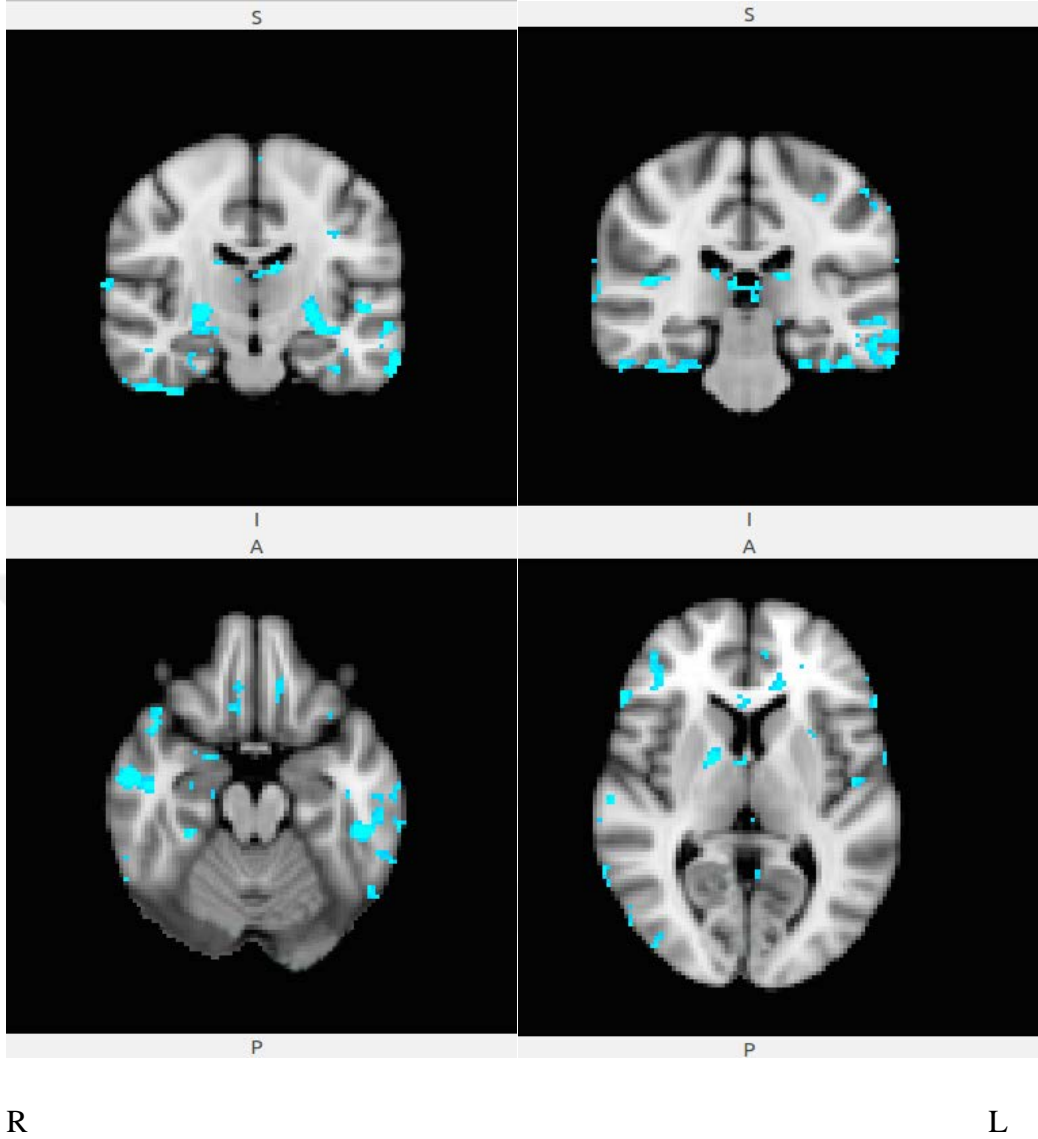
**Tablo 10.** Uyumsuz – nötr durumda (inhibisyon kontrol durumu) OKB grubunda aktivasyon gösteren alanlar

Beyin Bölgesi	Sol			Sağ		
	Küme Boyutu	Z Skoru	Koordinatlar x y z	Küme Boyutu	Z Skoru	Koordinatlar x y z
Süperior Frontal Girus	35.0	2.422	0 34 54	8.0	2.141	16 30 56
Orta Frontal Girus	307.0	2.826	-48 20 40	5.0	1.825	40 26 44
İnferior Frontal Girus, pars triangularis	18.0	2.428	-56 30 16	7.0	2.301	58 26 2
Presentral Girus	27.0	2.094	-26 -8 64	0.0	0.000	0 0 0
Temporal Pol	10.0	1.929	-26 18 -34	4.0	2.001	44 8 -14
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	1.0	1.764	-64 -10 -26	9.0	1.918	60 -6 -22
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	10.0	1.930	-66 -18 -26	22.0	2.160	58 -16 -20
İnferior Temporal gyrus, posterior divizyon	29.0	2.186	-64 -22 -30	20.0	1.958	48 -38 -22
İnferior Temporal Girus, temporooksipital part	4.0	1.929	-56 -46 -26	1.0	1.713	54 -46 -16
Süperior Parietal Lobül	127.0	2.503	-38 -52 62	14.0	1.784	30 -46 68
Supramarginal Girus, anterior divizyon	66.0	2.408	-52 -34 52	0.0	0.000	0 0 0
Supramarginal Girus, posterior divizyon	69.0	2.213	-52 -46 42	5.0	1.791	46 -40 40
Angular Girus	21.0	2.100	-50 -52 44	13.0	1.976	52 -56 30
Lateral Oksipital Korteks, superior divizyon	36.0	2.342	-36 -60 44	11.0	1.913	18 -74 58
Lateral Oksipital Korteks, inferior divizyon	19.0	1.960	-34 -90 -12	26.0	2.221	44 -86 -14
Jukstapositional Lobül Korteks	28.0	2.107	-12 0 50	2.0	2.062	10 6 46
Parasingular Girus	20.0	2.076	-8 22 40	3.0	2.015	10 8 46
Singular Girus, anterior divizyon	13.0	2.038	-6 32 22	0.0	0.000	0 0 0
Frontal Orbital Korteks	7.0	1.979	-42 20 -12	1.0	1.753	32 26 -22
Lingual Girus	27.0	2.170	0 -74 -8	11.0	2.076	12 -84 -14
Temporal Fuziform Korteks, posterior divizyon	2.0	1.694	-38 -18 -32	8.0	2.156	38 -38 -28
Oksipital Fuziform Girus	32.0	2.194	-26 -82 -20	14.0	2.652	16 -80 -16
Frontal Operkulum Korteks	0.0	0.000	0 0 0	18.0	2.339	34 16 12
Planum Polare	0.0	0.000	0 0 0	12.0	2.051	48 -2 -4
Oksipital Pol	47.0	2.226	-26 -92 -12	66.0	2.106	30 -92 -16
Sol Pallidum	3.0	1.921	-16 -4 -8	0.0	0.000	0 0 0
Sağ Kaudat	0.0	0.000	0 0 0	3.0	1.928	12 14 -4
Sol Talamus	8.0	1.996	-10 -26 14	0.0	0.000	0 0 0

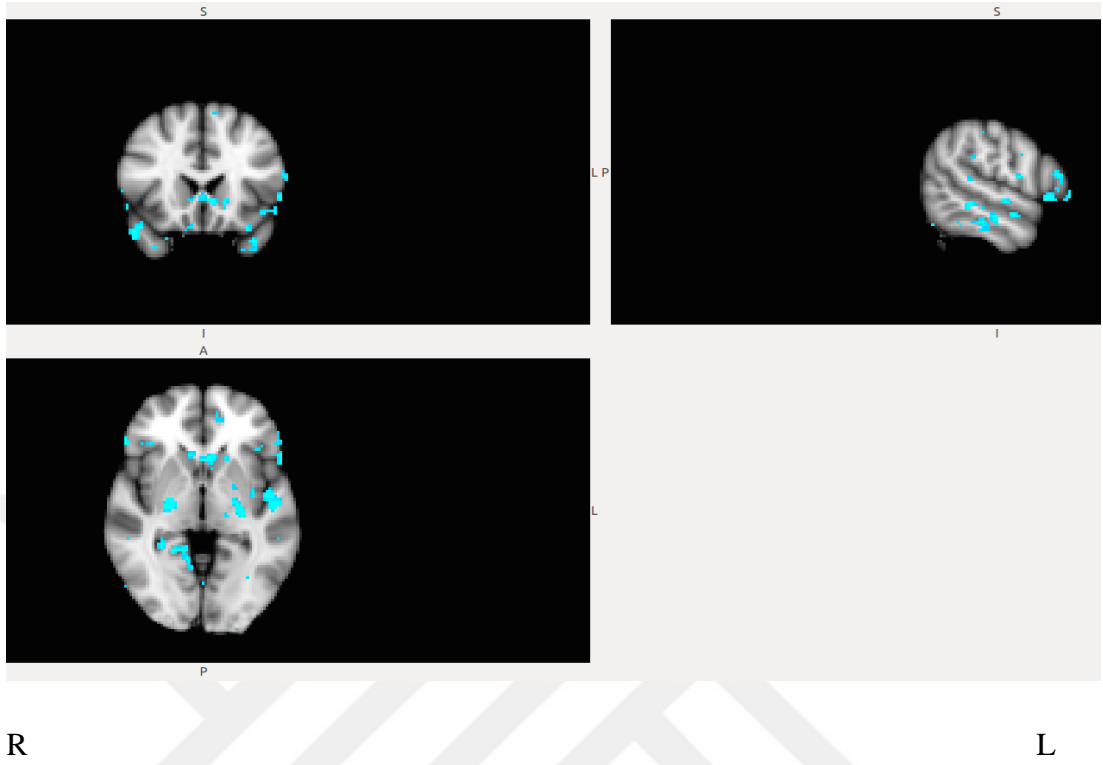
Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.  $P$  değerleri Z skorlarına normalize edildi.



**Şekil 15.** Uyumsuz-nötr durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar. Resmin sağ tarafı beynin sol tarafını göstermektedir. Sol şekil; sol orta frontal girus, bilateral orta temporal giruslar, sol ASK, bilateral kaudat, bilateral pallidum, bilateral putamen gösterilmiştir. MNI koordinatları: y koordinatı (koronal): 2 , z koordinatı (aksiyel): 24, sağ şekil; bilateral insüler korteksler, bilateral parietal bölgeler, bilateral orta temporal girus, bilateral orta frontal frontal girus, gösterilmiştir. MNI koordinatları: y koordinatı (koronal): 4, z koordinatı (aksiyel): -4. fMRG görüntülerindeki yönler S: superior, I:inferior, P: posterior, A: anterior, R: Sağ, L: sol. Analizlerde vksel değerleri için düzeltilmemiş,  $p<0.05$  eşik değeri kullanılmıştır.



**Şekil 16.** Uyumsuz-nötr durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar. Resmin sağ tarafı beynin sol tarafını göstermektedir. Sol şekil; sol orta frontal giruslar, bilateral temporal giruslar, bilateral talamus, bilateral striatum, bilateral orbitofrontal korteksler gösterilmiştir. MNI koordinatları: y koordinatı (koronal): -6 , z koordinatı (aksiyel): 20, sağ şekil; bilateral talamuslar, sol orta frontal girus (DLPFK), bilateral temporal bölgeler, sol anterior singulat korteks gösterilmiştir. MNI koordinatları: y koordinatı (koronal): 4, z koordinatı (aksiyel): 6. FMRG görüntülerindeki yönler S: süperior, I:inferior, P: posterior, A: anterior, R: Sağ, L: sol. Analizlerde voksel değerleri için düzeltilmemiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanılmıştır.



**Şekil 17.** Uyumsuz-nötr durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon gösteren alanlar. Resmin sağ tarafı beynin sol tarafını göstermektedir. Sol orta frontal girus (DLPFK), sol ASK, bilateral süperior, orta temporal giruslar, bilateral putamen, bilateral pallidalar, bilateral kaudat çekirdekler ve parietal bölge gösterilmiştir. MNI koordinatları: x koordinatı (sagittal): 20, y koordinatı (koronal): -56, z koordinatı (aksiyel): -2. FMRG görüntülerindeki yönler S: süperior, I:inferior, P: posterior, A: anterior, R: Sağ, L: sol. Analizlerde voksel değerleri için düzeltilmemiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanılmıştır.

**Tablo 11.** Uyumsuz-nötr durumda kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar. Kontrol > OKB

Beyin Bölgesi	Sol	Z-	Koordinatlar	Sağ	Z-	Koordinatlar
	Küme	Skoru	x y z	Küme	Skoru	x,y,z
	Boyutu			boyutu		
İnsular Korteks	71.0	2.372	-36 6 -14	28.0	2.093	40 8 -14
İnferior Frontal Girus, pars operkularis	15.0	2.158	-56 18 0	12.0	2.438	38 16 26
Orta Frontal Girus (Dorsolateral prefrontal Korteks)	74.0	2.224	-34 4 58	6.0	1.912	36 18 38
Süperior Temporal Girus	45.0	2.379	-60 -10 -8	15.0	2.111	68 -16 10
Orta Temporal Girus, anterior divizyon	24.0	2.091	-60 -10 -10	40.0	2.282	54 -6 -32
Orta Temporal Girus, posterior divizyon	229.0	2.526	-64 -16 -28	108.0	2.422	58 -10 -20
İnferior Temporal Girus, posterior divizyon	241.0	2.560	-64 -28 -24	141.0	2.466	48 -10 -40
İnferior Temporal Girus, temporoooksipital part	32.0	2.213	-62 -50 -14	33.0	2.226	62 -48 -16
Frontal Medial Korteks (Ventromedial Prefrontal Korteks)	4.0	1.821	-6 48 -10	9.0	2.040	2 34 -14
Singulate Girus, anterior divizyon	12.0	1.998	-10 40 4	1.0	1.903	4 14 24
Frontal Orbital Korteks	44.0	2.228	-42 18 -10	66.0	2.345	46 30 -10
Temporal Fuziform Korteks, anterior divizyon	15.0	2.161	-26 -10 -40	0.0	0.000	0 0 0
Parietal Operkulum Korteks	12.0	2.140	-52 -36 28	0.0	0.000	0 0 0
Parahipokampal Girus	13.0	2.441	-26 -30 -28	12.0	2.270	22 -24 -28
Angular Girus	12.0	1.874	-62 -58 26	7.0	2.008	60 -58 18
Supramarjinal Girus	26.0	1.969	-66 -36 32	3.0	1.827	66 -22 36
Talamus	124.0	3.013	-12 -8 16	155.0	2.865	8 -18 12
Kaudat	55.0	2.624	-12 -4 16	9.0	2.047	10 0 12
Putamen	229.0	3.095	-30 -18 -4	136.0	2.940	28 -14 -4
Pallidum	86.0	2.739	-22 -2 2	88.0	3.029	26 -14 -2

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmemiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.  $P$  değerleri Z skorlarına normalize edildi.

Uyumsuz- nötr durum (inhibisyon kontrol görevi) sırasında yalnızca inhibitör kontrol ile ilişkili alanlar değil dikkat ile ilişkili alanlar da aktive olmaktadır (9, 158, 159). Basit dikkat gerektiren durum ve inhibitör kontrol görevi karşılaştırıldığında, yalnızca inhibitör kontrol durumunda olan ve kontrol grubunda hasta grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar; sol ASK, sağ FMK, bilateral orbitofrontal korteks, bilateral talamuslar, bilateral kaudat nükleuslar, bilateral pallidum ve putamen olarak bulunmuştur. Basit dikkat gerektiren durumda olmayıp, inhibisyon kontrol durumunda olan ve OKB grubunda azalmış aktivasyon gösteren yerler : sol anterior singulat korteks (Sol;  $Z=1.998$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -10 40 4), bilateral orbitofrontal korteks (Sol;  $Z=2.228$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -42 18 -10, Sağ;  $Z=2.345$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 46 30 -10), bilateral talamus (Sol;  $Z=3.013$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -12 -8 16, Sağ;  $Z=2.865$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 8 -18 12), bilateral kaudat nükleus (Sol;  $Z=2.624$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -12 -4 16, Sağ;  $Z=2.047$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 10 0 12), bilateral putamen (Sol;  $Z=3.095$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -30 -18 -4, Sağ;  $Z=2.940$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 28 -14 -4), bilateral pallidum (Sol;  $Z=2.739$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z -22 -2 2, Sağ;  $Z=3.029$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 26 -14 -2), sağ FMK (Sağ;  $Z=2.040$ ,  $P<0.05$ , MNI koordinatları x y z 2 34 -14), olarak bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 12.** Basit dikkat gerektiren durumda olmayıp, uyumsuz-nötr durumda (inhibitör kontrol görevi) olan ve kontrol grubunda OKB grubuna göre artmış aktivasyon gösteren alanlar. Kontrol > OKB

<b>Bölge</b>	<b>Sol küme boyutu</b>	<b>Z-skoru</b>	<b>Koordinatlar x y z</b>	<b>Sağ küme skoru</b>	<b>Z-skoru</b>	<b>Koordinatlar x,y,z</b>
Singulate girus, anterior divizyon	12.0	1.998	-10 40 4	1.0	1.903	4 14 24
Frontal orbital korteks	44.0	2.228	-42 18 -10	66.0	2.345	46 30 -10
Talamus	124.0	3.013	-12 -8 16	155.0	2.865	8 -18 12
Kaudat	55.0	2.624	-12 -4 16	9.0	2.047	10 0 12
Putamen	229.0	3.095	-30 -18 -4	136.0	2.940	28 -14 -4
Pallidum	86.0	2.739	-22 -2 2	88.0	3.029	26 -14 -2
Frontal medial korteks (vmPFC)	4.0	1.821	-6 48 -10	9.0	2.040	2 34 -14

Voksel değerleri için FDR (false discovery rate) düzeltilmemiş,  $p < 0.05$  eşik değeri kullanıldı.  $P$  değerleri Z skorlarına normalize edildi.



## 5. TARTIŞMA

İleri görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle birlikte fonksiyonel MR'ın psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisini aydınlatmadaki önemi giderek artmaktadır. OKB'ye neden olan etmenlerin belirlenmesinde en önemli veri kaynağını oluşturan çalışmalar kuşkusuz beyin görüntüleme çalışmalarıdır. OKB'nin patogeneğinde özellikle orbitofrontal bölge başta olmak üzere anterior singulat korteks, bazal gangliyonlar ve talamusun rolü olduğu ortaya konulmuştur (121, 122, 127). Ancak bazı çalışmalarda beynin bazı bölgelerinde hiperaktivasyon ve ya hipoaktivasyon saptanmışken, bazı çalışmalarda da aynı beyin bölgelerinde sırasıyla hipoaktivasyon ve ya hiperaktivasyon saptanmıştır (5-11). Bu tutarsız sonuçların, fonksiyonel MR görüntülemede kullanılan farklı görev paradigmalarından, fMRG data analizi yapılırken kullanılan farklı metotlardan, tedavi altında olan erişkin ve çocuk hastaların ya da eş tanıları olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

FMRG veri analizinde bazal periyodu değerlendirmek ve inhibitör kontrol durumunu doğru bir şekilde ortaya koymak için deney paradigmasına nötral uyaranları da eklemek gerekmektedir. Dolayısıyla görev durumunda (uyumsuz uyaranlar – nötr uyaranlar) oluşan aktivasyon haritaları çıkarıldığında, bu alanlarda başlangıçtan itibaren mi artmış ya da azalmış aktivasyon olduğunu, yoksa görev durumunda mı artmış ya da azalmış aktivasyon olduğunu belirleyebilmek önem taşır. Psikiyatrik hastalıklarda son dönemde yaygın araştırma konusu olan, dd-fMRG çalışma sonuçlarına göre, istirahat halinde de OKB'de olduğu gibi birçok psikiyatrik bozuklukta, fonksiyonel bağlantısallıkta birçok anormallikler ortaya konmuştur (39-48). Bu nedenle bilişsel paradigmalarda bazal durum ile görev durumunu karşılaştırmak önemlidir. OKB'de inhibitör kontrolün tespitinde yapılan fMRG çalışmalarının hemen hemen hepsinde görev durumları oluşturulurken seçilen kontrol durumları gerçek bir bazal durumu (dinlenme durumu) temsil etmemektedir (5-11, 141, 142, 144, 147). Bu durum sonuçların hesaplanmasında istatistiksel olarak ek bir karıştırıcı rol oynamaktadır. Ayrıca sonuçların yorumlanmasında da karışıklığa neden olmaktadır. Uyumsuz- uyumlu durum (inhibisyon kontrol görevi) sırasında yalnızca inhibitör kontrol ile ilişkili alanlar değil dikkat ile ilişkili alanlar da aktive olmaktadır (9, 158, 159). Rubia ve ark.'ları (142) pediatrik OKB grubu hastalarda

fMRG ile yapmış oldukları çalışmada basit dikkat görevi olarak kabul ettikleri basit dikkat gerektiren uyaran – uyumlu uyaran durumunu da değerlendirmişlerdir. OKB grubunda sağ dorsolateral prefrontal kortekste azalmış aktivasyon saptamışlardır. Fakat inhibisyon kontrol görevi durumu ile basit dikkat gerektiren durumu karşılaştırmamışlardır (142). Kendi çalışmamızda basit dikkat gerektiren durum ve inhibitör kontrol görevini karşılaştırdık. Basit dikkat gerektiren durum ve inhibitör kontrol görevinde ortak olarak izlenen yerleri dikkat ile ilişkili yerler olarak değerlendirdik. Basit dikkat gerektiren durumda olmayan fakat yalnızca inhibitör kontrol durumunda olan ve kontrol grubunda hasta grubuna göre artmış veya azalmış aktivasyon gösteren alanları tespit etmeye çalıştık. Sağ frontal medial korteks (vmPFK), sol ASK, bilateral orbitofrontal korteksler, bilateral talamuslar, bilateral kaudat nükleuslar, bilateral pallida ve putamende OKB grubunda kontrol grubuna göre azalmış aktivasyon bulduk. OKB'nin patogeneğinde özellikle orbitofrontal bölge başta olmak üzere anterior singulat korteks, bazal gangliyonlar ve talamusun rolü olduğu ortaya konulmuştur (121, 122, 127). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla uyumludur.

Lázaro ve ark.'larının (144) yaptığı çalışmada kompleks motor görevler (görev) ve basit motor görevler (kontrol) karşılaştırılmıştır. Nakao ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmada uyumlu (kontrol) ve uyumsuz (görev) uyaranlardan oluşan bloklar hazırlanmış ve uyumlu durum ile uyumsuz durum karşılaştırılmıştır. Woolley ve ark.'ları (11) Bas/Basma dizaynı kullanmışlardır. Bu dizaynda %50 başarılı basmama, %50 başarısız basmama durumu oluşturmuşlardır. Başarılı inhibisyon görevini: başarılı basmama – başarısız basmama olarak tanımlamışlardır. Başarısız inhibisyonu: başarısız basmama – başarılı basma olarak tanımlamışlardır. LA. Page ve ark.'ları (147) Bas/Basma paradigması oluşturarak, basmama durumundan (görev), bas (kontrol) durumunu çıkararak değerlendirme yapmışlardır. Rubia ve ark.'ları (142) önce basit dikkat gerektiren durum ile uyumlu uyaranları sonra da uyumsuz uyaranlar ile basit dikkat gerektiren durumları karşılaştıracak şekilde çalışma dizaynı oluşturmuşlardır (142). Bu değişik ve standardizasyonu olmayan görev ve kontrol paradigmalarının her birinde değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Stroop test, bilişsel inhibisyon ile en güçlü ilişkisi bulunan testtir. Stroop testte katılımcılardan beklenen; öğrenilmiş ve otomatikleşmiş olan okuma davranışlarını bastırıp, ekranda beliren yazının rengini söylemeleri olduğundan, Stroop test bilişsel inhibitör kontrolü test etmektedir. Bildiğimiz kadarı ile bizim çalışmamız, pediatrik OKB’de inhibitör kontrolün tespitinde Stroop testle yapılan ilk fMRG çalışmasıdır. OKB’de fonksiyonel MR ile daha önce yapılmış çalışmaların çoğunda inhibisyonun daha zor olan bilişsel formu değil, motor formu değerlendirilmiştir.

Nakao ve ark.’larının (9) bizimkine benzer şekilde Stroop görevi ile erişkinlerle yaptıkları çalışmada ASK’de ve kaudat nükleusta OKB grubunda hipoaktivasyon saptamışlardır. Ancak bunun kesin bir sonuç olmadığını çünkü deney dizaynlarında yalnızca uyumlu ve uyumsuz uyaranların olduğunu, bazal durumu (basit dikkat gerektiren durum) değerlendirmek için nötral uyaranların olmadığını söylemişlerdir. Bunu da çalışmalarının majör limitasyonu olarak belirlemişlerdir (9). Çalışmamızda nötr uyaranlardan oluşan durumu da paradigmaya ekleyerek daha önce yapılan bu ve benzeri çalışmalardaki limitasyonların önüne geçmeye çalıştık. Biz deney dizaynımızı nötral uyaranlar, uyumlu uyaranlar ve uyumsuz uyaranlar şeklinde 3 blok şeklinde tasarladık. Böylece görev durumu aktivasyonunu basit dikkat gerektiren durum aktivasyonu ile karşılaştırma imkanı bulduk. Kendi çalışmamızda uygun deney paradigması ve veri analizi metodunu kullanarak OKB grubunda kontrol grubuna göre ASK’de ve kaudat nükleusta hipoaktivasyon saptamakla birlikte, ayrıca sol DLPFK’de, sağ vmPFK’de, bilateral OFK’de, bilateral talamus, putamen, pallidalarda, bilateral parietotemporal bölgeler, insüler korteksler ve inferior frontal girusta da hipoaktivasyon saptadık. Nötral durum ya da basit dikkat gerektiren durumda sol DLPFK’de, bilateral parietotemporal bölgelerde, insüler kortekslerde, bilateral inferior frontal giruslarda hipoaktivasyon saptadık.

Rubia ve ark.’ları (142) pediatrik OKB grubu hastalarda fMRG ile yapmış oldukları çalışmada basit dikkat görevi olarak kabul ettikleri basit dikkat gerektiren uyaran – uyumlu uyaran durumunda OKB grubunda sağ dorsolateral prefrontal kortekste azalmış aktivasyon saptamışlardır (142). Biz uyumlu uyaran ile nötr uyaranı kıyasladığımızda OKB grubunda sol dorsolateral prefrontal kortekste azalmış aktivasyon saptadık. Bu durum dorsolateral prefrontal korteksin sadece yüksek bilişsel yürütücü işlevler esnasında değil aynı zamanda basit dikkat

gerektiren durumlarda da rol aldığını ve OKB hastalarında her iki durumda da etkilendiğini göstermektedir. Rubia ve ark.'ları (142) uyumsuz uyaran – basit dikkat gerektiren uyaran durumunda OKB grubu hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi ASK'de hipoaktivasyon saptamışlardır. OKB hastalarında frontokortiko-striato-talamik bölgelerde disfonksiyon olduğu ileri sürülmüştür. Orbitofrontal korteks-striatum-talamus döngüsü normalde önemsiz karıştırıcı uyaranları elemekle görevliyken, bu döngüde sorun olduğunda bu uyaranlar kortekse çok önemli uyaranlar olarak iletilmekte ve tekrarlayan düşünce ve davranışlara neden olmaktadır (120). SSRI grubu ilaçların frontostriatal bölge fonksiyonlarında değişikliklere sebep olabileceği gösterilmiştir (153). Ancak Rubia ve ark.'ları (142) çalışmalarına tedavi edilmiş olan hastaları dahil ettiklerinden dolayı SSRI grubu ilaçların frontostriatal bölgelerdeki etkileri nedeniyle frontostriatal anlamlı bir aktivasyon değişikliği saptamamış olabilirler (142). Biz çalışmamıza sadece tedavi almamış olan hastaları dahil ettiğimizden dolayı OKB grubunda aynı zamanda frontostriatal bölgelerde hipoaktivasyon saptadık.

L.A. Page ve ark.'larının (147) yapmış olduğu çalışmada bas/basma ve eşleştirme görevleri esnasında ASK'de, talamusta ve kaudat nükleusta OKB grubunda hipoaktivasyon saptanmışken aynı çalışmanın Stroop görevi esnasında orta temporal girusta OKB grubunda hipoaktivasyon saptanmıştır. Bu çalışmada sadece başarılı inhibisyonlar hesaba katılarak veri analizi yapılmıştır. Ayrıca çalışma dizaynında nötral uyaranlar ile ortaya konan basit dikkat gerektiren durum hesaplanmamıştır (147). Ancak inhibisyon kontrolü tespiti için hem başarılı hem başarısız inhibisyonların hesaba katılması gerektiğini düşünerek kendi çalışmamızda buna uygun veri analizi yaptık. Bizim çalışmamızda yalnızca Stroop inhibisyon kontrol görevi kullanılarak OKB grubunda bilateral talamusta, bilateral bazal ganglionlarda, sol ASK'de, sağ vmPFK'de ve sol orta frontal girusta hipoaktivasyon saptanmıştır.

Wooley ve ark.'larının (141) dört farklı görev paradigması kullanarak yapmış oldukları çalışmada sadece başarılı basmama – başarısız basmama görevinde frontostriatal hipoaktivasyon saptanmışken, diğer üç görev paradigmasında frontostriatal bölgelerde herhangi bir aktivasyon değişikliği saptanmamıştır. Aynı çalışmanın hiçbir görev paradigmasında ASK'de anlamlı aktivasyon değişikliği

saptanmamıştır (141). Bu durumun çalışmaya sadece erkek hastaların ve aynı zamanda tedavi edilmiş hastaların dahil edilmiş olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Biz kendi çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda her iki cinsiyeti eşit oranda dahil ettik. Aynı zamanda sadece tedavi edilmemiş olguları değerlendirmeye tabi tutarak bu limitasyonların önüne geçmeye çalıştık ve çalışmamızda OKB grubunda bilateral frontostriatal bölgelerde ve sol ASK'de hipoaktivasyon saptadık.

Ridderinkhof KR ve ark.'larının (154) yapmış olduğu nörofizyolojik çalışmalarda kognitif performans değerlendirme ve hata algılamada sinerjik olarak çalıştığı öne sürülmüş iki birbiriyle ilişkili beyin bölgesi olan mezial ve dorsolateral prefrontal kortekste hipoaktivasyon saptanmıştır (154). Lázaro ve ark.'larının (144) yapmış olduğu fMRG çalışmasında kompleks motor görevler ile basit motor görevler karşılaştırılmış olup basit motor görevler bazal durum olarak değerlendirilmiştir. Ancak basit motor görevler sırasında da dikkat ile ilişkili birçok bölge aktive olmaktadır ve bu da çalışma sonuçlarında istatistiksel olarak karıştırıcı rol oynamış olabilir. Yaptıkları çalışmada dorsolateral prefrontal kortekste artmış aktivasyon saptanırken diğer bölgelerde anlamlı bir aktivasyon değişikliği saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise OKB grubunda Ridderinkhof ve ark.'larının nörofizyolojik testlerle saptamış olduğu gibi dorsolateral prefrontal kortekste hipoaktivasyon saptanmıştır.

Fitzgerald ve ark.'larının (155) yapmış olduğu çalışmada, tedavi edilmiş ve aynı zamanda eş tanıları (tik bozukluğu, depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu) olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiş olup dorsolateral prefrontal korteks ve ASK'de hiperaktivasyon saptanmıştır (155). Britton ve ark.'larının (166) yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde tedavi edilmiş ve aynı zamanda eş tanıları (yaygın anksiyete bozukluğu, majör depresyon, fobi, Tourette sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup ASK'de, striatumda, dorsolateral prefrontal kortekste gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Biz çalışmamıza tedavi almamış olan ve eş tanıları bulunmayan hastaları dahil ettik ve daha önceki bazı çalışmalarda gösterildiği gibi ASK'de, striatumda, dorsolateral prefrontal kortekste hipoaktivasyon saptadık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması çalışmamızın majör limitasyonlarından biridir. Çalışmaya dahil olma kriterleri OKB grubu için daha önce ilaç tedavisi almamış ya da ilaç tedavisini bırakmasının üzerinden en az iki hafta geçmiş olan ve herhangi bir eş tanısı olmayan çocuk hastalar olduğundan, bu durum hasta sayısının az olmasına neden olmuştur.

Stroop görevi bilişsel inhibisyonu daha iyi ortaya koyan bir test olmasına rağmen çocuk hastalarda uygulanması daha zor bir deney paradigmasıdır. Bildiğimiz kadarı ile bizim çalışmamız çocuk hastalarda yapılan ilk Renkli-Kart Stroop görevi fMRG çalışmasıdır. Pediatrik OKB grubunda bizim çalışma dizaynımıza tamamıyla benzeyen başka bir çalışma olmadığı için çalışma sonuçlarımızı ya pediatrik hasta grubunda motor komponenti daha belirgin olan görev durumu kullanan çalışmalar ile ya da benzer görev durumu kullanan ama erişkin hasta grubu ile yapılan çalışmaların sonuçları ile kıyaslayabildik. Bu durum çalışma sonuçlarının standardizasyonunu etkileyebileceğinden dolayı bir limitasyon oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda inhibitör kontrolde frontostriatotalamik bölgeler ve anterior singulat korteksin etkili olduğu hipotezini desteklemektedir ve ancak fMRG’de uygun görev paradigması ve veri analizi yöntemi kullanılarak bu sonuçlar sağlıklı bir şekilde ortaya konabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Flament, M. F., Whitaker, A., Rapoport, J. L., Davies, M., Berg, C. Z., Kalikow, K., ... Shaffer, D. (1988). Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27(6), 764–771. <https://doi.org/10.1097/00004583-198811000-00018>
2. Piacentini, J., Bergman, R. L., Keller, M., & McCracken, J. (2003). Functional Impairment in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13(supplement 1), 61–69. <https://doi.org/10.1089/104454603322126359>
3. Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006>
4. Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22(6), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001>
5. Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7)
6. Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.07.001>
7. Rosenberg, D. R., & Keshavan, M. S. (1998). Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00443-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00443-5)
8. Martinot, J. L., Allilaire, J. F., Mazoyer, B. M., Hantouche, E., Huret, J. D., Legaut-Demare, F., ... et al. (1990). Obsessive-compulsive disorder: a clinical,



neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatrica Scand*, 82(3), 233–242. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2248050>

9. Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., ... Kawamoto, M. (2005). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 139(2), 101–114. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.12.004>
10. Roth, R. M., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Pixley, H. S., West, J. D., & Mamourian, A. C. (2007). Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging of Response Inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 62(8), 901–909. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.007>
11. Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(1), 25–31. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.036558>
12. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2:75-88.
13. Turner, R., Howseman, A., Rees, G. E., Josephs, O., & Friston, K. (1998). Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res*, 123(1–2), 5–12. <https://doi.org/10.1007/s002210050538>
14. Sabbah, P., Simond, G., Levrier, O., Habib, M., Trabaud, V., Mur Ay Ama, N., ... Salomon, G. (1995). Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive task. *European Neurology*, 35(3), 131–136. <https://doi.org/10.1159/000117108>
15. Stippich, C. (2007). Presurgical functional magnetic resonance imaging (fmri). *Clinical Neuroradiology*, 17(2):69–87. doi:10.1007/s00062-007-7008-2.
16. Karakaş HM, Tasalı N, Tunçbilek N ve ark. (2001b) İlgi alanı (ROI) boyutunun duyusal-motor uyarılma paradigmasında BOLD sinyal intensitesi üzerine etkisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 7:16-21.

17. Roy, C. S., & Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1–2), 85–158. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1514242/>
18. Kety, S. S., & Schmidt, C. F. (1948). THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES. *The Journal of Clinical Investigation*, 27(4), 476–483. <https://doi.org/10.1172/JCI101994>
19. Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14(1), 68–78. <https://doi.org/DOI 10.1002/mrm.1910140108>
20. Kwong, K. K., Hopkins, A. L., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Porkka, L. M., McKinstry, R. C., Finelli, D. A., Hunter, G. J., Moore, J. B., Barr, R. G. and Rosen, B. R. (1991), Proton NMR imaging of cerebral blood flow using H<sub>2</sub>O. *Magn. Reson. Med.*, 22: 154–158. doi:10.1002/mrm.1910220116
21. Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., Liu, T. T., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., ... Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S220-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013>
22. Handwerker, D. A., Gonzalez-Castillo, J., D'Esposito, M., & Bandettini, P. A. (2012). The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.015>
23. Singleton, M. J. (2009). Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 82(4), 233. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2794501/>
24. Wang, L., Chen, D., Olson, J., Ali, S., Fan, T., & Mao, H. (2012). Re-examine tumor-induced alterations in hemodynamic responses of BOLD fMRI: implications in presurgical brain mapping. *Acta Radiologica*, 53(7), 802–811. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120118>
25. Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., & Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation.

- Magnetic Resonance in Medicine, 25(2), 390–397.  
<https://doi.org/10.1002/mrm.1910250220>
26. Blamire, A. M., Ogawa, S., Ugurbil, K., Rothman, D., McCarthy, G., Ellermann, J. M., ... Shulman, R. G. (1992). Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(22), 11069–73.
  27. Vallesi, A., Arbula, S., Capizzi, M., Causin, F., & D'Avella, D. (2015). Domain-independent neural underpinning of task-switching: AN fMRI investigation. *Cortex*, 65, 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.01.016>
  28. Biswal, B., FZ, Y., VM, H., & JS, H. (1995). - Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using. *Magn Reson Med*, 34(9), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
  29. Carlson, T. A., Schrater, P., & He, S. (2003). Patterns of Activity in the Categorical Representations of Objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(5), 704–717. <https://doi.org/10.1162/089892903322307429>
  30. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
  31. Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
  32. Raichle, M. E. (2009). A Paradigm Shift in Functional Brain Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 29(41), 12729–12734. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4366-09.2009>
  33. Smith, S. M., Miller, K. L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C. F., Nichols, T. E., ... Woolrich, M. W. (2011). Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, 54(2), 875–891. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.063>
  34. Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks

- across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
35. Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/bhm207> [pii]r10.1093/cercor/bhm207
  36. Scholvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H., & Leopold, D. A. (2010). Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(22), 10238–10243. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913110107>
  37. van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
  38. Friston, K. J., Kahan, J., Razi, A., Stephan, K. E., & Sporns, O. (2014). On nodes and modes in resting state fMRI. *NeuroImage*, 99, 533–547. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.056>
  39. Soares, J. M., Magalhães, R., Moreira, P. S., Sousa, A., Ganz, E., Sampaio, A., ... Sousa, N. (2016). A Hitchhiker’s guide to functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00515>
  40. Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*, 4(19), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00019>
  41. Lang, S., Duncan, N., & Northoff, G. (2014). Resting-state functional magnetic resonance imaging: Review of neurosurgical applications. *Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000307>
  42. Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: Literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
  43. Castellanos, F. X., Di Martino, A., Craddock, R. C., Mehta, A. D., & Milham, M. P. (2013). Clinical applications of the functional connectome. *NeuroImage*, 80, 527–540. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.083>

44. Fox, M. D., Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., & Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(41), E4367–E4375. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>
45. Krishnadas, R., Ryali, S., Chen, T., Uddin, L., Supekar, K., Palaniyappan, L., & Menon, V. (2014). Resting state functional hyperconnectivity within a triple network model in paranoid schizophrenia. *The Lancet*, 383, S65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60328-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60328-7)
46. Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., ... Constable, R. T. (2015). Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1664–1671. <https://doi.org/10.1038/nn.4135>
47. Caria, a., Sitaram, R., & Birbaumer, N. (2012). Real-Time fMRI: A Tool for Local Brain Regulation. *The Neuroscientist*, 18(5), 487–501. <https://doi.org/10.1177/1073858411407205>
48. Weiskopf, N. (2012). Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.009>
49. Sulzer, J., Haller, S., Scharnowski, F., Weiskopf, N., Birbaumer, N., Blefari, M. L., ... Sitaram, R. (2013). Real-time fMRI neurofeedback: Progress and challenges. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.033>
50. Cohen Kadosh, K., Luo, Q., de Burca, C., Sokunbi, M. O., Feng, J., Linden, D. E. J., & Lau, J. Y. F. (2016). Using real-time fMRI to influence effective connectivity in the developing emotion regulation network. *NeuroImage*, 125, 616–626. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.070>
51. Emmert, K., Kopel, R., Sulzer, J., Brühl, A. B., Berman, B. D., Linden, D. E. J., ... Haller, S. (2016). Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? *NeuroImage*, 124, 806–812. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.042>
52. Young, K. D., Zotev, V., Phillips, R., Misaki, M., Yuan, H., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2014). Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala

- activity in patients with major depressive disorder. *PLoS ONE*, 9(2).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088785>
53. Scheinost, D., Stoica, T., Saksa, J., Papademetris, X., Constable, R. T., Pittenger, C., & Hampson, M. (2013). Orbitofrontal cortex neurofeedback produces lasting changes in contamination anxiety and resting-state connectivity. *Translational Psychiatry*, 3(4), e250.  
<https://doi.org/10.1038/tp.2013.24>
54. Cordes, J. S., Mathiak, K. A., Dyck, M., Alawi, E. M., Gaber, T. J., Zepf, F. D., ... Mathiak, K. (2015). Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00169>
55. Dale, A. M., & Buckner, R. L. (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*, 5(5), 329–340.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:5<329::AID-HBM1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:5<329::AID-HBM1>3.0.CO;2-5)
56. Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. In *Brain and Cognition* (Vol. 60, pp. 220–232).  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
57. Dosenbach, N. U. F., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., ... Petersen, S. E. (2006). A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron*, 50(5), 799–812.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>
58. Dale, A. M. (1999), Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.*, 8: 109–114. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<109::AID-HBM7>3.0.CO;2-W
59. Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Characterizing the Hemodynamic Response: Effects of Presentation Rate, Sampling Procedure, and the Possibility of Ordering Brain Activity Based on Relative Timing. *NeuroImage*, 11(6), 735–759.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0568>

60. Huettel, S. A. (2012). Event-related fMRI in cognition. *NeuroImage*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.113>
61. Liu, T. T. (2012). The Development of Event-Related fMRI Designs. *Neuroimage*, 62(2), 1157–1162.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.008>
62. Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. In *Brain and Cognition* (Vol. 60, pp. 220–232).  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
63. Leung, H.-C. (2000). An Event-related Functional MRI Study of the Stroop Color Word Interference Task. *Cerebral Cortex*, 10(6), 552–560.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.6.552>
64. Petersen, S. E., & Dubis, J. W. (2012). The mixed block/event-related design. *Neuroimage*, 62(2), 1177–1184.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.084>
65. Liu, T. T. (2012). The Development of Event-Related fMRI Designs. *Neuroimage*, 62(2), 1157–1162.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.008>
66. D.T., J., M.M., M., P., V., E.M., M., G., Z., M.L., S., ... Jack, C. R. J. (2011). Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*, 77(16), 1524–1531.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318233b33d>
67. Damoiseaux, J. S. (2012). Resting-state fMRI as a biomarker for Alzheimer's disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 4(3), 8.  
<https://doi.org/10.1186/alzrt106>
68. van der Zwaag, W., Francis, S., Head, K., Peters, A., Gowland, P., Morris, P., & Bowtell, R. (2009). fMRI at 1.5, 3 and 7 T: characterising BOLD signal changes. *Neuroimage*, 47(4), 1425–34.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.015>
69. Triantafyllou, C., Hoge, R. D., Krueger, G., Wiggins, C. J., Potthast, A., Wiggins, G. C., & Wald, L. L. (2005). Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *NeuroImage*, 26(1), 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.007>

70. Boyacıoğlu, R., Schulz, J., Müller, N. C. J., Koopmans, P. J., Barth, M., & Norris, D. G. (2014). Whole brain, high resolution multiband spin-echo EPI fMRI at 7T: A comparison with gradient-echo EPI using a color-word Stroop task. *NeuroImage*, 97, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.011>
71. Filippi M. (2009). *fMRI Techniques and Protocols*. New York, NY: Humana Press.
72. Gorno-Tempini, M. L., Hutton, C., Josephs, O., Deichmann, R., Price, C., & Turner, R. (2002). Echo Time Dependence of BOLD Contrast and Susceptibility Artifacts. *NeuroImage*, 15(1), 136–142. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0967>
73. Craddock, R. C., Jbabdi, S., Yan, C.-G., Vogelstein, J. T., Castellanos, F. X., Di Martino, A., ... Milham, M. P. (2013). Imaging human connectomes at the macroscale. *Nature Methods*, 10(6), 524–539. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2482>
74. Balteau, E., Hutton, C., & Weiskopf, N. (2010). Improved shimming for fMRI specifically optimizing the local BOLD sensitivity. *NeuroImage*, 49(1), 327–336. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.010>
75. Zeng, H., & Constable, R. T. (2002). Image distortion correction in EPI: Comparison of field mapping with point spread function mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(1), 137–146. <https://doi.org/10.1002/mrm.10200>
76. Hoge, W. S., & Polimeni, J. R. (2016). Dual-polarity GRAPPA for simultaneous reconstruction and ghost correction of echo planar imaging data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 76(1), 32–44. <https://doi.org/10.1002/mrm.25839>
77. Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O., & Deichmann, R. (2006). Optimal EPI parameters for reduction of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses: A whole-brain analysis at 3 T and 1.5 T. *NeuroImage*, 33(2), 493–504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.029>
78. Murphy, K., Birn, R. M., & Bandettini, P. A. (2013). Resting-state fMRI confounds and cleanup. *NeuroImage*, 80, 349–359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.001>



79. Edward, V., Windischberger, C., Cunnington, R., Erdler, M., Lanzenberger, R., Mayer, D., ... Beisteiner, R. (2000). Quantification of fMRI artifact reduction by a novel plaster cast head holder. *Human Brain Mapping*, 11(3), 207–213. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200011\)11:3<207::AID-HBM60>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200011)11:3<207::AID-HBM60>3.0.CO;2-J)
80. Calhoun, V., Golay, X., & Pearlson, G. (2000). Improved fMRI slice timing correction: interpolation errors and wrap around effects. *Proceedings, ISMRM, 9th Annual Meeting, Denver*, 810. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.159.2351&rep=rep1&type=pdf>
81. Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>
82. Jiang, A., Kennedy, D. N., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Tootell, R. B. H., Woods, R. P., ... Belliveau, J. W. (1995). Motion detection and correction in functional MR imaging. *Human Brain Mapping*, 3(3), 224–235. <https://doi.org/10.1002/hbm.460030306>
83. Mazziotta, J. C., Toga, a W., Evans, a, Fox, P., & Lancaster, J. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1012>
84. American Psychiatric Association. (2000). *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
85. Alvarenga PG, Hounie AG, Mercadante MT et al (2007). Obsessive compulsive disorder: historical overview. In Storch E, Geffken G, Murphy T (eds) *Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder*. New York: Routledge, 1-21.
86. Alvarenga PG, Mastrosoa RS , Rosário MC. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. In Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and*

Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2012.

87. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602. Retrieved from <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208678>
88. GELLER, D., BIEDERMAN, J., JONES, J., PARK, K., SCHWARTZ, S., SHAPIRO, S., & COFFEY, B. (1998). Is Juvenile Obsessive- Compulsive Disorder a Developmental Subtype of the Disorder? A Review of the Pediatric Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(4), 420–427. <https://doi.org/10.1097/00004583-199804000-00020>
89. Valleni-Basile, L. A., Garrison, C. Z., Jackson, K. L., Waller, J. L., McKeown, R. E., Addy, C. L., & Cuffe, S. P. (1994). Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(6), 782–791. <https://doi.org/10.1097/00004583-199407000-00002>
90. Do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Mercadante, M. T., Shavitt, R. G., Da Silva Prado, H., Sada, P., ... Miguel, E. C. (2001). Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1899–1903. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1899>
91. Tükel, R., Ertekin, E., Batmaz, S., Alyanak, F., Sözen, A., Aslantaş, B., ... Özyildirim, I. (2005). Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 21(3), 112–117. <https://doi.org/10.1002/da.20065>
92. Mataix-Cols, D., Nakatani, E., Micali, N., & Heyman, I. (2008). Structure of obsessive-compulsive symptoms in pediatric OCD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(7), 773–778. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31816b73c0>
93. Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Leonard, H., Lenane, M., & Cheslow, D. (1989). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Clinical*

- phenomenology of 70 consecutive cases. *Archives of General Psychiatry*, 46(4), 335–341. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810040041007>
94. Geller, D. A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 353–70. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.012>
95. Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3)
96. Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Wuyek, L. A., Liang, K.-Y., Wang, Y., Grados, M. A., ... Nestadt, G. (2012). Is obsessive–compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychological Medicine*, 42(1), 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000742>
97. Miguel, E. C., Leckman, J. F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M. C., Hounie, A. G., Mercadante, M. T., ... Pauls, D. L. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Molecular Psychiatry*, 10(3), 258–75. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001617>
98. Micali, N., Heyman, I., Perez, M., Hilton, K., Nakatani, E., Turner, C., & Mataix-Cols, D. (2010). Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: Follow-up of 142 children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 197(2), 128–134. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075317>
99. Shaffer, D. (1983). A Children’s Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 40(11), 1228. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>
100. Guy, W. (1976). Clinical global impression scale. *The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised*. Volume DHEW Publ No ADM 76, 338, 218–222.
101. KAUFMAN, J., BIRMAHER, B., BRENT, D., RAO, U., FLYNN, C., MORECI, P., ... RYAN, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980–988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>

102. Gökler, B., Ünal, F., & Pehlivan Türk, B. (2004). Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health*. *Turk J Child Adolesc Ment Health.*, 11(3), 109–116. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2005-11929-001>
103. BIRMAHER, B., KHETARPAL, S., BRENT, D., CULLY, M., BALACH, L., KAUFMAN, J., & NEER, S. M. (2017). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(4), 545–553. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00018>
104. Çakmakçı F. Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği Türkçe Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması (Uzmanlık Tezi). Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi; 2004.
105. Kovacs, M. (1992). Children's Depression Inventory CDI Manual. New York: Multi-Health Systems., 1–800. Retrieved from [http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/generic/ChildrensDepressionInventory\(CDI\)/Resources/Technical.pdf](http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/generic/ChildrensDepressionInventory(CDI)/Resources/Technical.pdf)
106. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991; 2:132–7.
107. Wechsler, D. (1974). Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), TEA Ediciones.
108. Savaşır I , Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R). Ankara, Türk Psikologlar Derneği 1995.
109. Rosario-Campos, M. C., Miguel, E. C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., ... Leckman, J. F. (2006). The Dimensional Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive–compulsive symptom dimensions. *Molecular Psychiatry*, 11(5), 495–504. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798>
110. Güler, A. S., Do Rosário, M. C., Ayaz, A. B., Gökçe, S., Yulaf, Y., Başgöl, S., ... Yazgan, Y. (2016). Psychometric properties of the DY-BOCS in a

- Turkish sample of children and adolescents. *Comprehensive Psychiatry*, 65, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.09.007>
111. van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 8(5), 450–8. <https://doi.org/10.1375/183242705774310060>
112. Do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., & Pauls, D. L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 136 B(1), 92–97. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30149>
113. Mercadante, M. T., Diniz, J. B., Hounie, A. G., Ferrão, Y., Alvarenga, P., Brotto, S., & Miguel, E. C. (2005). Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 544–547. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.4.544>
114. FRIEDLANDER, L., & DESROCHER, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, 26(1), 32–49. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.010>
115. Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Cuny, E., Tignol, J., Bioulac, B., ... Aouizerate, B. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(5), 405–12. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2527721&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
116. Gross, J. J. (2007). Gross, J.J., & Thompson, R.A. (in press). Emotion regulation: Conceptual foundations. In J.J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation*. New York: Guilford Press. Emotion, 3, 3–24. <https://doi.org/10.1080/00140130600971135>
117. Rutter, M. [Ed], Bishop, D. [Ed], Pine, D. [Ed], Scott, S. [Ed], Stevenson, J. [Ed], Taylor, E. [Ed], & Thapar, A. [Ed]. (2008). *Rutter's child and adolescent psychiatry (5th ed.)*. Rutter's child and adolescent psychiatry (5th ed.).

Retrieved

from

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc5&NEWS=N&AN=2010-23169-000>

118. Behar, D., Rapoport, J. L., Berg, C. J., Denckla, M. B., Mann, L., Cox, C., ... Wolfman, M. G. (1984). Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 141(3), 363–369. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.3.363>
119. Luxenberg, J. S., Swedo, S. E., Flament, M. F., Friedland, R. P., Rapoport, J., & Rapoport, S. I. (1988). Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *American Journal of Psychiatry*, 145(9), 1089–1093. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.9.1089>
120. Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 401–433. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135220>
121. Fitzgerald, K. D., Moore, G. J., Paulson, L. A., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 47(3), 174–182. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00286-3)
122. Szeszko, P. R., Ardekani, B. a, Ashtari, M., Kumra, S., Robinson, D. G., Sevy, S., ... Lim, K. O. (2005). White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 602–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.602>
123. Shenasa, S. K., Halici, U., & ??i??ek, M. (2014). A comparative analysis of functional connectivity data in resting and task-related conditions of the brain for disease signature of OCD. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2014*, 978–981. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6943756>
124. Bradshaw, J. L., & Sheppard, D. M. (2000). The Neurodevelopmental Frontostriatal Disorders: Evolutionary Adaptiveness and Anomalous

- Lateralization. *Brain and Language*, 73(2), 297–320.  
<https://doi.org/10.1006/brln.2000.2308>
125. Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 110(2), 165–174. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00104-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00104-X)
126. Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006>
127. Brem, S., Hauser, T. U., Iannaccone, R., Brandeis, D., Drechsler, R., & Walitza, S. (2012). Neuroimaging of cognitive brain function in paediatric obsessive compulsive disorder: A review of literature and preliminary meta-analysis. *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0813-z>
128. Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M. B., & Leckman, J. F. (2006). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 622–632. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001823>
129. Fineberg, N., Day, G., De Koenigswarter, N., Reghunandan, S., Kolli, S., Jefferies-Sewell, K., . . . Laws, K. (2015). The neuropsychology of obsessive-compulsive personality disorder: A new analysis. *CNS Spectrums*, 20(5), 490–499. doi:10.1017/S1092852914000662
130. Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., . . . Gogos, J. A. (1999). Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1178–1189. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00319-9)
131. Schindler, K. M., Richter, M. a, Kennedy, J. L., Pato, M. T., & Pato, C. N. (2000). Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 96(6),

- 721–4. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001204\)96:6<721::AID-AJMG4>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001204)96:6<721::AID-AJMG4>3.0.CO;2-M) [pii]
132. Erkmen H. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Obsesif Kompulsif Spektrum bozuklukları. In: Işık E, Taner E, Işık U (eds). Güncel Klinik Psikiyatri. 2. baskı. İstanbul: Golden Print, 2008: 179-188.
133. Pigott, T. A., & Seay, S. M. (1999). A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60(2), 101–106. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10084636](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10084636)
134. Öztürk O, Uluşahin A. Saplantı Zorlantı Bozukluğu. In: Öztürk O, Uluşahin A (eds). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 1.cilt. 11. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008: 480-511.
135. Riddle, M. A., Scahill, L., King, R., Hardin, M. T., Towbin, K. E., Ort, S. I., ... Cohen, D. J. (1990). Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(5), 766–72. <https://doi.org/10.1097/00004583-199009000-00015>
136. Işık U, Şener Ş. Obsesif Kompulsif Bozukluk. In: Soykan Aysev A, Işık Taner Y (eds). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Golden Print, 2007: 507-519.
137. Barrett, P., Farrell, L., Dadds, M., & Boulter, N. (2005). Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up and predictors of outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(10), 1005–14. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000172555.26349.94>
138. Rauch SL, Cora-Locatelli G, Greenberg BD. Pathogenesis of obsessive-compulsive disorder. In: Stein DJ, Hollander E, editors. *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington, DC; American Psychiatric Publishing; 2002. p. 191-205.



139. Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7)
140. Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22(6), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001>
141. Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(1), 25–31. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.036558>
142. Rubia, K., Cubillo, A., Woolley, J., Brammer, M. J., & Smith, A. (2011). Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. *Human Brain Mapping*, 32(4), 601–611. <https://doi.org/10.1002/hbm.21048>.
143. Hugdahl, K., Brønnick, K., Kyllingsbæk, S., Law, I., Gade, A., & Paulson, O. B. (1999). Brain activation during dichotic presentations of consonant-vowel and musical instrument stimuli: A 15O-PET study. *Neuropsychologia*, 37(4), 431–440. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00101-8)
144. Lázaro, L., Caldú, X., Junqué, C., Bargalló, N., Andrés, S., Morer, A., & Castro-Fornieles, J. (2017). Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: A functional MRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(13), 1051–1059. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.12.007>
145. Huyser, C., Veltman, D. J., de Haan, E., & Boer, F. (2009). Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder?. Evidence from neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.003>
146. Kang, H. C., Burgund, E. D., Lugar, H. M., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2003). Comparison of functional activation foci in children and adults using

- a common stereotactic space. *NeuroImage*, 19(1), 16–28.  
[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00038-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00038-7)
147. Page, L. A., Rubia, K., Deeley, Q., Daly, E., Toal, F., Mataix-Cols, D., ... Murphy, D. G. M. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 174(3), 202–209.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.05.002>
148. Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2), 825–841.  
[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91132-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91132-8)
149. Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
150. Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., & Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 12(6), 900–18.  
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1992.127>
151. Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2), 143–156.  
[https://doi.org/10.1016/S1361-8415\(01\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S1361-8415(01)00036-6)
152. Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2004). Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*, 21(4), 1732–1747.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023>
153. Gerdelat-Mas, A., Loubinoux, I., Tombari, D., Rascol, O., Chollet, F., & Simonetta-Moreau, M. (2005). Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *NeuroImage*, 27(2), 314–322.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.009>

154. Ridderinkhof, K. R. (2007). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 443(2004), 443–447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
155. Fitzgerald, K. D., Stern, E. R., Angstadt, M., Nicholson-Muth, K. C., Maynor, M. R., Welsh, R. C., ... Taylor, S. F. (2010). Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 68(11), 1039–1047. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.018>
156. Smith, A. B., Taylor, E., Brammer, M., Toone, B., & Rubia, K. (2006). Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 1044–1051. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.6.1044>
157. Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human Brain Mapping*, 27(12), 973–993. <https://doi.org/10.1002/hbm.20237>
158. Banich, M. T., Milham, M. P., Jacobson, B. L., Webb, A., Wszalek, T., Cohen, N. J., & Kramer, A. F. (2001). Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: Insights from fMRI examinations of the stroop task. In *Progress in Brain Research* (Vol. 134, pp. 459–470). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)34030-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)34030-X)
159. Kato, M. (2001). [Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using modified Stroop test]. *Rinsho Shinkeigaku*, 41(12), 1134–1136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235818>
160. Physiology of fMRI Brain Imaging Author:Rebecca Yerworth Oct 20, 2015 Last Changed by:Magdy Saleh Dec 11, 2015 Tiny Link: (useful for email) <https://wiki.ucl.ac.uk/x/1ZB7Aw>
161. Sunghyon K., (10/05/2015): Introduction to Neuroimaging Methods and Preprocessing steps p 15 Mechanism of BOLD fMRI ([http://www.slideshare.net/paul\\_kyeong/introduction-to-neuroimaging](http://www.slideshare.net/paul_kyeong/introduction-to-neuroimaging))

162. BOLD Contrast Mechanism (<http://mriquestions.com/bold-contrast.html> )
163. Scott A. Huettel; Allen W. Song; Gregory McCarthy, Huettel, Scott; Song, A., Beckmann, C. F., Smith, S. M., Huettel, S. a., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). Functional Magnetic Resonance Imaging. Book (Vol. 23).
164. Rooney, W. (2003). MRI: From Picture to Proton,. Health Physics, 85(4), 504–505. <https://doi.org/10.1097/00004032-200310000-00020>
165. Spin Echo / Gradient Echo Differences ([http://www.revisemri.com/questions/pulse\\_sequences/se\\_ge\\_differences](http://www.revisemri.com/questions/pulse_sequences/se_ge_differences) )
166. Britton, J. C., Rauch, S. L., Rosso, I. M., Killgore, W. D. S., Price, L. M., Ragan, J., ... Stewart, S. E. (2010). Cognitive Inflexibility and Frontal-Cortical Activation in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 944–953. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.006>