DOKTORA TEZİ

2024

ANATOMİ

BEHCHET BIRDZHAN YUMYUN

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU (OKB) OLAN HASTALARDA PULVİNAR'IN İSTİRAHAT DURUMU FONKSİYONEL BAĞLANTILARI VE HACİMSEL ANALİZLERİNİN İNCELENMESİ

BEHCHET BIRDZHAN MYUMYUN

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Anatomi Programı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2024

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU (OKB) OLAN HASTALARDA PULVİNAR'IN İSTİRAHAT DURUMU FONKSİYONEL BAĞLANTILARI VE HACİMSEL ANALİZLERİNİN İNCELENMESİ

BEHCHET BIRDZHAN MYUMYUN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Programı için Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tuncay Çolak

II. Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kathrin Koch

Bu tez çalışması TÜBİTAK 2214/A 2023 yılı 1. dönem kapsamında desteklenmiştir.

Etik Kurul Uygunluk Onayı
Tarih: 02/11/2023- Karar No: KÜ GOKAEK-2023/18.24 Proje No: 2023/364

KOCAELİ 2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tez Adı: OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU (OKB) OLAN HASTALARDA PULVİNAR'IN İSTİRAHAT DURUMU FONKSİYONEL BAĞLANTILARI VE HACİMSEL ANALİZLERİNİN İNCELENMESİ

Tez Yazarı: BEHCHET BIRDZHAN MYUMYUN
Tez Savunma Tarihi:06.12.2024
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuncay Çolak

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Onay

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

.... /.... /20…
Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ
KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluğu (OKB) Olan Hastalarda Pulvinar'ın İstirahat Durumu Fonksiyonel Bağlantıları ve Hacimsel Analizlerinin İncelenmesi

Amaç: Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanısı almış bireylerde beynin pulvinar bölgesinde anormallikler olduğunu vurgulamıştır. Bununla birlikte, dört farklı alt çekirdekten (PuA, PuI, PuL, ve PuM) oluşan bu yapıyla ilgili tutarsızlıklar devam etmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı OKB'li hastalarda PuA, PuI, PuL ve PuM'nin istirahat durumundaki fonksiyonel bağlantılarını ve VBM analizlerini araştırmayı ve elde edilecek sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıp yorumlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bağlantısallık ve gri madde hacmini karşılaştırmak amacıyla 3D T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve dinlenme durumunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rs-fMRG), 41 sağlıklı kontrol ve 51 OKB hastasından oluşan bir kohort üzerinde kullanıldı. Amacımız, PuA, PuI, PuL ve PuM alt çekirdekleri arasındaki hem bağlantısallık desenlerini hem de gri madde hacmini (GMV) karşılaştırmaktı. İlk olarak, bu alt çekirdeklerde dinlenme durumu bağlantısallık farklarını inceledik, ardından OKB'deki pulvinarın potansiyel nöropatolojik rolünü aydınlatmak amacıyla GMV farklılıklarının analizi yapıldı.

Bulgular: Bulgularımız, sol PuL, sağ PuA ve sol PuA'da OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bağlantısallık farklılıkları ortaya koydu ($p<0.05$). Ayrıca, sol PuA hem bağlantısallık farklılıkları hem de OKB grubunda artmış GMV sergiledi ve çoklu karşılaştırma düzeltmeleri uygulandıktan sonra bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$).

Sonuç: Çalışmamız, belirli alt çekirdeklerde, sol ve sağ PuA ile sol PuL dahil olmak üzere fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri ve sol PuA'daki gri madde hacmi değişikliklerini tespit etti. Bu gözlemler, pulvinarın bu farklı bölgelerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem fonksiyonel bağlantısallık hem de gri madde hacmindeki farklılıklar yoluyla OKB'nin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: pulvinar, anterior pulvinar, lateral pulvinar, talamus, fonksiyonel bağlantısallık, gri madde, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB)

ABSTRACT

Investigation of resting state functional connectivity and volumetric analysing of the pulvinar in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD).

Aim: Previous research has highlighted abnormalities in the pulvinar region of the brain among individuals diagnosed with obsessive-compulsive disorder (OCD). Nevertheless, given the pulvinar's complex structure, comprising four distinct subnuclei (PuA, PuI, PuL, and PuM), inconsistencies persist regarding both structural and connectivity alterations within this region.

Methods: 3D T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and resting-state functional (rs-fMRI) were used on a cohort consisting of 41 healthy controls and 51 in individuals with OCD in order to compare the connectivity and grey matter volume. Our aim was to compare both connectivity patterns and grey matter volume (GMV) within the PuA, PuI, PuL, and PuM subnuclei between the two groups. Firstly, we examined resting-state connectivity differences in these subnuclei, followed by an analysis of GMV discrepancies to elucidate the potential neuropathological role of the pulvinar in OCD.

Results: Our findings revealed significant connectivity differences in the left PuL, the right PuA, and the left PuA between OCD patients and healthy controls ($p<0.05$). Furthermore, the left PuA exhibited both connectivity differences and increased GMV in the OCD group after applying multiple comparison corrections ($p=0.002$).

Conclusion: Our study identified functional connectivity alterations within specific subnuclei, including the left and right PuA, and the left PuL, alongside grey matter volume changes in the left PuA. These observations suggest that these distinct regions of the pulvinar may contribute to the pathophysiology of OCD through differences in both functional connectivity and grey matter volume compared to healthy controls.

Keywords: pulvinar, anterior pulvinar, lateral pulvinar, thalamus, functional connectivity, grey matter, obsessive-compulsive disorder (OCD)

TEŞEKKÜR

Doktora sürecimdeki rehberliği, çalışmamda bana yön göstermesi, mesleki tecrübelerini paylaşması bununla beraber doktora sürecinde ve tez aşamasında sağladığı kolaylıklar ve anlayışı sebebiyle tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Tuncay Çolak'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sürecinde bana verdiği hem mesleki eğitimlerinden dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Belgin Bamaç'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin Orha'ya teşekkürlerimi sunarım.

Doktora programına kaydolma sürecimdeki yardımları, aynı zamanda meslek hayatımın ilk yıllarında beni işe alarak sağladığı destek ve iş yerindeki kolaylıkları için, öğrencisi ve çalışanı olmaktan gurur duyduğum kendi kadar kalbi de büyük bir insan olan sayın hocam Prof. Dr. Aydın Özbek'e en derin şükranlarımı iletmek isterim.

I would like to express my endless gratitude to Prof. Dr. Kathrin Koch, who accepted me into her laboratory as my second advisor, for allowing me to carry out the thesis phase of my doctoral studies in Munich, for her support, understanding, and for sharing her professional expertise with me. I would also like to thank my colleagues, especially Daniela Rodriguez, Sandra Gigl and Hanyang Ruan, as well as Laura Fraticelli, Roman Belenye, and Mahnaz Ashrafi, for their assistance and friendship during my adaptation and acclimation process in Munich.

Her konuda beni destekleyen, sabrını, emeğini ve koşulsuz sevgisini hiç eksik etmeyen ve beni bu günlere getiren biricik annem Anife Ayyıldız'a ve babama Bircan Ayyıldız'a, üniversite hayatımın ilk yıllarından itibaren daima yanımda olan hayatımın en büyük destekçisi ve olmasaydı muhtemelen hayatımın boş olacağı sevgili hayat arkadaşım, her şeyim Sevilay Ayyıldız'a tüm kalbimle teşekkür ederim**...**

Bu projenin maddi olarak desteklerini sağlayan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Behçet Ayyıldız.

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU (OKB) OLAN HASTALARDA PULVİNAR'IN İSTİRAHAT DURUMU FONKSİYONEL BAĞLANTILARI VE HACİMSEL ANALİZLERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

…….. / ….. / 20….

Behchet Birdzhan Myumyun

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜR vi
ORJİNALLİK BİLDİRİMİ vii
İÇİNDEKİLER viii
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ŞEKİLLLER xi
TABLOLAR xii
1.GİRİŞ
1
1.1.Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) 4
1.1.1.Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) patofizyolojisi 5
1.2. Thalamus 7
1.2.1 Pulvinar 9
1.2.2. Pulvinar embriyolojisi, anatomisi ve fizyolojisi 10
1.2.3. Pulvinar anatomik-fonksiyonel bağlantıları 12
1.2.4. Pulvinar alt çekirdeklerinin fonksiyonları ve anatomik bağlantıları 14
1.2.4.1. PuA 14
1.2.4.2. PuM 15
1.2.4.3. PuI-PuL 15
1.2.5. Pulvinar çekirdek ve Klinik İlişkisi ve OKB 16
2.AMAÇ 19
3.YÖNTEM 21
3.1. Katılımcılar 21
3.2.Etik Onay 21
3.3. Çekim parametreleri 21
3.4. Tohum tabanlı fonksiyonel analizi 22
3.5. Analizlerin kalite kontrol yapılması 23
3.6. Gri madde hacim analizi 24
3.7. Ortak pulvinar alt-çekirdekleri eldesi 25
3.8. İstatistiksel analiz 26
4.BULGULAR 27
4.1. Katılımcılar 27

4.2.Gruplar içinde fonksiyonel analiz sonuçları 28
4.3.Gruplar arasında fonksiyonel analiz sonuçları 53
4.4.Pulvinar çekirdek gri madde hacim analizi sonuçları 57
4.5. Klinik korelasyon 58
5.TARTIŞMA 59
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 66
7.KAYNAKLAR 67
8.ÖZGEÇMİŞ 78
9.EKLER 81
EK-1 ETİK KURUL ONAYI 81
Ek-2 TÜBİTAK DESTEĞİ 82

SİMGELER VE KISALTMALAR

(ART) artefact removal tool

(KSTK): kortiko-striato-talamo-kortikal

(DLPF) dorsolateral prefrontal kortekse

(DTG) difüzyon tensör görüntüleme

(fMRG): fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

(GMV): gri madde hacmi

(MNI) Montreal Nöroloji Enstitüsü

(MRG): manyetik rezonans görüntüleme

(OFK) orbitofrontal kortekse

(OKB): Obsesif-kompulsif bozukluk

(PuA): anterior pulvinar

(PuI): inferior pulvinar

(PuL): lateral pulvinar

(PuM): medial pulvinar

(PuIm) medial inferior pulvinar

(PuIp) posterior inferior pulvinar

(PuIcm) centromedial inferior pulvinar

(PuIcl) centrolateral inferior pulvinar

(PuLdm) dorsolmedial lateral pulvinar

(PuLvl) dorsollateral lateral pulvinar

(rs-fMRG): dinlenme durumunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

(SPM12) Statistical Parametric Mapping 12

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. OKB'de görülen semptomlar

Şekil 1.2. Thalamus'un anatomik pozisyonu

Şekil 1.3. Thalamus'un çekirdekleri

Şekil 1.4. Pulvinar çekirdek anatomik pozisyonu

Şekil 1.5. Pulvinar çekirdek alt çekirdekleri

Şekil 1.6. Pulvinar çekirdek fizyolojisi ve bağlantıları

Şekil 3.1: Gri, beyaz madde ve serebrospinal sıvı segmentasyonlarının bireysel olarak kalitesini gösteren görsel.

Şekil 3.2. Geçerli scan, invalid scan, maximum hareket ve ortalama hareket.

Şekil 3.3. Ortak pulvinar tohum'ların eldesini gösteren görsel.

Şekil 4.1. Sol PuA'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.2. Sol PuA'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.3. Sol PuI'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.4. Sol PuI'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.5. Sol PuL'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.6. Sol PuL'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.7. Sol PuM'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.8. Sol PuM'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.9. Sağ PuA'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.10. Sağ PuA'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.11. Sağ PuI'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.12. Sağ PuI'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.13. Sağ PuL'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.14. Sağ PuL'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.15. Sağ PuM'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.16. Sağ PuM'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Şekil 4.17. Sol-PuA'da iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

Şekil 4.18. Sol-PuL'de iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

Şekil 4.19. Sağ-PuA'da iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları.

Şekil 4.20. İki grup arasında sol PuA hacim farklılığını gösteren görsel.

TABLOLAR

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik bilgileri

Tablo 4.2. Sol- PuA'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.3. Sol- PuI'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.4. Sol- PuL'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.5. Sol- PuM'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.6. Sağ- PuA'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.7. Sağ- PuI'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.8. Sağ- PuL'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.9. Sağ- PuM'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

Tablo 4.10. OKB ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki anlamlı fonksiyonel bağlantı farklılıklarını gösteren pulvinar alt çekirdekleri.

Tablo 4.11. OKB hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki pulvinar alt çekirdek gruplarının hacimleri.

1. GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), yapısal beyin anormalliklerinin eşlik ettiği ve bireylerin yaklaşık %2,3'ünü etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur (Shaw ark., 2015; Weeland, Kasprzak, ark., 2022). OKB, obsesyonlar ve kompulsiyonlar ile karakterizedir (K. Li ark., 2019). Obsesyon, genellikle mantıksız bir fikir veya duyguyla sürekli olarak rahatsız edici bir meşguliyettir. OKB'de iyi bilinen obsesyonlar, kontaminasyon korkusu, patolojik düzeyde bir şüphe duygusu, simetri hastalığı ve agresifliktir. Kompulsiyonlar ise, bireyin obsesyonlara yanıt olarak gerçekleştirmeye zorlandığını hissettiği tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemlerdir. Kompulsiyonlar; kontrol etme, yıkama, sayma, simetriyi sağlama ve biriktirme gibi davranışlardır (den Braber ark., 2008). Obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlar günde 1 saatten fazla yapılıyor ve günlük yaşamı önemli ölçüde etkiliyorsa, kişi OKB kriterlerini karşılamaktadır (den Braber ark., 2008). OKB semptomları kişilerin iletişim kurma güçlüğü çekmesine, iş bulamamasına, madde bağımlılığı yaşamasına, suç işlemesine ve fiziksel yaralanmalar yaşamasına neden olabilir. OKB'nin şiddeti, obsesyonun türüne, tiklerin varlığı veya yokluğuna, etiyolojisine, genetik ve farmakolojik terapiye verilen yanıta göre çeşitlilik gösterir (Bokor & Anderson, 2014).

OKB hastalığın altında yatan mekanizmanın, kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devresiyle ilişkili beyin bölgelerinde meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişimler olduğu düşünülmektedir (Haynes ark., 2018; Wanjie Tang ark., 2015). KSTK devresi korteks'ten başlayan liflerin striatum'a, striatum'dan thalamus'a ve thalamus'tan tekrar korteks'e uzanan projeksiyonel liflerin olduğu devredir. KSTK devresi ile ilişkili alanlarda meydana gelen hacimsel değişiklikler (orbitofrontal ve anterior cingulate korteks, thalamus ve globus pallidus'ta) OKB'de, tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir. Örneğin, Rotge ve ark. OKB hastalarında beynin yapısal anormalliklerini inceleyen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarının bir meta-analizini gerçekleştirmiştir. Total beyin hacmi, toplam kafa içi hacmi, gri madde hacimleriyle beraber prefrontal korteks, sol ve sağ anterior cingulate korteks, orbitofrontal korteks, thalamus, putamen ve caudate nucleus gibi bölgelerin hacimleri bu çalışmada araştırıldı. OKB hastalarında sol anterior cingulate, orbitofrontal korteks'te belirgin hacimsel azalma gözlenirken, thalamus hacminde ise önemli bir artış görüldü (Rotge ark., 2008). Weeland ve ark. yetişkin OKB hastalarının kontrollere kıyasla thalamus'un tüm alt bölgelerinin (anterior, lateral, pulvinar, medial ve ventral) hacminin

daha küçük olduğunu ve azalmış thalamus hacminin OKB'deki semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Weeland, Kasprzak, ark., 2022). OKB Beyin Görüntüleme Konsorsiyumu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, OKB'li yetişkin hastaların daha büyük sol ve daha küçük sağ thalamus hacimlerine doğru bir eğilim gösterdiğini bildirdi (Fouche ark., 2017).

Thalamus, KSTK devresinin önemli bir parçasını oluşturur ve korku duygusunun kaybolması, tepki inhibisyonu ve kognitif kontrol de dahil olmak üzere OKB'de yer alan çeşitli emosyonel, kognitif ve sensorimotor işlevde bütünleştirici bir rol oynayabilir. OKB hastalarında, atfedilen bu semptomlar thalamus'un bozulmuş yapısı ve fonksiyonel anormallikleriyle ilişkilendirilmiştir (Boedhoe ark., 2017; Del Casale ark., 2016). Daha önce yapılan çalışmalardaki bulgular, thalamus'un OKB patofizyolojisinde anahtar bir yapı olduğunu göstermiştir. Ancak, thalamus, her biri farklı projeksiyonlara sahip ve KSTK devresi içinde farklı roller üstlenen ve fonksiyonel olarak ayrılmış çekirdeklerden oluşur ve thalamus bütün bir organizasyon olarak göz önüne alındığında, thalamus'un hacim farklılıkları, OKB fenotipinin altında yatan kognitif, sensorimotor ve emosyonel süreçlerle ilgili yeterli bilgiyi sağlamaz (Weeland, Vriend, ark., 2022). Bu sebeple OKB hastalarında thalamus hacmi ile ilgili değişikliklerde bulgular tutarsızdır (Jurng ark., 2021).

Thalamus'un en büyük çekirdeği olan pulvinar çekirdek, thalamus hacminin yaklaşık %30'unu oluşturur. Histolojik olarak bu yapı anterior pulvinar (PuA), inferior pulvinar (PuI), medial pulvinar (PuM) ve lateral pulvinar (PuL) olarak alt bölümlere ayrılır (Olszewski, 1952). Pulvinar, inputlarının çoğunu korteks'ten alan ve efferentlerini korteks'e gönderen yüksek dereceli (high-order) bir çekirdektir (Karunakaran ark., 2020). Pulvinar'ın frontal, parietal, temporal, oksipital ve cingulate korteks de dahil kortikal alanlarla kapsamlı ve karşılıklı bağlantıları, kognitif (Romanski, Giguere, Bates, & Goldman-Rakic, 1997), emosyonel (Arend, Henik, & Okon-Singer, 2015) ve sensorimotor (Karunakaran ark., 2020) fonksiyonlara katkısı olduğunu işaret eder. PuA, insanlarda pulvinar'ın en az çalışılan alt bölümüdür ve esas olarak sensorimotor fonksiyonlara sahiptir (Benarroch, 2015). Öte yandan PuM, pulvinar'ın alt bölümleri arasında hacimsel olarak en büyük kısmıdır. PuM'nin posterior parietal, inferior temporal, cingulate, restrosplenial ve prefrontal korteks gibi kortikal alanlarla olan karşılıklı bağlantıları göz önüne alındığında, yönlendirilmiş dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleğinin yanı sıra visual, motor, işitsel, sensorimotor ve diğer yüksek kognitif işlemlerle ilişkilendirilmiştir (Romanski ark., 1997). PuI ve PuL, oksipital lobdan temporal ve parietal loblara uzanan visual kortikal alanlarla bağlantılıdır, bu nedenle genellikle 'visual pulvinar' olarak bilinirler. Kaas ve Lyon, PuI'nin dorsal visual akımın bir

subkortikal bileşeni olarak hizmet edebileceğine dair bir dizi kanıt sunarken, PuL ise kortikal işlemenin ventral visual akımına katkı sağladığını ifade etti(Kaas & Lyon, 2007a).

OKB hastalarında pulvinar ile ilgili yapılan fonksiyonel, yapısal ve şekil analizi çalışmalarında bu yapıda değişiklikler meydana geldiği bildirildi. Birçok çalışma, sağlıklı kişilere kıyasla OKB'li grubun daha küçük pulvinar hacmine sahip olduğunu belirtti. Örneğin, Jurng ve ark. OKB hastalarında pulvinar'ın kontrol grubuna göre daha küçük hacme sahip olduğunu gösterirken (Jurng ark., 2021), Weelend ve ark. OKB semptomları ile pulvinar hacmi arasında negatif bir ilişki bulmuştur (Weeland, Kasprzak, ark., 2022). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışma, yetişkin hastaların daha küçük posterior thalamus hacmine sahip olduğunu gösterdi; bu durum, hastalardaki OKB semptomlarının geç yerleşmesiyle ilişkilendirildi (Jurng ark., 2021). Weeland ve ark. (Weeland, Kasprzak, ark., 2022) da yetişkinlerde ve çocuklarda daha küçük pulvinar hacimleri gözlemledi, ancak ilaç tedavisi almayan pediatrik OKB hastalarında (<12 yaş) pulvinar hacminin daha büyük olduğu belirtildi (Weeland, Vriend, ark., 2022). İlginç bir şekilde, OKB teşhisi konulan ikiz hastalarda yapılan bir çalışmada ise planlama sırasında dorsolateral prefrontal korteks, thalamus pulvinar ve inferior parietal korteks'te beyin aktivasyonunun önemli ölçüde azaldığı gösterildi (den Braber ark., 2008). Ayrıca, OKB hastalarının posterior parietal thalamus'unda anormal fonksiyonel bağlantı karakteristikleri bulundu (K. Li ark., 2019). Literatürde OKB'li hastalarda pulvinar'ın hacim değişiklikleri iyi bildirilmiş olsa da pulvinar'ın alt çekirdeklerinin istirahat durumu fonksiyonel bağlantıları ve hacimsel değişimleri hala net değildir. Pulvinar homojen bir çekirdek olmadığı ve her bir alt çekirdek farklı işlevlerde görev yaptığı için alt çekirdeklerde total pulvinar hacminden bağımsız fonksiyonel ve hacimsel değişimlerin gözlemlenmesi beklenir.

Non-motor (Benarroch, 2015) ve motor semptomların (Wilke ark., 2018) pulvinar'ın disfonksiyonları ve lezyonlarıyla bağlantılı olabileceği belgelenmiştir. Pulvinar'da meydana gelen patolojilerin rolü bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırılmıştır. Bu bağlamda, birçok çalışma OKB'nin yaygın patogenezinde pulvinarın kritik rolünü öne sürmüştür (K. Li ark., 2019; Weeland, Kasprzak, ark., 2022; Weeland, Vriend, ark., 2022).

1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

Obsesif–kompulsif bozukluk (OKB), yaygınlığı ve neden olduğu engeller nedeniyle önemli bir zihinsel bozukluktur. OKB, obsesyonların ve/veya kompulsiyonların varlığıyla karakterizedir. Obsesyonlar, tekrarlayan ve sürekli düşünceler, görüntüler, dürtüler veya isteklerdir. Bu dürtüler ve istekler genellikle istenmeyen olup anksiyete ile ilişkilendirilir. Kompulsiyonlar, obsesyona yanıt olarak yapılan tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemlerdir veya 'tamamlanmışlık' hissini elde etmek için yapılanlardır. Çocuklar obsesyonları tanımlamakta veya açıklamakta zorluk çekebilirken, çoğu yetişkin hem obsesyonların hem de kompulsiyonların varlığını tanıyabilir. Bilişsel–davranışçı kuramlar, obsesyonların genellikle anksiyetenin veya rahatsızlık hissinin artmasına yol açtığını ve kompulsiyonların obsesyonlara yanıt olarak gerçekleştirildiğini uzun zamandır vurgulamaktadır. Ancak, bazı kanıtlar kompulsif davranışın asıl olduğunu ve obsesyonların bu davranışların sonradan rasyonalizasyonu olarak ortaya çıktığını göstermektedir, ancak bu teori üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. OKB'li çoğu hastanın, kompulsif semptomlarının aşırı olduğunun farkında olduğu ve bunların üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmayı dilediği bilinmektedir (Şekil 1) (Stein ark., 2019).

Dimension	Obsessions	Compulsions
Contamination symptoms	Concerns about dirt and germs, among others	Washing, showering or cleaning
Harm-related symptoms	Concerns about harm	Checking
Unacceptability symptoms	Intrusive aggressive, sexual or religious thoughts	Mental rituals or praying
Symmetry symptoms	Symmetry concerns	Ordering, straightening, repeating or counting
Hoarding symptoms	Hoarding concerns	Hoarding behaviours

Şekil 1.1. OKB'de görülen semptomlar (Stein ark., 2019).

OKB'li hastalarda yaygın obsesyon ve kompulsiyon örnekleri, kontaminasyon endişeleriyle birlikte yıkama veya temizleme, kendine veya diğerlerine zarar gelme endişeleriyle birlikte kişinin kendisini aşırı kontrol etmesi, zorlayıcı saldırgan veya cinsel düşüncelerle birlikte zihinsel ritüeller ve simetri endişeleriyle birlikte düzenleme veya sayma

davranışları sayılabilir. Maddeleri atmama, biriktirme bozukluğunun karakteristik özelliğidir, ancak zararın önlenmesi amacıyla biriktirme, OKB'de de görülebilir (Şekil 1.1). Bu semptom boyutları dünya çapında gözlemlenmiştir, bu da OKB'nin bazı yönlerden görünüşte homojen bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, OKB daha az yaygın olan bazı semptomlarla da ortaya çıkabilir. Bu semptomlara aşırı dürüstlük, obsesif kıskançlık ve müzik obsesyonları gibi semptomlar örnek gösterilir. Kaçınma, OKB deki diğer bir önemli özelliktir, bireyler obsesyonların tetiklenmesini önlemek için bir dizi etkinlikten kaçınabilirler (Stein ark., 2019).

Önceleri, OKB'nin oldukça nadir görüldüğüne inanılıyordu. Ancak, zihinsel bozukluk teşhisinde kullanan ilk ciddi toplum araştırmaları, OKB'nin en yaygın zihinsel bozukluklardan biri olduğunu gösterdi ve OKB'nin küresel hastalık yüküne önemli bir katkıda bulunduğu tahmin ediliyor. Ulusal düzeyde yapılan anketler, OKB'nin ömür boyu yaygınlığının %2-3 olduğunu, ancak rakamların bölgelere göre değiştiğini ve çeşitli komorbite ve morbiditelerle ilişkilendirildiğini doğruladı (Fontenelle, Mendlowicz, & Versiani, 2006). Toplumda, OKB kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır, ancak kliniğe başvurularda kadınların erkeklere oranı genellikle oldukça dengelidir. OKB genellikle erken yaşlarda başlar ve uzun bir süre boyunca devam eder. National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)'ın çalışmasında erkek hastaların yaklaşık dörtte birinin hastalığa 10 yaşında veya daha önce yakalandığını belirtti (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010). Kadınlarda ise genellikle ergenlik dönemi boyunca görülmeye başlandığını bununla beraber bazı kadınlarda peripartum ve postpartum dönemlerinde hastalığın teşhis edildiği görülmüştür (Russell, Fawcett, & Mazmanian, 2013). Erken başlangıç yaşı ile tutarlı olarak, yaşam boyu OKB'nin en güçlü sosyodemografik belirleyicisi yaştır ve 18-29 yaş arası bireylerde başlangıç olasılığı en yüksektir. Bununla 30 ve üstünde de hastalığa yakalanan bireylerin olduğu da raporlanmıştır. Longitudinal klinik ve toplumsal çalışmalar OKB semptomlarının on yıllar boyunca devam edebileceğini, ancak önemli sayıda hastada remisyon görülebileceğini göstermiştir (Bloch ark., 2013).

1.1.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) Patofizyolojisi

OKB hastalarında bilişsel ve duygusal işlemlerle ilgili bozukluklar, belirli nöral devrelerdeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkabilir. Yapılan ilk çalışmalarda, OKB'nin belirli nöral lezyonlara sahip bireylerde ortaya çıkabileceğini belirlemiştir. Stereotip davranışlar ve temizlikle ilgili hayvan modellerini kullanan çalışmaların verileri, OKB nöral

devrelerinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (Eric Burguie` re1 Patricia Monteiro, Luc Mallet, 2015; Kalueff ark., 2016) ancak fonksiyonel ve anatomik beyin görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, hastalığın patofizyolojiisini anlamaya önemli ölçüde katkı sağlamış ve etkili OKB nörodevre modellerini öne sürmüştür. Bu tür modeller, OKB'de duyusal-motor, bilişsel, duygusal ve motivasyonel süreçlerde yer alan nöral devrelerin hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceğini hipotez ederek, nöro görüntüleme ve bilişsel-duygusal çalışmalardan elde edilen verileri bu hipotezlerle entegre etmiştir. Gerçekten de fonksiyonel ve anatomik görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, OKB hastalarında bu devreleri oluşturan çeşitli beyin bölgelerinde değişikliklerin varlığını sağlıklı bireylerle karşılaştırarak bu hipotezi desteklemektedir. Diğer modeller, frontal limbik, frontoparietal ve serebellar ağlardaki değişiklikleri de vurgulamıştır (Odile A. van den Heuvel, Guido van Wingen, Carles Soriano-Mas, Pino Alonso, Samuel R. Chamberlain, Takashi Nakamae, Damiaan Denys, Anna E. Goudriaan, 2016; van Velzen, Vriend, de Wit, & van den Heuvel, 2014).

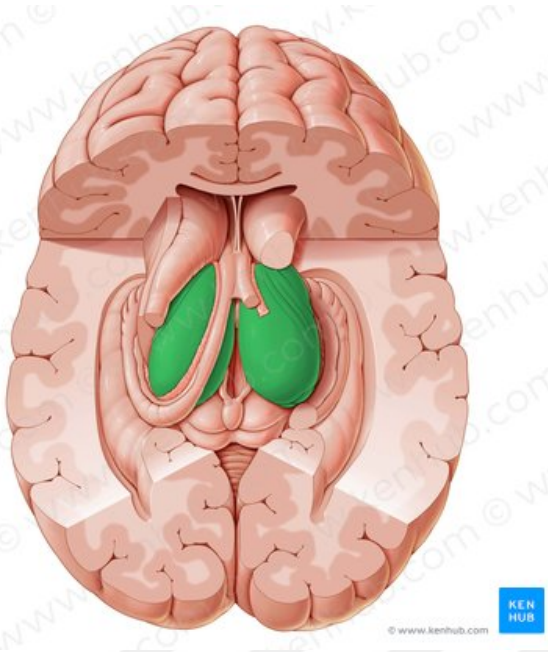
Thalamus KSTK devresinin önemli bir parçasıdır ve yapılan fonksiyonel ve anatomik görüntüleme çalışmalarında thalamus'un OKB'de ne kadar önemli bir yapı olduğunu göstermiştir. Thalamus ile ilgili yapılan ilk görüntüleme çalışmalarında Atmaca ve ark. bilateral thalamus hacminin hiç tedavi almamış yetişkin OKB hastalarında, sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu vurgulamıştır. Bununla birlikte hasta grubundaki sol thalamus hacimleri ile OKB şiddetini ölçen Y-BOCS skorları arasında korelasyon bulduğunu ve thalamus başta olmak üzere çeşitli beyin bölgesinde meydana gelen yapısal anormalliklerin OKB patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmiştir (Atmaca, Yildirim, Ozdemir, Tezcan, & Kursad Poyraz, 2007). Yine Atmaca ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada uygulanan farmakolojik tedavine cevap vermeyen OKB hastalarında bilateral thalamus hacminin sağlıklı kişilere ve uygulanan farmakolojik tedavine cevap veren OKB hastalarına göre arttığını ve thalamus hacmindeki artışın hastalıkta farmakolojik tedaviye cevap vermemekle ilişkili olabileceğini ifade etmiştir (Atmaca ark., 2006). Benzer şekilde Atmaca ve ark. kişilik bozukluğu olan OKB hastalarında yaptıkları çalışmada yine thalamus hacminin sağlıklı kişilere göre arttığını gözlemlemişlerdir (Atmaca, Korucu, Tabara, Yildirim, & Kılıç, 2019). Liu ve ark. tarafından yapılan meta-analiz ve değerlendirme çalışmasında OKB'li bireylerin bilateral thalamus'unda sağlıklı kişilere göre bozulmuş thalamus bağlantıları gözlendiği ve OKB grubunda sağlıklı kişilere göre thalamus'ta hiper bağlantısallık olduğu saptanmıştır (J. Liu ark., 2022). ENIGMA- OKB grubu tarafından yapılan 2895 kişinin dahil olduğu (1495

OKB- 1400 sağlıklı birey) tohum-to-tohum fonksiyonel bağlantılar çalışmasında sensorimotor network, default mode network ve fronto parietal network kısımlarının beynin çeşitli yerlerine yaptığı bağlantılarda azalmış bağlantılar görülürken, sadece thalamus'un primer sensorimotor kortekse yaptığı bağlantılarda artmış bağlantısallık görülmüştür (Bruin ark., 2023).

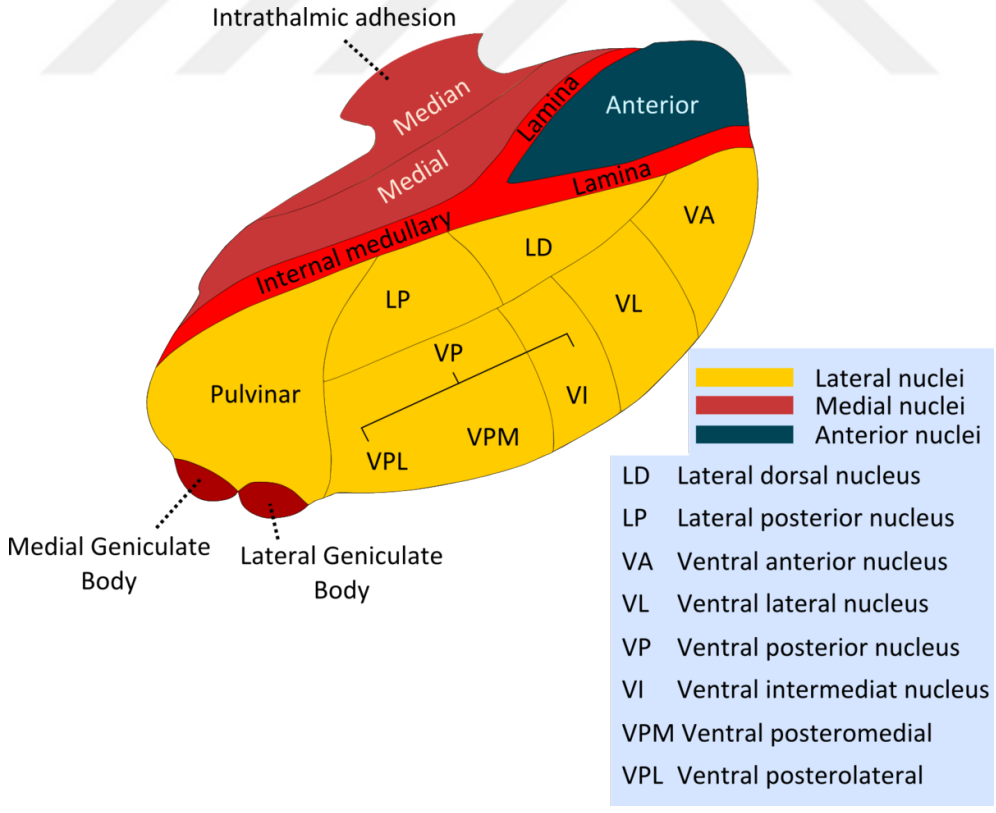
1.2. Thalamus

Thalamus, diensefalonda bulunan sağ ve sol olmak üzere iki elipsoid yapıdan oluşan gri cevher kütlesidir. Medulla spinalis, beyin sapı, cerebellum ve subkortikal bölgelerden gelen inputların kortekse iletiminde ve farklı kortikal alanlar arasındaki bağlantıların rol aldığı bir merkezdir. Koku dışındaki tüm iç organ ve somatosensoriyel yollar kontrolateral thalamus'a projeksiyon yaparak ilgili serebral korteks bölgelerine yönlendirilmesi yine thalamus tarafından sağlanır. Bu nedenle, duyuların telensefalona geçmesinde önemli bir ara durak olarak işlev görür (Kumar, van Oort, Scheffler, Beckmann, & Grodd, 2017). Thalamus'un boyutları yaklaşık olarak 30 mm uzunluğunda, 20 mm yüksekliğinde ve 20 mm genişliğindedir. Her bir thalamus'ta yaklaşık olarak 10 milyon sinir hücresi bulunmaktadır (Herrero, Barcia, & Navarro, 2002). Diensefalonda yer alan thalamus kapsula interna tarafından çevrelenir. Alt yüzü, sulkus hipotalamikus ile hipothalamustan ayrılırken, arkası mesensefalonun tegmentum kısmı ile komşudur. Sağ ve sol thalamus'un medial yüzleri adhesio intertalamika adı verilen bir yapı ile birbirlerine bağlantılıdır ve aynı zamanda ventrikülüs tertiusun lateral duvarını oluştururlar. Üst yüzü, beyaz cevher tabakası olan stratum zonale ile kaplıdır. Lamina medularis interna thalamus'un ortasında yer alan bir beyaz cevher kütlesidir ve thalamus'un çekirdeklerine gelen ve giden liflerin bir kısmını içerir (Şekil 1.2- 1.3). Ayrıca thalamus'un ortasından geçerek gri cevher kütlesini medial ve lateral olmak üzere iki yarıma böler. Lamina medularis interna, thalamus'un ön ucu hizasında ikiye ayrılır ve bu nedenle kesitlerde 'Y' harfine benzeyen bir yapı oluşur. Bu yapı içerisinde ön grup (anterior) çekirdekler, iç tarafında medial ve dış tarafında lateral grup çekirdekler bulunur, böylece thalamus anterior, iç (medial) ve dış (lateral) grup çekirdekler olmak üzere üç ana gruba ayrılır (Şekil 1.4) (Guedj & Vuilleumier, 2020; Olszewski, 1952).

Her bir thalamus yaklaşık 25 çekirdekten oluşur. Sahip olduğu bu 25 çekirdek vasıtasıyla, thalamus duyuların iletimi, motor sinyallerinin taşınması, bilinç, hafıza, dikkat ve uykunun düzenlenmesi gibi çeşitli fonksiyonlarda rol oynayan benzersiz fonksiyona sahip bir yapıdır (Bender, 1988; Heckers, Geula, & Mesulam, 1992; Petersen, Robinson, & Morris, 1987).



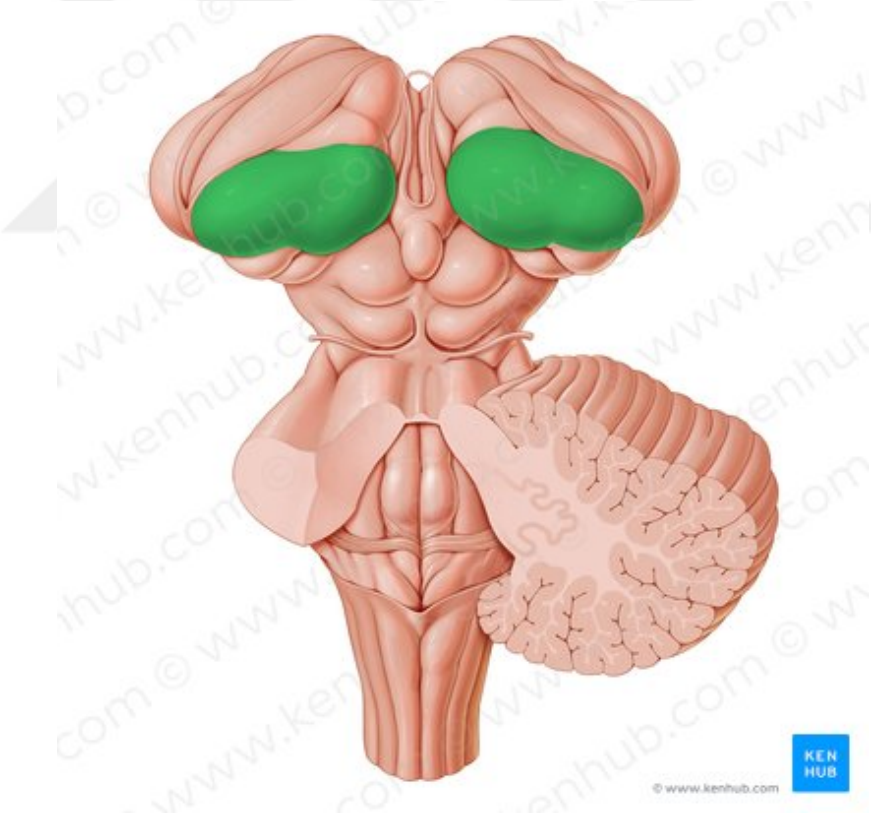
Şekil 1.2. Thalamus'un anatomik pozisyonu
(Https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/thalamus-de)



Şekil 1.3. Thalamus'un çekirdekleri
(Https://en.wikipedia.org/wiki/Lateral_dorsal_nucleus_of_thalamus)

1.2.1 Pulvinar

Pulvinar çekirdek, thalamus'un en büyük çekirdek grubudur ve başta visual korteks olmak üzere çeşitli kortikal bölgelerle güçlü bağlantıları vardır. Kortiko-kortikal etkileşimlerde yer alır. Superior kollikulus ve posterior parietal kortekse projeksiyon yapar ve dorsal görsel akış alanlarıyla bağlantılıdır, bu da onu görsel dikkat ağının önemli bir bileşeni yapar. Görme keskinliğinin sağlanmasında önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Tek taraflı pulvinar çekirdek lezyonları, kontralateral neglect sendromu gibi posterior parietal korteks lezyonlarına benzer sonuçlar doğurabilir (Benarroch, 2015). Pulvinar çekirdeği şizofreni, depresyon, epilepsi ve prion hastalığı gibi durumlarda hasar görmeye daha eğilimlidir. Ayrıca, Alzheimer, Parkinson ve Lewy body gibi nörodejeneratif hastalıklarda fonksiyonel ve/veya anatomik değişikler gözlendiği belirtilmiştir (Erskine ark., 2017; Matsuura ark., 2019; Velioglu ark., 2022; Yulug ark., 2024).

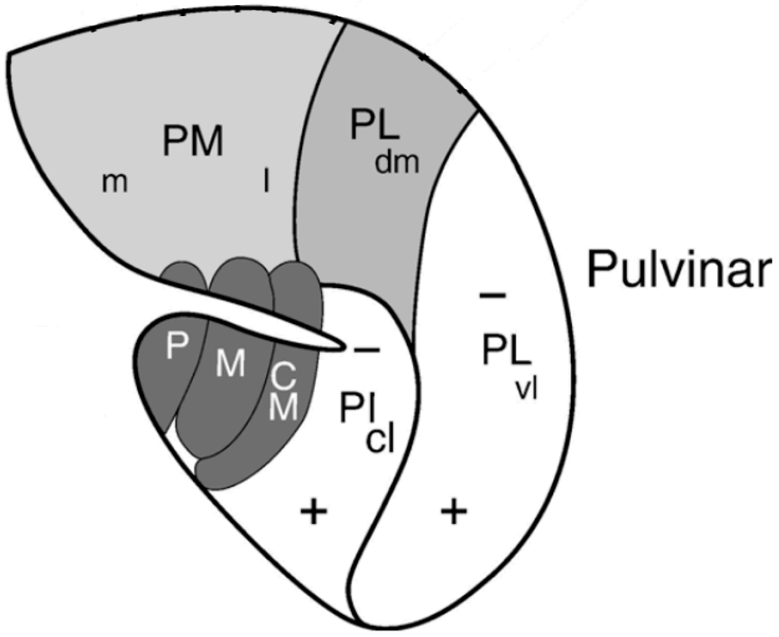


Şekil 1.4. Pulvinar çekirdek anatomik pozisyonu
(Https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/thalamic-nuclei)

1.2.2. Pulvinar Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

Primitif ependin, 6-8 katmanlı pseudostratified (yalancı çok katmanlı) hücrelerden meydana gelir. 13. haftada, dorsal thalamusun primitif ependinindeki yoğun hücre bölünmesi, diensefalonun diğer bölgeleriyle ilişkili olarak bu bölgenin belirgin bir şekilde büyümesine neden olur. Bu süreçte, epithalamus boyutu görece azalır ve ventral thalamus, dorsal thalamus ve hipothalamus arasında düzleştirilmiş bir yatay plaka şekli alır. Thalamusun bazal kısmı, 11. haftada dorsal kısımlarından daha kalınken, 13. haftada bu genişleme sayesinde buradaki yapılar arasında en büyük çapına ulaşır. Dorsal thalamustaki ikinci hızlı büyüme, 20. haftanın başından doğuma kadar devam eder. Bu hızlı büyüme, temel olarak pulvinar çekirdeğin gelişiminden kaynaklanır (SID~AI~, 1969).

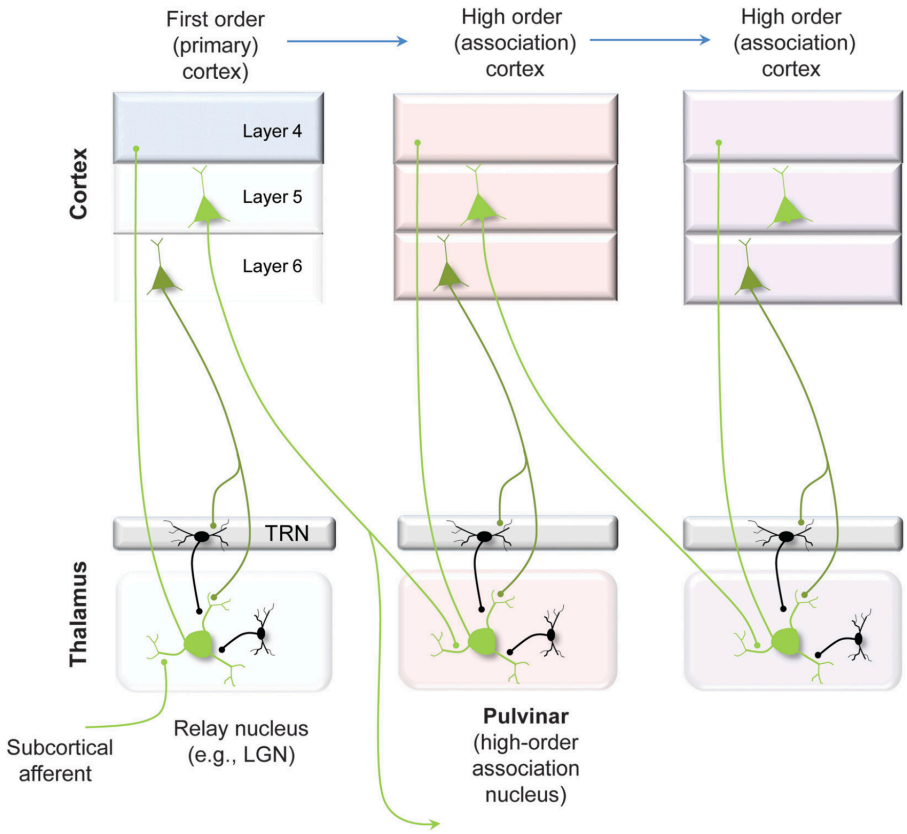
Pulvinar çekirdek, thalamusun arka kısmında bulunan ve thalamus hacminin yaklaşık %30'unu oluşturan bir çekirdek grubudur (Adams, Hof, Gattass, Webster, & Ungerleider, 2000; Benarroch, 2015). İlk olarak 1911'de Cajal tarafından "visual pulvinar" olarak tanımlanmıştır. Yapılan yeni çalışmalar, pulvinar çekirdeğinin insanlarda ve primatlarda thalamus hacminin önemli bir kısmını oluşturduğunu göstermektedir. Anatomik olarak, pulvinar çekirdek, 4 alt-çekirdeğe ayrılmıştır. Bu alt-çekirdekler, PuA PuM, PuL ve PuI'dir. PuM ile PuL, dorsal pulvinar'ı oluştururken, PuI alt çekirdeği ise calbindin kullanılarak yapılan immün-boyama ve histokimyasal çalışmalarda PuIm (medial inferior pulvinar), PuIp (posterior inferior pulvinar), PuIcm (centromedial inferior pulvinar) ve PuIcl (centrolateral inferior pulvinar) olarak 4 alt çekirdeğe daha ayrılmıştır. PuL ise dorsolmedial lateral pulvinar (PuLdm) ve dorsollateral lateral pulvinar (PuLvl) olarak 2 alt çekirdeğe daha ayrılmıştır (Arcaro, Pinsk, & Kastner, 2015; Benarroch, 2015; Grieve, Acuña, & Cudeiro, 2000; Kaas & Lyon, 2007b) (Şekil 1.5)



Şekil 1.5. Pulvinar çekirdek alt çekirdekleri (Grieve ark., 2000).

Pulvinar çekirdek diğer thalamus çekirdekleri gibi, glutamaterjik thalamo-kortikal projeksiyon nöronları ve lokal GABAerjik nöronlar içerir ve thalamus retiküler çekirdekten inhibitör GABAerjik projeksiyonlar almaktadır (Heckers ark., 1992). Bununla birlikte, pedünkülopontin tegmental/laterodorsal tegmental çekirdekten kolinerjik inputlar da dahil olmak üzere, serebral korteks ve subkortikal alanlardan modülatör (düzenleyici) inputlar da alır. Pulvinar nöronları aynı zamanda thalamus retiküler çekirdekten ve lokal nöronlardan da GABAerjik inhibitör inputlar almaktadır (Benarroch, 2015). Pulvinar çekirdeği, serebral korteksle yoğun bağlantılar kurarak kortiko-talamo-kortikal yolağa katılır. Tüm talamik-kortikal nöronlar gibi, pulvinar nöronları, iyonotropik reseptörleri ve metabotropik reseptörleri aktive eden modülatör uyarıcı glutamaterjik inputlar alır. Ancak, inputlarını subkortikal kaynaklardan alıp projeksiyonlarını kortikal alanlara yapan birinci derece (first-order) thalamic iletici çekirdeklerin aksine, çoğu pulvinar nöronu inputlarının yoğun kısmını serebral korteksin 5. tabakasından alır ve projeksiyonlarını yüksek kortikal alanların olduğu 4. tabakaya yapar. Bu yüzden pulvinar çekirdek, üst seviye devrelerde (high order circuit) yer alır ve hem feedback hem de feedforward kortiko-kortikal iletişim için kortiko-talamo-kortikal rotayı temsil eder (Sherman, 2007). Direkt kortiko-kortikal feedforward bağlantılar korteksin 3. tabakasından köken alıp 4. tabakasında sonlanırken (Felleman & Van Essen, 1991), pulvinar boyunca uzanan paralel feedforward yolaklar 5. kortikal tabakadan başlar ve yüksek kortikal seviyelerde 4. kortikal tabakada sonlanır. Direkt kortiko-kortikal feedback bağlantılar genellikle 6. kortikal tabakadan 1. kortikal tabakaya projeksiyon yaparken, aynı

zamanda 6. tabaka bu bilgileri 1. kortikal tabakaya ileten pulvinar çekirdeğe feedback bağlantılar da sağlar (Şekil 1.6) (Barron, Tandon, Lancaster, & Fox, 2014).ü



Şekil 1.6. Pulvinar çekirdek fizyolojisi ve bağlantıları (Benarroch, 2015).

1.2.3. Pulvinar Anatomik-Fonksiyonel Bağlantıları

İnsan beyni, çeşitli yapısal ve fonksiyonel bölgelerden oluşur. Her bir bölge, korteksin farklı bölgelerine projeksiyon gönderir ve aynı zamanda çeşitli kortikal bölgelerden girdi alır. Pulvinar çekirdek thalamus'taki diğer çekirdekler gibi kortekse veya subkortikal yapılara projeksiyon gönderen (output) nöronlar ve pulvinar çekirdeğe giriş yapan (input) internöronları içerir. Bu çekirdek, görsel sistemin önemli bir parçasıdır ve bu yüzden başta visual korteks olmak üzere çeşitli korteksten girdi alır ve aynı zamanda visual korteks başta olmak üzere çeşitli kortikal bölgeye projeksiyon yapar (Rosenberg, Mauguière, Catenoix, Faillenot, & Magnin, 2009; Shipp, 2003; Sirotin & Das, 2009)

Zou ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, thalamus ve altı çekirdeğinin görsel korteksle olan bağlantılarını inceledikleri belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre sağ pulvinar çekirdeğin, gözler kapalı durumdayken lateral görme bölgeleri ile negatif korelasyon

gösterdiği ve gözler açıkken pozitif korelasyon gösterdiği, bu durumun gözlerin açık veya kapalı olma durumlarından kaynaklandığı belirtilmiştir. Her iki koşulda sağ pulvinar çekirdek ile medial visual bölgeler arasında pozitif bir korelasyon olduğu, ancak gözler kapalı durumdayken bu korelasyonların gözlerin açık olduğu durumdan anlamlı olarak daha zayıf olduğu ifade edilmiştir (Zou ark., 2009).

Michael ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, pulvinar çekirdeğin visual korteksle olan fonksiyonel bağlantılarını istirahat durumunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rs-fMRG) aracılığıyla belirlemeye çalıştığı belirtilmiştir. Bu detaylı çalışmada visual korteksi yaklaşık 23 bölgeye ayırdıkları ve pulvinar çekirdeğin sadece ipsilateral bağlantılarını değerlendirdikleri ifade edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, sekonder visual korteksin V2, V3, hV4, V3A-B, LO1–2, VO1–2 ve PHC1-2 ile corpus geniculatum laterale'nin hemen üzerindeki ventral pulvinar kısmı arasında güçlü bağlantılar bulunduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, dorsal pulvinarın parietal ve frontal korteksle IPS, PreCC ile fonksiyonel olarak birbirleriyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, pulvinar çekirdeğin en fazla fonksiyonel bağlantısının V1, V2, hV4, TO1 ve IPS3 ile olduğu vurgulanmıştır (Arcaro ark., 2015).

Fischer ve ekibinin katılımcılardan sabit bir nesnenin üzerinde yapılan pozisyonel değişiklikleri ayırt etmeleri istenerek gerçekleştirdiği bir diğer fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında, pulvinar çekirdekte güçlü bir aktivasyon artışı gözlemlendiği belirtilmiştir (Fischer & Whitney, 2012).

Buchsbaum ve ekibinin katılımcılara görsel dikkat tabanlı bir görev vererek yaptıkları fMRG çalışmasında, pulvinar çekirdeğin parietal lob BA39 ile maksimum bağlantı kurduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hippocampus, korpus geniculatum mediale ve superior kollikulus ile de bağlantıları olduğu, ancak temporal lobla bağlantısının az olduğu belirtilmiştir (Buchsbaum ark., 2006).

Sandra ve ekibinin sağlıklı altı birey üzerinde gerçekleştirdiği difüzyon tensör görüntüleme (DTG) traktografi çalışmasında, pulvinar çekirdeğin aksonal bağlantılarını inceledikleri belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, pulvinar çekirdeğin prefrontal, inferior temporal ve parietal assosiasyon sahalarına ipsilateral olarak projeksiyon yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca, sağ ve sol pulvinar çekirdeğin, ipsilateral olarak superior kollikulus, caudate çekirdek, frontal göz sahası, prefrontal alanlar, visual infratemporal alan, V1, V2/3, V4, V5 (MT), posterior parietal assosiasyon sahalarına projeksiyon yaptığı ifade edilmiştir (Leh, Chakravarty, & Ptito, 2008).

Tamietto ve ekibinin sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirdiği DTG çalışmasında ise, sol pulvinar çekirdeği ve superior kollikulustan geçen nöral liflerin, ipsilateral olarak primer visual kortekse (V1) ve sekonder visual kortekslere (V2, V3, V4 ve MT), temporal lob, posterior parietal kortekse, primer motor kortekse, dorsal prefrontal kortekse ve orbitofrontal kortekse uzandığı belirtilmiştir. Diğer nöral lif demetlerinin ise subkortikal olarak, periaquaduktal gri madde dahil olmak üzere, ipsilateral amygdala, caudate çekirdek ve beyin sapına kadar devam ettiği gösterilmiştir. Bazı liflerin ise intercollicular commissure üzerinden karşı tarafa geçerek sağ pulvinar ve superior kollikulusa devam ettiği gözlemlenmiştir. Sağ taraftaki liflerin de sol taraftakilerle aynı seyri izlediği belirtilmiştir (Tamietto, Pullens, De Gelder, Weiskrantz, & Goebel, 2012). Ayrıca, bu çalışmada sol pulvinar ile amygdala birbirine bağlayan nöral liflerin, ipsilateral olarak temporal lob, dorsal prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, caudat çekirdek ve superior kollikulusa kadar uzandığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, sağ pulvinar ve amygdala'yı birbirine bağlayan liflerin de sol taraf ile benzer bir seyir izlediği ifade edilmiştir. Yine bu çalışmada, amygdala'nın ipsilateral olarak PuM'un dorsomedial kısmı ve PuI_{cl} ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Tamietto ark., 2012).

1.2.4. Pulvinar Alt Çekirdeklerinin Fonksiyonları ve Bağlantıları

1.2.4.1. PuA

PuA'nın deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda somatosensoriyel korteks ve parietal korteks ile bağlantıları olduğu ifade edilmiştir. PuA insanlarda en az araştırılan pulvinar bölgesidir ve öncelikle sensorimotor işlevlerle ilişkilidir (Benarroch, 2015). Bu bağlamda, Guedj ve Vuilleumier yakın zamanda pulvinar'ın anterior kümesi ile precentral gyrus ve postcentral gyrus gibi sensorimotor sistem alanları ile fonksiyonel bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Görev kaynaklı modülasyonla ilişkili beyin aktivasyon modellerinin analizi (birlikte aktivasyon modelleri aracılığıyla) ayrıca beynin motor ve duyusal alanları ile sağlam bir bağlantı ortaya koymuştur (Guedj & Vuilleumier, 2020). OKB'de beynin motor ve duyusal alanlarının anatomik ve fonksiyonel olarak bozulduğu ve bu bozulmanın semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Russo ark., 2014; Stevens, Hoffman, & Hsia, 1998)

1.2.4.2. PuM

PuM alt-çekirdeği maymunlar ve insanlar üzerinde yapılan nöroanatomik tracing çalışmalarında frontal, parietal ve temporal korteksler de dahil olmak üzere pek çok beyin bölgesi ile aksonal bağlantılı olduğu gösterilmiştir. PuM, pulvinarın en büyük alt çekirdeğidir, bununla beraber PuM'un dorsolateral prefrontal kortekse (DLPF), orbitofrontal kortekse (OFK) ve amygdala'ya projeksiyon yaptığı belirtilmiştir. Bu nedenle, bazı yazarlar bu alt çekirdeğe multimodal bütünleştirici merkez olarak atıfta bulunmaktadır (Christine Baleydier and Morel, 1992; Trojanowski & Jacobson, 1976). Romanksi ve arkadaşları, maymunlar üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada PuM'un merkezi ve lateral kısımlarının insular korteks, superior temporal gyrus ve sulkus, posterior parietal korteks ve posterior singulat korteks gibi assosiasyon bölgelerine yoğun projeksiyonlar yaptığını açıklamışlardır (Romanski ark., 1997). Kastner ve ekibi, dikkat fonksiyonlarının pulvinar çekirdeği üzerindeki etkisini belirlemek için gerçekleştirdiği tasklı (görev verilerek yapılan) fMRG çalışmasında, verilen görevlere bağlı olarak PuM alt-çekirdeğinde yoğun bir aktivasyon tespit edildiğini rapor etmiştir (Kastner ark., 2004). Beynin çeşitli bölgeleriyle olan karşılıklı bağlantıları sebebiyle dikkat, yürütme fonksiyonları veya çalışma belleği gibi çeşitli bilişsel süreçlerde rol alan bölgelerle ilişkilidir. Özellikle, yürütme fonksiyonları ve çalışma belleği süreçlerinin, OKB hastalarında tekrarlanan şekilde bozulmuş olduğu gösterilmiştir.

1.2.4.3 PuI-PuL

Kenneth ve ekibi, PuL ve PuI'nin genellikle primer visual korteks (Broadman 17, V1, striate korteks) ve sekonder visual korteks (Broadman 18-19, V2) ile ilişkilendirildiğini belirtti (Grieve ark., 2000). Michael J. ve ekibinin pulvinar çekirdeği üzerine yaptığı çalışma, Kenneth ve ekibinin bulgularını destekler niteliktedir. Belirli visual alanların (primer ve sekonder görsel korteksin) PuL ve PuI'ya projeksiyon yaptığını belirtmişlerdir. PuLvl'in ise sırasıyla V1, V2 ve kısmen V3 ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Arcaro ark., 2015). PuIcl'nin V1, V2 ve pulvinarın kendi alt çekirdeği olan PuL ile olan bağlantıları vasıtasıyla ventral akımla ilişkilendirildiği, PuI'nin diğer alt çekirdeklerinin ise dorsal akımla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir. PuIp ve PuIcm'nin girişlerinin yoğun bir şekilde superior kollikulustan geldiği vurgulanmıştır. PuIp ve PuIcm'nin yönlendirici girişlerini superior kollikulustan almasına rağmen, genel olarak pulvinar çekirdeğinin çoğu yönlendirici girişini görsel korteksten aldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, pulvinar çekirdeğinin her bir alt

çekirdeğinin dorsal ve visual stream'in bazı görsel alanlarından giriş aldığı ve geri bildirim ve feedforward kategorilerinde görsel bilgi sağlayarak dorsal veya ventral stream'e geri projeksiyon yaptığı belirtilmiştir. PuL'nin dorsomedial kısmının ise prefrontal korteks, inferior parietal korteks; PuL'nin ventrolateral kısmının ve PuI'nin ise görsel korteksi içeren bağlantıları bulunduğu belirtilmiştir (Dumbrava, Faubert, & Casanova, 2001). Gattass ve ekibinin çalışmasında ise PuI ve PuL'un ventral kısımlarının ventral akış alanları olan V1, V2, V4 ve inferior temporal korteks ile bağlantıları olduğu belirtilmiştir. Ayrıca PuL'un medial ve lateral kısımlarının görsel seçici dikkatte görev aldığı iddia edilmiştir (Gattass, Galkin, Desimone, & Ungerleider, 2014).

Sonuç olarak, yapılan çeşitli çalışmalarda, pulvinar çekirdek kompleksinin alt çekirdeklerinin işlevsel olarak dört alt gruba ayrıldığını ve PuI ve PuL'nin görsel sistemle ilişkilendirildiğini, PuA'nın somatomotor fonksiyonlarını yerine getirdiğini ve PuM'nin ise çeşitli kognitif fonksiyonda görev aldığını belirtmiştir (Benarroch, 2015).

1.2.5. Pulvinar çekirdek ve klinik ilişkisi ve OKB

Pulvinar disfonksiyonları ve lezyonlarında birçok motor olmayan ve motor bozukluk rapor edilmiştir. Bu bağlamda, pulvinar lezyonları dikkat eksikliği, ihmal sendromları (neglect sendromu), motor hareket anormallikleri ve korku tanıma güçlüğü gibi durumlara neden olabilir. Öte yandan, Guedj ve Vuilleumier yakın zamanda pulvinar'ın bilişsel rolünü çözmek için meta-analiz ile beraber veri tabanlı bir analiz sundular ve pulvinar'ı alt bölgelere (çekirdeklere) böldüler. Sonuçları, her alt bölgenin çeşitli beyin bölgeleriyle belirgin ve farklı işlevsel bağlantıları olduğunu vurguladı ve bu da beyin ağı boyunca bilgiyi koordine etme rolüne yeni kanıtlar sağladı (Guedj & Vuilleumier, 2020). Bu açıdan, pulvinar patolojisinin çeşitli nörodejeneratif- nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynaması şaşırtıcı değildir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda pulvinar'ın Alzheimer, Parkinson gibi Lewy Cisimcikli Demans gibi nörodejeneratif hastalıklardaki etkisi daha önceki yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Erskine ark., 2017; Velioglu ark., 2022).

Örneğin Matsuro ve arkadaşları, Parkinson hastalığı olan kişilerde derin beyin stimülasyonu ameliyatından sonra pulvinar'da görülen hipointensitenin bilişsel gerileme ve halüsinasyonlarla ilişkilendirildiğini rapor ettiler. Bu, Parkinson hastalığı olan hastalarda dikkat eksikliği, motor belirtiler ve planlama ile karar verme gibi yürütücü işlev bozuklukları ile karakterize edilen durumların zarar görebileceği gerçeği ile önerilmiştir (Matsuura ark., 2019).

Alzheimer hastalığındaki pulvinar değişiklikleri, hastalığın ilerleyen aşamalarında görülebilir. Nöropatolojik çalışmalar, Alzheimer hastalığında pulvinarda beta-amiloid plak birikimi ve nörofibril düğümleri gibi patolojik bulguların ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, pulvinar'ın Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli bir nokta olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, Alzheimer hastalarında pulvinar hacminde azalma olduğunu ve bu azalmanın bilişsel bozulma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Pulvinar'ın hacmindeki azalma, Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle ilişkilendirilebilir ve bilişsel işlevlerin bozulmasına katkıda bulunabilir. Ancak, pulvinar'ın tam olarak nasıl ve neden Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, pulvinar'ın Alzheimer hastalığındaki rolü hakkında daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Fredericks ark., 2019; Velioglu ark., 2022).

Lewy cisimcikli demanslı hastalarda yapılan bazı çalışmalar, pulvinar'ın bu hastalıkta da önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. Özellikle, MRG çalışmaları, Lewy cisimcikli demanslı hastalarda pulvinar hacminde azalma olduğunu göstermektedir. Ancak, pulvinarı'n Lewy cisimcikli demansın belirtileri üzerindeki etkisi ve bu hastalığın ilerlemesiyle nasıl değiştiği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Tam olarak nasıl ve neden pulvinar'ın bu hastalıkta etkili olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır (Erskine ark., 2017; Tak ark., 2020).

KSTK devresinin önemli bir bileşeni olan thalamus'un en büyük çekirdeği pulvinar çekirdeğinde OKB hastalarındaki anatomik ve fonksiyonel değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu bağlamda, ilk çalışmalarda sağlıklı bireylere kıyasla OKB grubunun daha küçük pulvinar hacmine sahip olduğu belirtilmiştir. Örneğin, Jurng ve arkadaşları (Jurng ark., 2021), OKB hastalarının kontrol grubuna göre daha küçük pulvinar hacmine sahip olduklarını göstermişlerdir. Weelend ve arkadaşları (Weeland, Kasprzak, ark., 2022) ise OKB semptomları ile pulvinar hacmi arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir diğer çalışma, yetişkin OKB hastalarının daha küçük posterior thalamus hacmine sahip olduklarını ve bu durumun OKB semptomlarının geç ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Jurng ark., 2021). Weeland ve arkadaşları da hem yetişkinlerde hem de çocuklarda daha küçük pulvinar hacimleri gözlemlemişler, ancak ilaç tedavisi almayan pediatrik OKB hastalarında (<12 yaş) pulvinar hacminin daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (Weeland, Vriend, ark., 2022). İlginç bir şekilde, OKB teşhisi konulan ikiz hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, planlama sırasında dorsolateral prefrontal korteks, thalamus pulvinar ve inferior parietal

kortekste beyin aktivasyonunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (den Braber ark., 2008). Ayrıca, OKB hastalarının posterior parietal thalamus'nda anormal fonksiyonel bağlantı özellikleri tespit edilmiştir (K. Li ark., 2019). Literatürde, OKB hastalarında pulvinar hacmindeki değişiklikler iyi belgelenmiş olmasına rağmen, pulvinar'ın alt çekirdeklerinin istirahat durumu fonksiyonel bağlantıları ve hacimsel değişimleri henüz net değildir. Pulvinar homojen bir çekirdek olmadığı ve her bir alt çekirdek farklı işlevler üstlendiği için, alt çekirdeklerde total pulvinar hacminden bağımsız olarak fonksiyonel ve hacimsel değişimlerin gözlemlenmesi beklenmektedir

2. AMAÇ

Pulvinar'ın disfonksiyonları ve lezyonlarında non-motor ve motor semptomların oluşabileceği daha önce yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Benarroch, 2015; Wilke ark., 2018). Bununla beraber, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarda pulvinar'ın rolü araştırılmış ve bu yapıda fonksiyonel ve anatomik değişimlerin olduğu belirtilmiştir (Fredericks ark., 2019; K. Li ark., 2019; Penner ark., 2018). Benzer şekilde pek çok çalışma OKB'nin yaygın patojeninizde pulvinar'ın kritik rolünü öne sürdü (K. Li ark., 2019; Weeland, Kasprzak, ark., 2022). Ancak hiçbir çalışma OKB'si olan bireylerde spefisik olarak pulvinar çekirdeğe ve onun alt çekirdekleriyle ilgili fonksiyonel ve anatomik değişikliklere yer vermemiştir. PuA'nın somatosensorial korteks ile olan bağlantıları olduğu ve sensorimotor fonksiyonlara katkısı olduğu (Guedj & Vuilleumier, 2020), PuM'nın frontal, cingulate ve parietal korteks ile olan bağlantıları nedeniyle farklı duyusal modalitelerden alınan bilgilerin entegrasyonu ve birleştirilmesi sürecine katkı sağladığı ve duyusal girdiye buna karşılık motor tepkinin entegrasyonu ve koordinasyonu sürecine katıldığı düşünülmektedir (Romanski ark., 1997). PuI ve PuL'nin ise visual dikkat fonksiyonlarında kilit bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Benarroch, 2015). Yukarıda belirtilen pulvinar'ın katkı sağladığı fonksiyonlar OKB'de bozulmaktadır (Norman ark., 2018; Vandewouw ark., 2020). Literatürde pulvinar'ın OKB'deki rolünü içeren çalışmalar var olsa da bu pulvinar'ın alt çekirdeklerinin fonksiyonel ve anatomik değişikliklerine yer veren bir çalışma göremedik. Bu çalışmanın en büyük özgünlüğü homojen bir yapı olmayan pulvinar'a bütün olarak odaklanmak yerine onun alt çekirdeklerine odaklanarak, alt çekirdeklerinin fonksiyonel ve anatomik değişimlerini OKB hastalarında gözlemlemektir. Böylece genellikle ihmal edilip göz ardı edilen bir yapı olan pulvinar'ın ve onun alt çekirdeklerinin OKB patofizyolojisindeki rolü daha iyi açıklanacaktır.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada pulvinar'a manuel olarak küresel tohumlar konulmuştur (Fredericks ark., 2019; Karunakaran ark., 2020; Penner ark., 2018). Ancak pulvinar homojen bir yapı olmadığından, konulan tohum tüm pulvinar'ı değil pulvinar'ın bazı alt çekirdeklerini veya kısmen de olsa thalamus'un diğer çekirdeklerinin üzerine gelme ihtimali olabilir. Heterojen bir yapısı olan pulvinar, PuA, PuI, PuL ve PuM olarak alt çekirdeklere ayrılmaktadır. Bu çalışmanın ilk hedefi heterojen bir yapı olan pulvinar'ı

Freesurfer yazılım programını kullanarak alt çekirdeklerine ayırmak ve böylece tohum bazlı analiz için tohumları oluşturmaktı. Böylece sadece bu çalışma için pulvinar tohumlarını elde etmeyi değil, ilerleyen zamanlarda yapılacak potansiyel çalışmalarda thalamus'un diğer çekirdekleri için de tohum elde etmeyi sağlayacağız.

Bununla birlikte, yapacağımız otomatik thalamus segmentasyonuyla elde edilecek pulvinar tohumlarının thalamus'un diğer çekirdekleriyle çakışma ve tüm pulvinar'ı kapsamama gibi riskleri de minimize edeceğimize inanıyoruz. Elde edilen tohumlar istirahat durumdaki fonksiyonel bağlantıları incelemek için kullanılacaktır. Bu sebeple asıl hedefimiz pulvinar'ın alt çekirdeklerinin OKB ve kontrol grubundaki katılımcılarda istirahat durumu fonksiyonel bağlantılarını incelemektir. Bununla birlikte literatürde pulvinar'ın kontrol grubuna kıyasla VBM analizinde değişiklikler olduğunu gözlemlemiş, ancak alt çekirdeklerde nasıl bir değişiklik gözlendiğini vurgulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın bir diğer hedefi alt çekirdeklerin VBM analizini gerçekleştirmektir.

Motor olmayan (Benarroch, 2015) ve motor semptomların (Wilke ark., 2018) pulvinar'ın disfonksiyonları ve lezyonlarıyla bağlantılı olabileceği belgelenmiştir. Pulvinar'da meydana gelen patolojilerin rolü bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırılmıştır. Bu bağlamda, birçok çalışma OKB'nin yaygın patogenezinde pulvinar'ın kritik rolünü öne sürmüştür (K. Li ark., 2019; Weeland, Kasprzak, ark., 2022; Weeland, Vriend, ark., 2022). PuA'nın, frontal ve parietal korteks ile olan bağlantıları nedeniyle sensorimotor fonksiyonlarda rol aldığı düşünülürken (Guedj & Vuilleumier, 2020), PuM prefrontal ve cingulate korteks ile olan bağlantıları aracılığıyla yürütücü ve daha yüksek kognitif işlevlere katkıda bulunabilir (Romanski ark., 1997). Ayrıca, PuI ve PuL'un oksipital ve temporal loblarla bağlantılı olduğu ve visual dikkat ağlarının bir bileşeni olarak bilinmektedir (Kaas & Lyon, 2007a). Dikkat bozukluğu, motor hareket bozuklukları, planlama ile karakterize edilen yürütücü işlev bozuklukları ve kararsız kalma OKB hastalarında sıklıkla görülen semptomlar arasındadır (Shaw ark., 2015). Bu nedenle, bu çalışma OKB'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde PuA, PuI, PuL ve PuM'nin istirahat durumundaki fonksiyonel bağlantılarını ve VBM analizlerini araştırmayı ve elde edilecek sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıp yorumlamayı amaçlamaktadır.

3. YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 51 OKB teşhisi konulmuş hasta (20 erkek 31 kadın) ve 41 sağlıklı bireyin (19 erkek, 22 kadın) Almanya Münih Teknik Üniversitesi'nde çekilmiş T1 ağırlıklı anatomik ve istirahat durumu fonksiyonel görüntüleri çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların görüntüleri Haziran 2021- Haziran 2022 tarihleri arasındaki periyotta Münih Teknik Üniversitesi Klinikum Recht der Isar Hastanesi'nde çekilmiştir. Çalışma kriterlerine uyan tüm bireylerin çalışmaya dahil edilmesi üzerine 51 OKB'li birey ve 41 sağlıklı kişinin çalışmada yer almasına karar verilmiştir. OKB hastalarının değerlendirilmesi uzman bir psikiyatrist tarafından DSM-5 OKB teşhis kriterlerine göre gerçekleştirildi. Buna ek olarak görüntüleme sürecinden önce Yale-Brown OKB testi hastaların semptomlarının şiddetini değerlendirmek için kullanıldı. Daha önce geçirilmiş bir kafa travması, nöbet veya herhangi başka bir nörolojik hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kafa travması, nöbet veya herhangi başka bir nörolojik problemleri olan kişiler çalışmadan dışlanmıştır. Bu dışlanmasının nedeni bu problemlerin kişilerinin beyninde OKB'den bağımsız olarak fonksiyonel ve anatomik değişiklikler yapabileceği ve sonuçların güvenirliğini azaltacak olmasıdır.

3.2. Etik Onay

Tüm katılımcılardan, çalışma prosedürünün detaylı bir şekilde açıklandıktan sonra yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu ile Münih Klinikum rechts der Isar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışmaya yazılı olarak bilgilendirilmiş onay verdiler.

3.3. Çekim Parametreleri

T1 ağırlıklı anatomik MPRAGE dizisi, 12 kanallı (SENSE) bir baş bobini (170 dilim, sagital yönlendirme, 240x240 matriks, 1 mm izotropik çözünürlük, TR =9 ms, TE= 4 ms, çevirme açısı = 8◦) kullanılarak 3 T Philips Ingenia (Philips Healthcare, Best, Hollanda) üzerinde gerçekleştirildi. T2* ağırlıklı fonksiyonel MRG istirahat durumu verileri: TR =2,7

s TE= 33 ms, 90° çevirme açısı, 96 x 94 matriks boyutu ve görüş alanı (FOV) 192 x 192 x 141 mm. 2 x 2 x 2 mm çözünürlükte tüm beyni kaplayan 1.0 mm kalınlığında 128 enine kesit elde edildi. Toplam 9 dakika süren fMRG çekim süresince katılımcılardan gözlerini kapalı tutmaları, rahatlamaları ve uykuya dalmadan hareketsiz kalmaları istendi. Toplam çekim süresi yaklaşık olarak her bir katılımcı için 30dk sürmüştür.

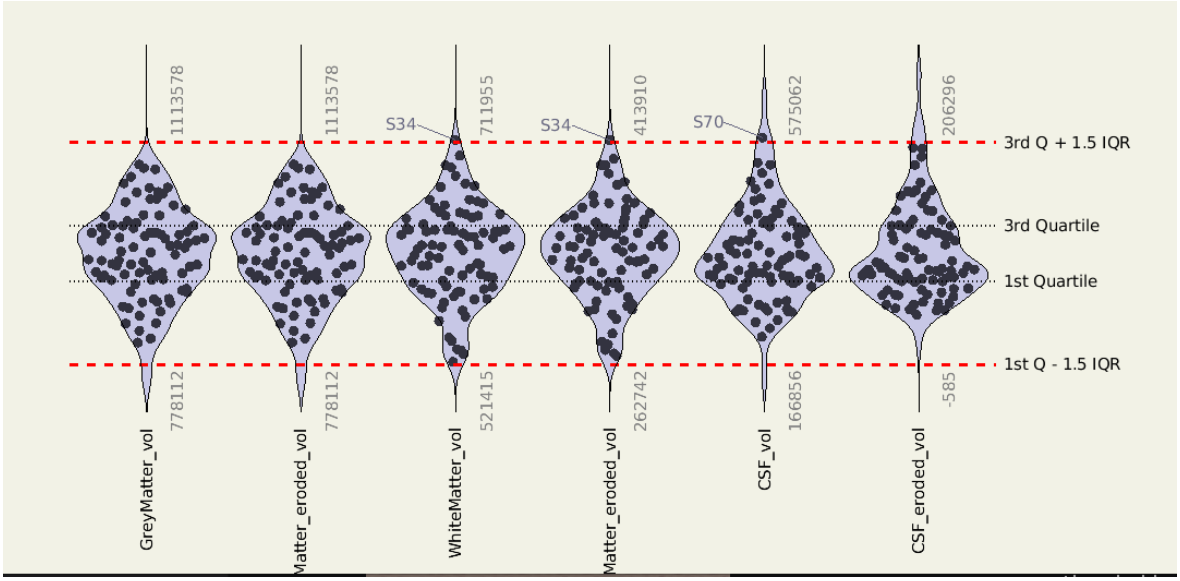
3.4. Tohum Tabanlı Fonksiyonel Analizi

Tohum tabanlı istirahat durumu fonksiyonel bağlantı analizi MATLAB'de Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) yazılım programının altında çalışan functional connectivity toolbox v18 (CONN) (http://web.mit.edu/swg/software.htm) programında yapılacaktır (Morfini, Whitfield-Gabrieli, & Nieto-Castañón, 2023). Analiz sürecindeki ilk adım ön işleme (preprocessing) aşamasıdır. Ön işleme aşamasında fonksiyonel ve anatomik görüntülerin hizalanması (realignment), eğrilik giderilmesi (unwarping), kesit zaman doğrulanması (slice-timing correction), T1 ağırlıklı anatomik görüntülerin segmentasyonu ve normalizasyonu, istirahat durumu fonksiyonel görüntülerin normalizasyonu ve fonksiyonel yumuşatma (smoothing) adımları yer almaktadır. Fonksiyonel görüntülerde, katılımcıların baş hareketleri çekim sırasında başlarını hareket etme durumları hesaba katılarak tekrar hizalanacaktır. Bununla beraber daha önceki çalışmalarda baş hizalamanın hareket artefaktlarından kurtulmak için yeterli olmadığını ve bu baş hareketlerinin fonksiyonel sonuçları olumsuz şekilde etkiyebileceğini bildirdiğinden (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012) artefakt temizleme aracı artefact removal tool (ART) kullanılacaktır (Mazaika, Hoeft, Glover, & Reiss, 2009). Katılımcıların kafa hareketlerini yeniden hizalama ve aykiri gözlem tespit etme yöntemi (scrubbing) işlemi için parametreler: 95. yüzdelik dilimler ayarı kullanarak doğrusal hareket parametreleri> 0,5 mm ve global sinyal z> 3 değer eşiği olarak belirlenmiştir. Bu değerler gürültü temizleme aşamasında (denoising procedure) ilk seviye kovariyant (first-level covariates) analizine eklenecektir. Scrubbing işleminden sonra fonksiyonel ve anatomik görüntüler kaydedilecek ve düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntüler ve yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerin düzlemine hizalanmış ve normalizasyon adımına hazır hale getirilecektir. Doku olasılık haritaları kullanılarak normalleştirilmiş anatomik görüntüler gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı olarak gösterilecektir. Altı hareket parametresi ve birinci dereceden türevleri, beyaz cevherden toplanan sinyaller, anatomik bileşene dayalı gürültü düzeltme işlemi (aCompCor)

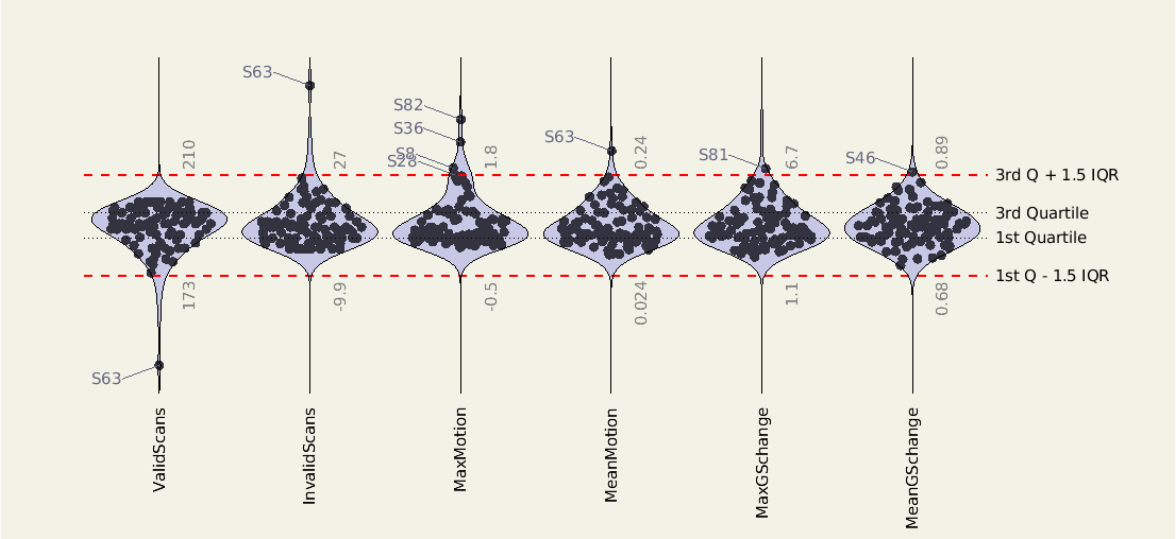
olarak beyin omurilik sıvısı ve istirahat durumundan kaynaklanan faktörler daha sonra regrese edilecektir (Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007). Freesurfer yazılım programında thalamus segmentasyonu yoluyla elde edilecek sekiz pulvinar alt çekirdeği (her iki hemisferdeki PuA-PuM-PuI-PuL) tohum olarak belirlenecek ve CONN yazılım programında tohum-voksel analizi olarak eklenecektir. İlk seviye analizde, tohumların ortalama zaman serileri hesaplanacak ve beyin voksellerinden alınan zaman serileriyle eşleştirilip korelasyon katsayıları hesaplanacaktır. İstatistiksel analiz için, bu korelasyon katsayıları daha sonra Fisher dönüşümü kullanılarak z-dönüşümüne tabi tutulacaktır. Tüm ROI z değerleri, ikinci seviyede ANOVA kullanılarak, voksel seviyesinde punc <0.001 ve küme seviyesinde FWE ayarlı pFWE <0.05 ile iki grup arasında karşılaştırılacaktır. Bonferroni düzeltmeli sonuçlar, çoklu karşılaştırmalar için p değerleri düzeltildikten sonra (pFWE-BC <0,00625) verilecektir.

3.5. Analizlerin Kalite Kontrol Yapılması

Tüm katılımcıların MR görüntülerinin yeterli kalite de olup olmadığı iki araştırmacı tarafından kontrol edildi ve tüm katılımcıların anatomik ve fonksiyonel MR görüntüleri pre-processing için yeterli kalitede olduğuna karar vermiştir. Bununla beraber pre-processing aşaması tamamlandıktan sonra yine kontrol edilmiştir. Bu aşamada T1 ağırlıklı anatomik görüntülerin segmentasyonunda, gri madde segmentasyonu, beyaz madde segmentasyonu ve beyin-omurilik (cerebrospinal) sıvısı segmentasyonu parametreleri kontrol edilmiştir. Bu aşamada, fonksiyonel görüntülerin de geçerli, geçersiz scan sayısı, maksimum ve ortalama hareket sayısı, maksimum sinyal ve ortalama sinyal değişikliğine bakıldı. (Şekil 3.1-2.2).



Şekil 3.1: Gri, beyaz madde ve serebrospinal sıvı segmentasyonlarının bireysel olarak kalitesini gösteren görsel.



Şekil 3.2. Geçerli scan, invalid scan, maximum hareket ve ortalama hareket.

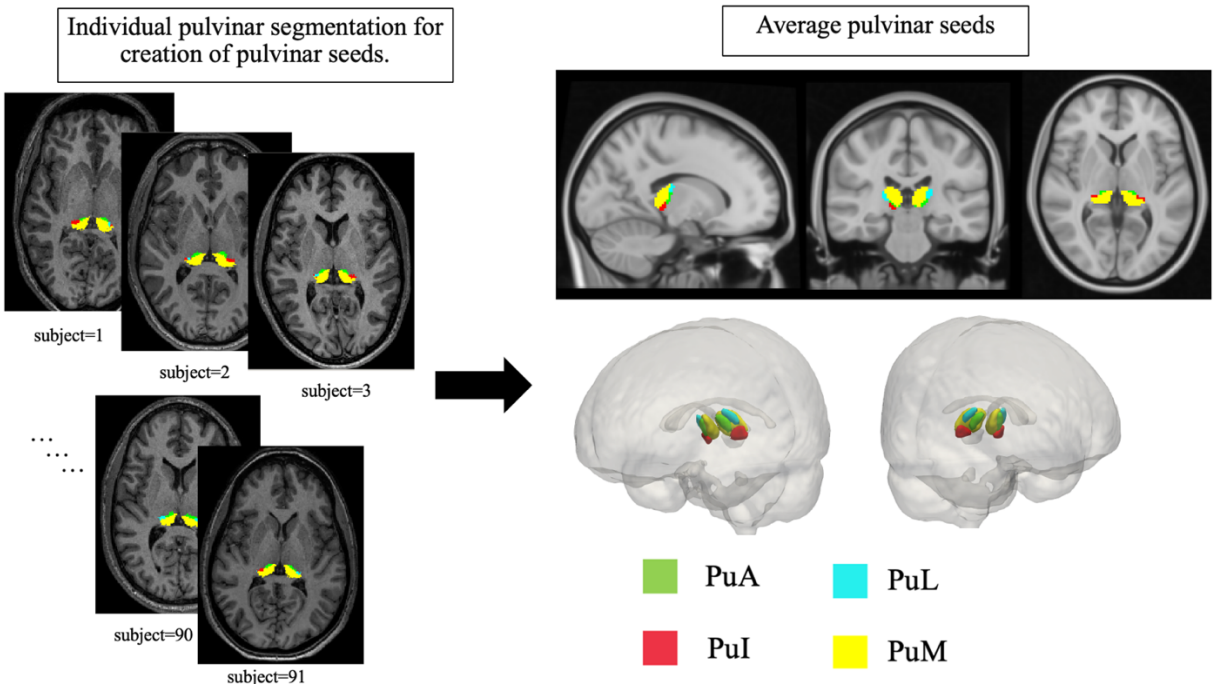
3.6. Gri Madde Hacim Analizi

VBM analizi, recon-all pipeline'nı kullanarak FreeSurfer programında gerçekleştirildi. FreeSurfer recon-all pipeline, segmentasyon için aşağıdaki adımlarla gerçekleştirildi: kafa derisinin çıkarılması ve beyin çıkarımı, hareket, baş şekli ve pozisyon düzeltmeleri, Talairach dönüşümleri, yoğunluk normalizasyonu, subkortikal beyaz cevher ve gri cevherin segmentasyonu, pürüzsüzlendirme, topoloji düzeltme ve yüzey deformasyonu ve MNI 2 mm standart beyin şablonunun kortikal ve subkortikal parselasyonu. T1 ağırlıklı görüntüler daha sonra recon-all ile segmente edildi ve pulvinar çekirdeklerinin hacim değerini elde edebilmek için thalamus parselizasyonu yapıldı. Bu

işlem için Iglesias ve ark. tarafından geliştirilen histolojik görüntülerin MRG görüntüler ile örtüşmesini baz alan bir algoritma kullanıldı (Iglesias ark., 2018). Thalamus segmentasyonu sonrasında görsel bir inceleme manuel olarak gerçekleştirildi. Son olarak, tüm katılımcıların PuA, PuI, PuL ve PuM hacim değerleri, iki grup arasında hacim değişikliklerini karşılaştırmak için elde edildi.

3.7. Ortak Pulvinar Alt-Çekirdekleri Eldesi

Her bir hemisfer için kişilerin özgün pulvinar alt çekirdekleri (PuA, PuI, PuL ve PuM), T1-ağırlıklı anatomik görüntüler kullanılarak Freesurfer 7.1.1'in otomatik 'recon-all' ve 'thalamic segmentation' modülleri kullanılarak çıkarıldı. Pulvinar alt çekirdeklerinin çıktıları görsel olarak incelendi. Daha sonra tüm konuların pulvinar alt çekirdekleri seçildi ve CONN analizi için daha uyumlu olan Nifti (.nii/.nii.gz) formatına dönüştürüldü. Ardından, normalizasyon, grup ortalamalarının hesaplanması için Imcalc'in SPM12'de kullanılması ve FSL ile 0.2 eşikleme gibi adımları içeren bir MATLAB script'i kullanıldı. Bu süreç, tüm konuların pulvinar alt çekirdeklerinin segmentasyonuna dayalı ortalama tohumlar oluşturmayı amaçladı. Sonuç olarak, ortalama PuA, PuI, PuL ve PuM alt çekirdeleri, tüm kişilerin Freesurfer talamik segmentasyonu kullanılarak tohumlar olarak seçildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Ortak pulvinar tohumların eldesini gösteren görsel.

3.8. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler yaş, cinsiyet, OKB hastalarının klinik puanları, hastalığın başlangıç yaşı ve süresini içeren verileri JAMOVI (v2.3.28.0.) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler, her biri için yaş, cinsiyet ve TIV'nin kovaryatları olarak grup ile ayrı ANCOVA'lar kullanılarak karşılaştırıldı. Elde edilen p-değerleri, sekiz alt-çekirdek için Bonferroni düzeltilmiş olup, düzeltilmiş anlamlılık eşiği $p<0.00625$ olarak kabul edildi. Son olarak, önemli grup farklılıkları gösteren kümelerden gelen işlevsel bağlantı değerleri, önemli grup farklılıkları gösteren alt-çekirdeklerin hacimleri ve hastanın Y-BOCS puanları (TIV, yaş ve cinsiyet kontrol edilerek) korele edildi ve OKB grubunda klinik semptomların şiddeti ile bağlantı sapmaları arasındaki potansiyel ilişkileri değerlendirmek için kullanıldı. Diğer taraftan, önemli fonksiyonel bağlantı farklarını gösteren kümelerin bağlantı değerleri ile önemli gri madde hacmi farkları gösteren tohumların gri madde değerleri arasında başka bir korelasyon analizi gerçekleştirildi. Korelasyonlar, TIV, yaş ve cinsiyet tarafından düzeltilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcılar

Çalışmaya katılan 20 erkek, 31 kadın toplam 51 OKB'li birey katılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise bu sayı 19 erkek, 22 kadın olmak üzere toplam 41 kişidir. Çalışmada yer alan OKB'li bireylerin yaş ortalaması 32,90 ± 11.6 iken sağlıklı bireylerin ortalama yaşı 34,17± 10.6'dir (Tablo 4.1). Denoising aşaması sonrasında yapılan kalite kontrolde bir katılımcının geçerli scan, geçersiz scan sayısı, maksimum hareket ve ortalama hareket parametlerinde yetersiz kalite gösterilmesi nedeniyle, OKB grubunda yer alan bu katılımcı çalışmadan çıkarılmıştır (katılımcı numarası=63) (Şekil 3.2-3.3). Bu bağlamda çalışma toplam 41 kontrol ve 50 OKB'li bireyin dahil olmasıyla devam etmiştir. Katılımcılar yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (yaş p=0.592 ve cinsiyet p=0.548). Bununla beraber, bazı katılımcılarda OKB'lerine ek olarak farklı psikiyatrik komorbidite rahatsızlıkları bulunmaktadır. Bu bağlamda depresyon (4 katılımcıda), anksiyete (3 katılımcıda), sosyal fobi (2 katılımcıda), sedef artriti (1 katılımcıda), post-travmatik stres rahatsızlığı (1 katılımcıda), Hashimoto thyroiditi (1 katılımcıda) kişilik bozukluğu (1 katılımcıda), dikkat bozukluğu ve hiperaktivite rahatsızlığı (1 katılımcıda) bulunmaktadır. Kişilerin komorbiteleri, analizler ve sonuçları yorumlama sırasında istatistiksel olarak gerek "Conn toolbox" yazılım programının kendisinde gerekse de uyguladığımız istatistiksel metotlarda kovarsan olarak eklenmiştir ve gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Fakat buna rağmen çalışmanın sonucunda limitasyon olarak eklenmiştir. OKB grubunda 35 katılımcı en az bir ilaç tedavisi almaktadır ve OKB grubundaki kişilerin ortalama hastalık süreçleri 16.9 ± 12.2 idir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik bilgileri

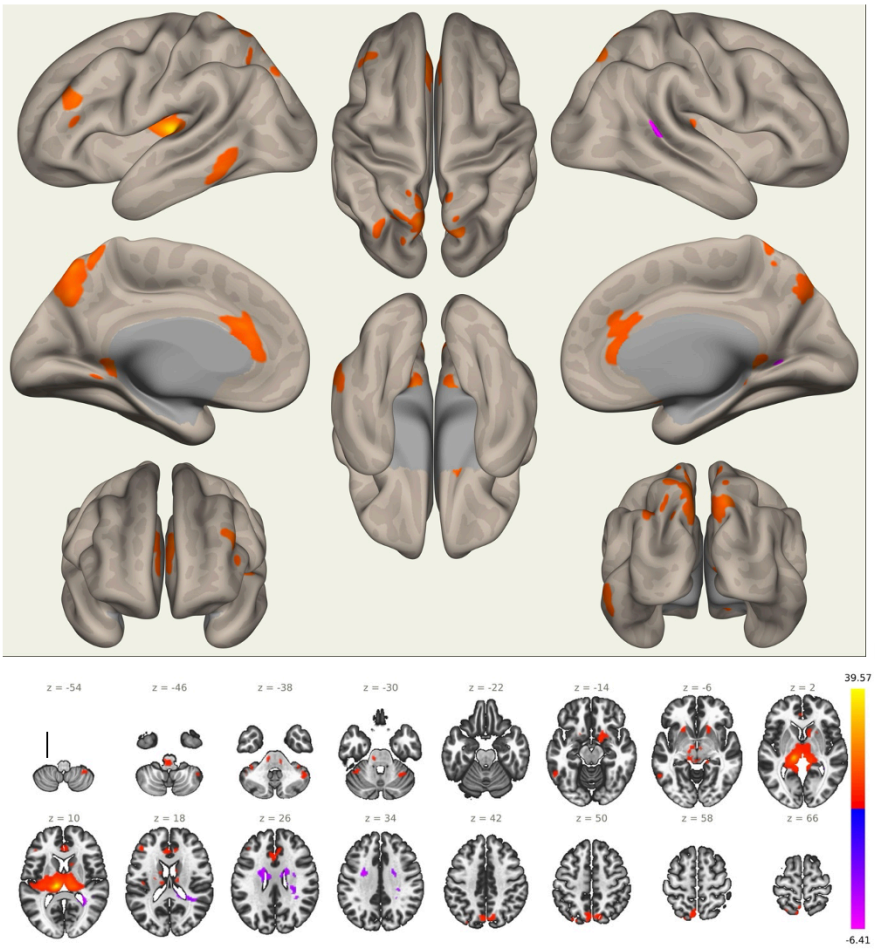
	Sağlıklı Kontrol	OKB	*p value*
Yaş	34.2 ± 10.6	32.90 ± 11.6	0.592
Cinsiyet (E/K)	19/22	20/30	0.548
İlaç tedavisi, (evet/hayır)	*N/A*	35/15	*N/A*
Toplam Y-BOSCS	*N/A*	20.9 ± 6.02 (8-33)	*N/A*
Obsesyonlar	*N/A*	10.6 ± 3.25 (0-16)	*N/A*
Kompülsiyon	*N/A*	10.3 ± 3.89 (0-18)	*N/A*
Hastalık başlangıç yaşı	*N/A*	17.5 ± 9.02 (5-57)	*N/A*
Hastalığın süresi	*N/A*	16.9 ± 12.2 (1-53)	*N/A*

4.2. Gruplar İçinde Fonksiyonel Analiz Sonuçları

Pulvinar alt çekirdeklerinin hem sağlıklı kontrol hem de OKB grubunda hem kortikal hem de subkortikal yapılarla bağlantılığı olduğu gözlendi. Bununla beraber, her iki grupta da bilateral PuM'nin diğer çekirdeklere oranla daha fazla bağlantılı olduğu yine saptanmıştır (Şekil 4.8-3.16 ve Tablo 4.5-3.9). Ayrıca tüm alt çekirdeklerin her iki grupta da thalamus ile yüksek bağlantıları olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda pulvinar alt çekirdeğinin fonksiyonel bağlantıları gruplar arasında şu şekildedir.

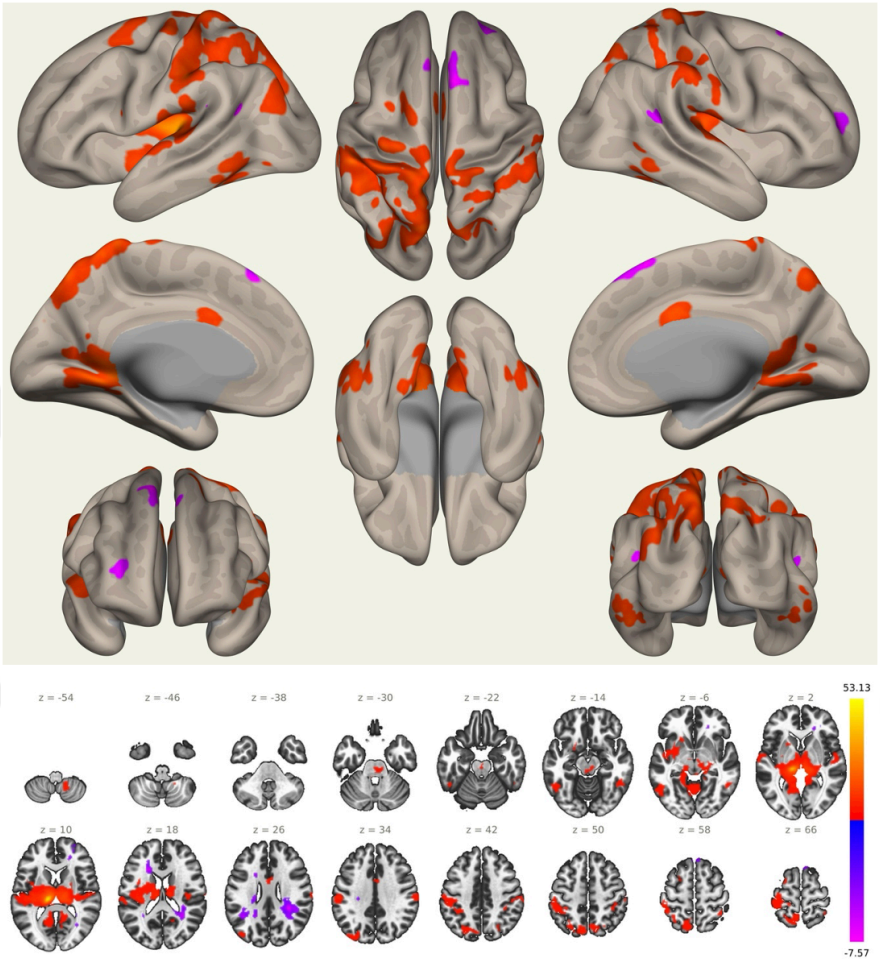
Her iki gruptaki pulvinar alt çekirdeklerinin detaylı fonksiyonel bağlantıları Tablo 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9'da ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.5, 4.6 'da detaylı olarak gösterilmiştir.

Sol PuA kontrol grubunda sol frontal, sol parietal lob, sol temporal lob, sol oksipital lob, lob ve cingulate korteks ve insular korteks de dahil kortikal bölgelerle, bilateral thalamus, bilateral putamen, sol hippocampus ve sağ caudate çekirdek dahil subkortikal yapılarla ve sağ cerebellum ve beyin sapı ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.1- Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Sol PuA'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuA'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuA'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sol PuA benzer şekilde sol PuA OKB grubunda bilateral frontal lob, bilateral temporal lob, bilateral oksipital lob, bilateral parietal lob ve cingulate korteks ile insular korteks de dahil kortikal yapılarla, subkortikal olarak bilateral thalamus ve putamen, bununla beraber bilateral cerebellum ve beyin sapı ile fonksiyonel olarak bağlantılıydı (Şekil 4.2- Tablo 4.2).



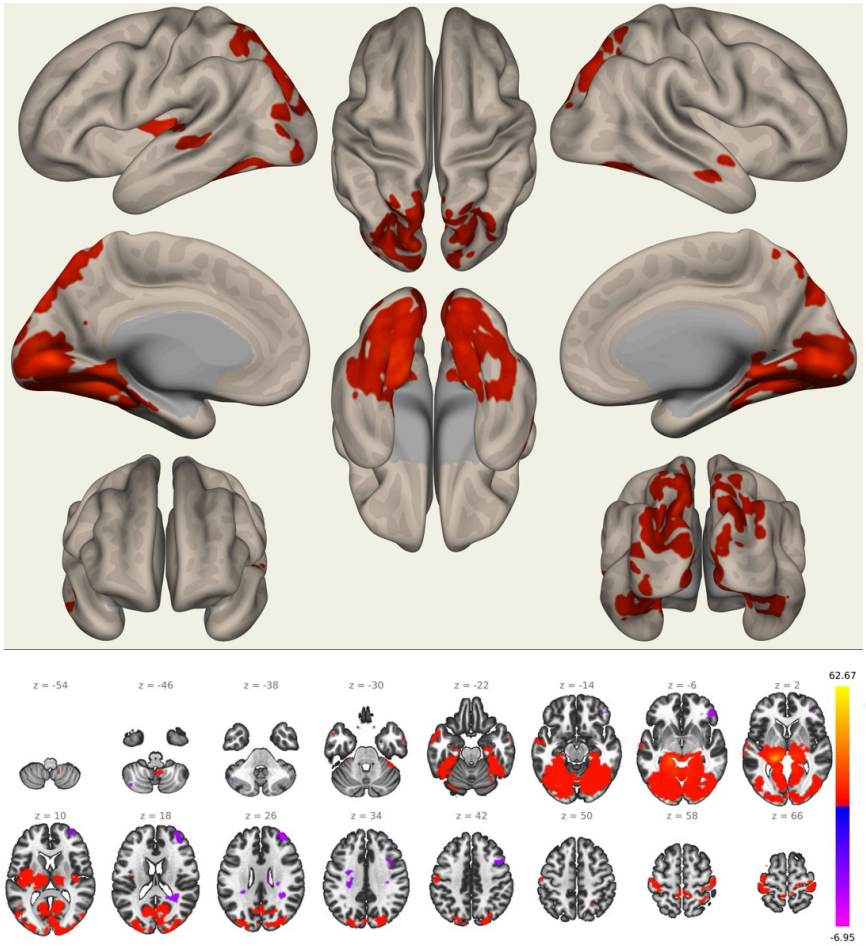
Şekil 4.2. Sol PuA'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuA'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuA'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.2. Sol- PuA'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-p-FWE**	**t-Max**	**BÖLGE**	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-p-FWE**	**t-Max**
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sol-PuA									
B-thalamus, L-Heschl's Gyrus Brainstem, L-Insular korteks PCC, R-Caudate, L- Putamen L-Hippocampus, L-COC	-12 -22 10	2916	0.00000	16.64	B-PostCG, B-Thalamus L-LOC, Precuneus B-SPL, B-LOC, B-insular korteks, B-lingual gyrus, L-Putamen B-PreCG, B-SMG, PCC, L-POC, R-COC, R-Insular Korteks	-12 -26 06	10228	0.000000	18.46
Precuneus, B-LOC	-06 -72 42	691	0.000000	6.66	L-ITG, L-MTG L-LOC	-48 -52 -16	407	0.000002	6.21
ACC	-04 32 16	355	0.000000	6.31	R-frontal pole	24 50 06	103	0.000059	-7.47
R-Cerebellum	40 -52 -50	267	0.000004	8.87	R-ITG	52 -50 -08	194	0.000260	5.39
R-Putamen	16 04 -14	86	0.000026	7.91	R-SFG	08 28 64	109	0.000380	-5.61
Brainstem	-10 -26 -34	211	0.000144	8.33	L-SFG	-22 -02 72	243	0.000392	6.51
L-MTG	-58 -54 -10	74	0.005765	5.30	Brainstem	04 -30 -26	241	0.000963	6.77
L-MFG	-44 34 22	63	0.008011	6.13	B-Cerebellum	16 -54 -56	143	0.001484	6.92
L-LOC	-26 -76 48	116	0.008400	5.24	L-SMA, PCC	-02 -08 50	113	0.001791	5.51
L-cerebellum	-36 -48 -28	57	0.018286	6.16	ACC	06 04 32	139	0.029379	5.65

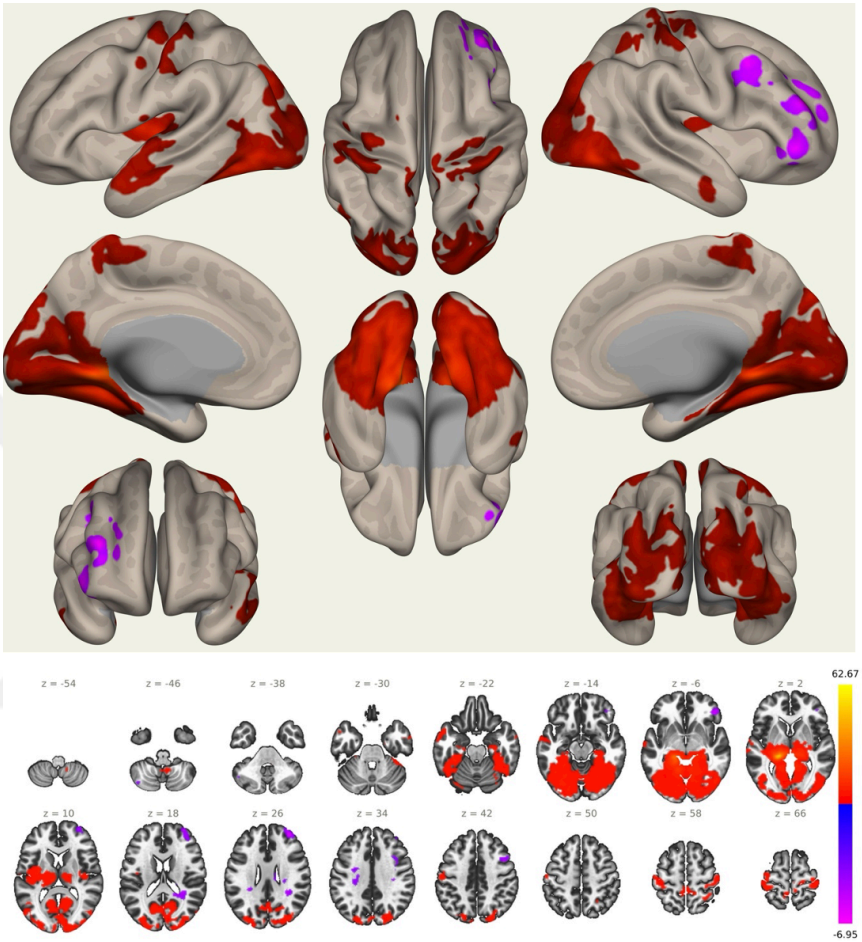
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, ITG-inferior temporal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MFG-medial frontal gyrus, MTG-medial temporal gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, POC-parietal operculum korteks, PostCG-postcentral gyrus, SFG-superior frontal gyrus, SMA-supplementary motor area, SMG-supramarginal gyrus, SPL-superior parietal lobule.

Sol PuI kontrol grubunda bilateral oksipital lob, bilateral temporal lob,sol parietal lob, insular korteks, cingulate korteks gibi yapılarla kortikal olarak; bilateral thalamus, bilateral hippocampus ve sol putamen ile subkortikal olarak ve ayrıca sağ cerebellum ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.3- Tablo 4.3).



Şekil 4.3. Sol PuI'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuI'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuI'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sol PuI OKB grubunda bilateral oksipital lob, bilateral temporal lob, bilateral frontal lob, bilateral parietal lob, sağ insular korteks gibi kortikal yapılarla; bilateral thalamus, sol hippocampus ve sağ putamen gibi subkortikal yapılarla; sol cerebellum ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.4- Tablo 4.3).



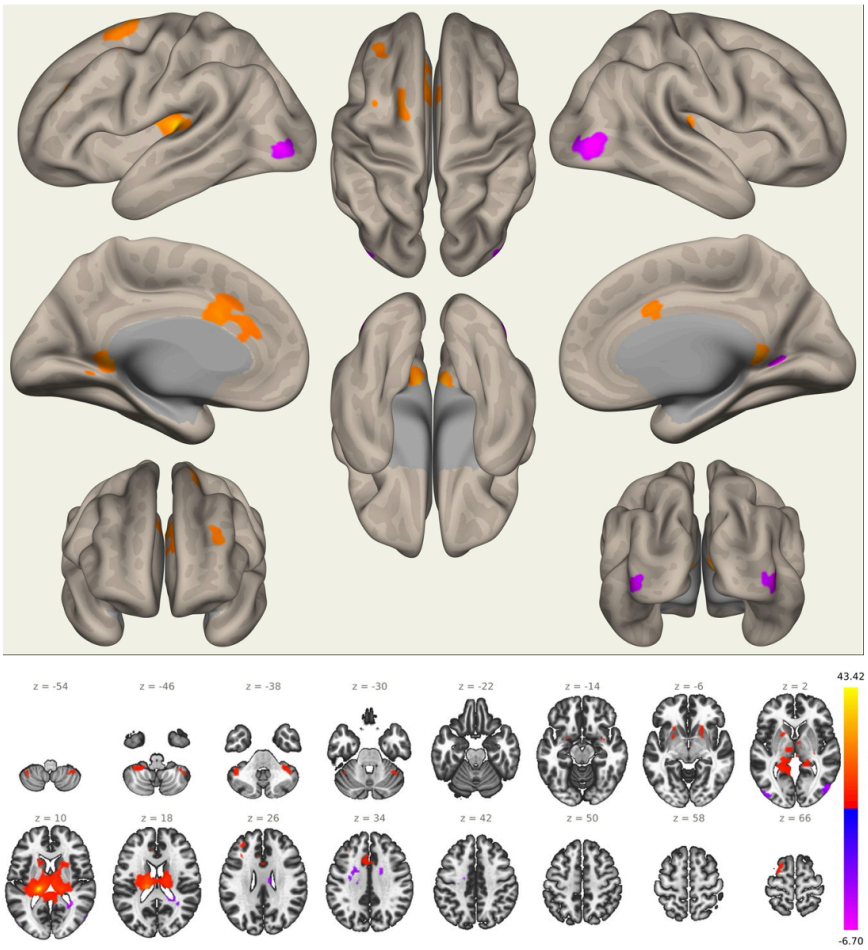
Şekil 4.4. Sol PuI'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuI'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuI'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.3. Sol- PuI'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-p FWE**	**t-Max**	**BÖLGE**	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-p FWE**	**t-Max**
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sol-PuI									
B-LOC, L-Lingual Gyrus, B-Thalamus B- OFC B-ICC, Precuneus, B-Occipital pole, B-TOFusC B-Hippocampus B-ITG, R-cerebellum Brainstem, L-Insular Korteks B-PHG, L-SPL, L-Putamen B-Cuneal Korteks	-20 -32 00	12314	0.000000	13.32	B-Lingual gyrus B-LOC, B-OFC B-Occipital Pole B-TOFusC, B-COC B-Thalamus, B-STG L-Temporal pole, L-Hippocampus B-Cuneal Korteks B-ITG, B-TFC, B-PHG, B-MTG, Precuneus, R-Insular Korteks, B-SCC, R-Putamen	-20 -32 -02	25844	0.000000	12.91
R-MTG	68 -12 -24	86	0.004760	5.63	B-PostCG, B-PreCG, Precuneus,	-04 -42 62	1976	0.000000	5.77
ACC	-04 10 40	69	0.045566	-4.83	R-Frontal Pole, R- MFG	34 50 24	1282	0.000000	-9.69
					L-MFG	-28 -36 26	133	0.000000	-10.28
					L-Cerebellum	-40 -72 -44	225	0.000323	-5.70
					R-SPL	26 -50 54	240	0.008188	5.30

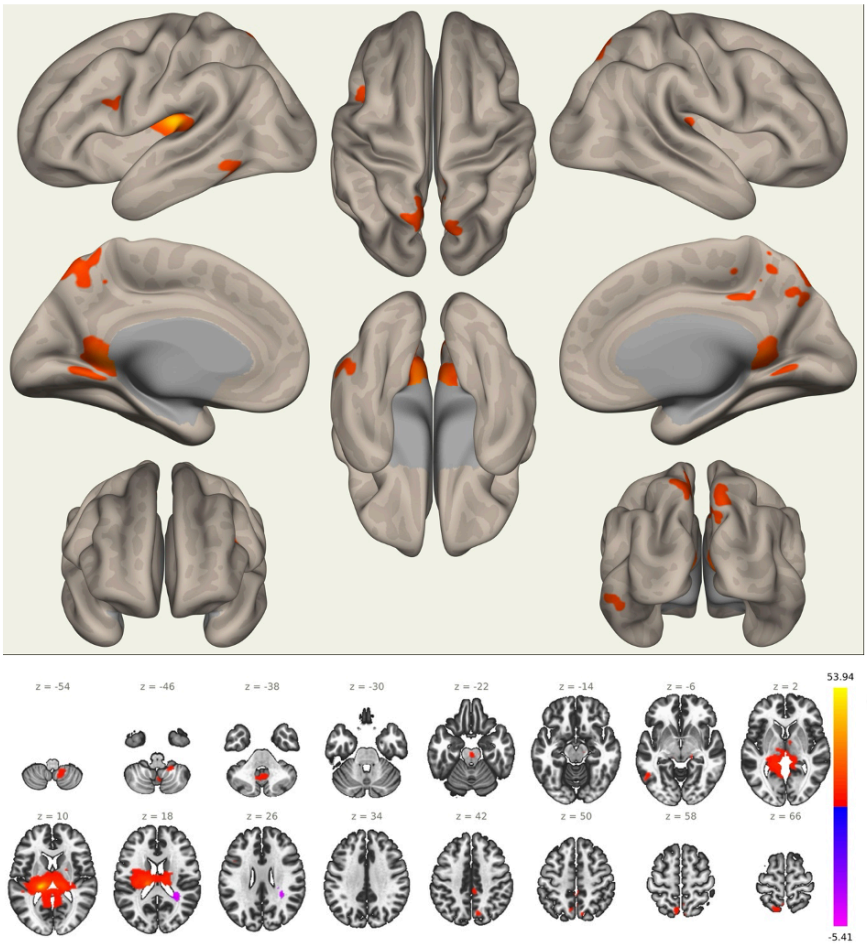
L:sol R: Sağ B: Bilateral ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, ICC-intracalcarine korteks, ITG-Inferior temporal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MFG-medial frontal gyrus, MTG-medial temporal gyrus, OFC- occipital fusiform gyrus, PostCG- postcentral gyrus, PreCG- precentral gyrus, PHG-Parahippocampal Gyrus , SCC-supra calcarine korteks, SPL-superior parietal lobule, STG-superior temporal gyrus TOFusC- temporal occipital fusiform korteks, TFC- temporal fusiform gyrus.

Sol PuL kontrol grubunda cingulate korteks, insular korteks, sağ frontal lob, sağ oksipital lob gibi kortikal yapılarla, bilateral thalamus, bilateral caudate ve sol putamen gibi subkortikal yapılarla ve cerebellum ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.5- Tablo 4.4).



Şekil 4.5. Sol PuL'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuL'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuL'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sol PuL OKB grubunda parietal lob, cingulate korteks, sol insular korteks, sol oksipital lob, sol temporal lob gibi kortikal yapılarla; bilateral thalamus, sol hippocampus gibi subkortikal yapılarla ve cerebellum ile fonksiyonel olarak bağlantılıydı (Şekil 4.6- Tablo 4.4).



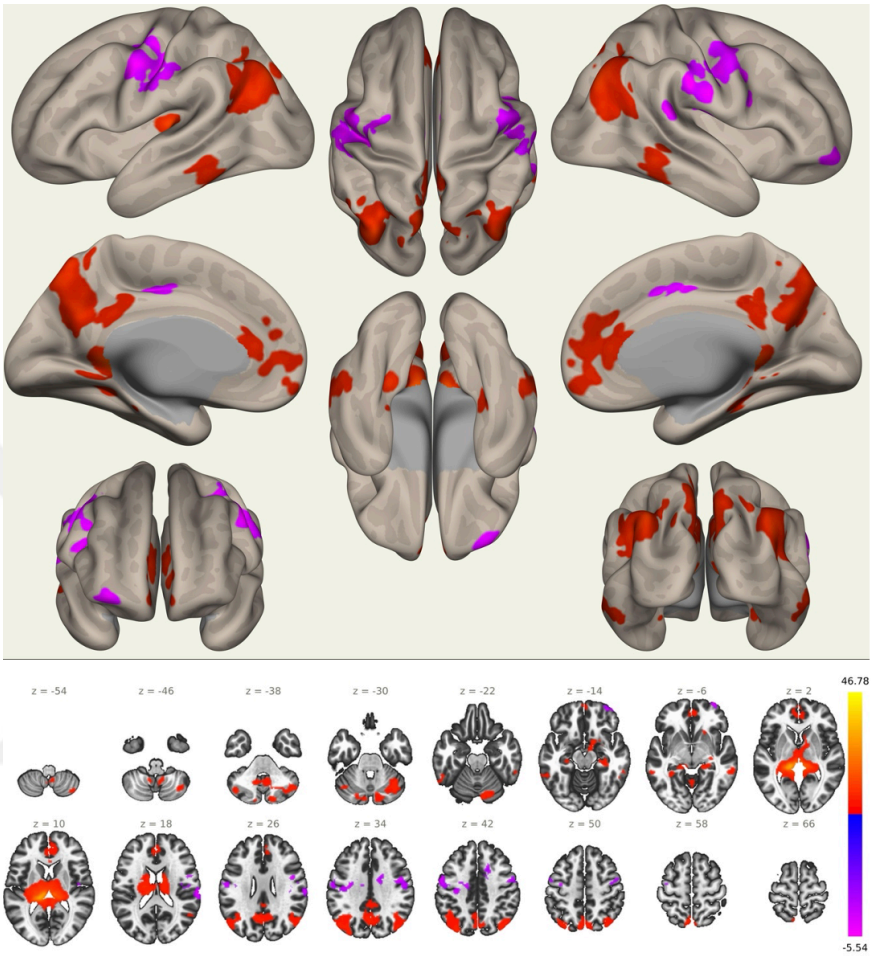
Şekil 4.6. Sol PuL'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuL'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuL'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.4. Sol- PuL'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**	**BÖLGE**	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sol-PuL									
B-Thalamus, PCC, B-Caudate, L-Putamen, L-Insular korteks	-16 -24 14	3205	0.000000		B-Thalamus, Precuneus, PCC, L-Insular Korteks, L-COC, Brainstem L-Lingual gyrus L-Hippocampus L-Heschl's Gyrus	-18 -26 12	2993	0.000000	18.78
R-cerebellum	38 -50 -50	192	0.000005		Precuneus, L-LOC	-16 -62 68	285	0.000013	6.12
L-SFG	-20 06 72	157	0.000221		L-Cerebellum	02 -58 -36	90	0.000107	6.65
R-LOC	50 -80 06	190	0.000259		R-Cerebellum	10 -58-54	108	0.000279	7.20
L-Cerebellum	-34 -42 -48	103	0.001387						

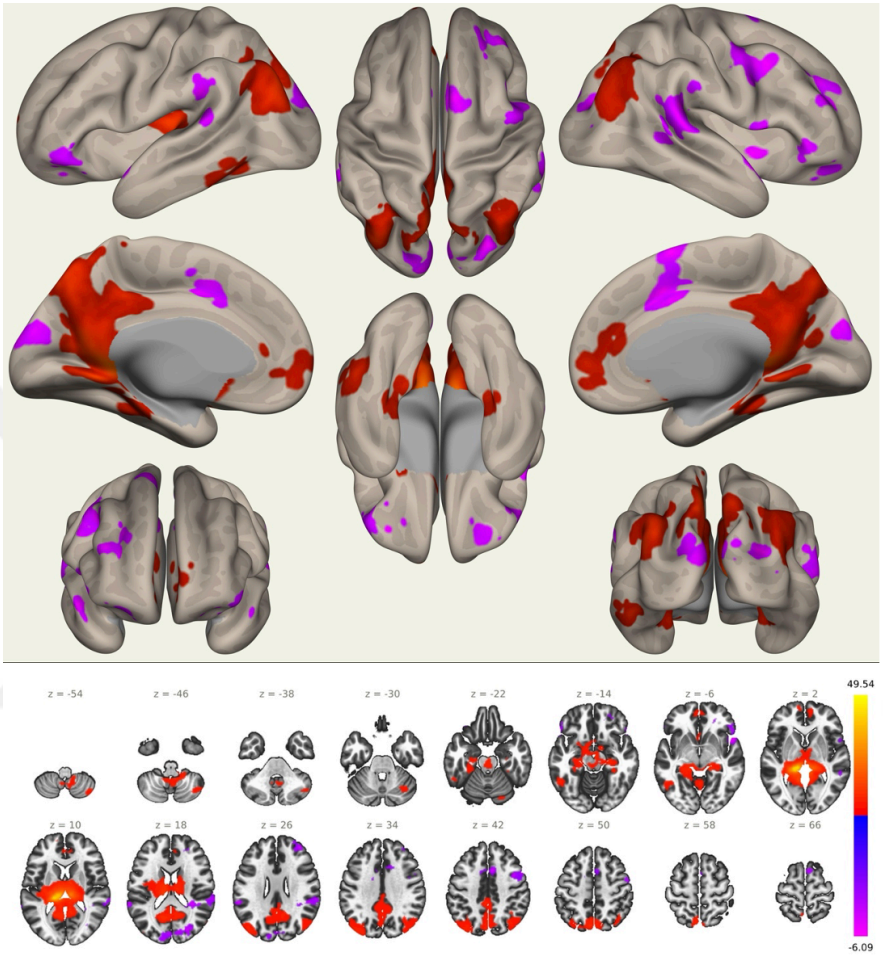
L:sol R: Sağ B: Bilateral, COC-centeral opercular korteks, LOC-lateral occipital korteks, PCC-posterior cingulate korteks, SFG-superior frontal gyrus,

Sol PuM sağlık kişilerde oksipital lob, temporal lob, parietal lob, cingulate korteks, frontal lob ve sol insular korteks gibi kortikal yapılarla, bilateral thalamus, bilateral putamen, bilateral hippocampus gibi yapılarla subkortikal olarak ve bilateral cerebellum ile bağlantılıydı (Şekil 4.7- Tablo 4.5).



Şekil 4.7. Sol PuM'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuM'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuM'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sol PuM OKB grubunda ise parietal lob, oksipital lob, cingulate korteks ve insular korteks yapılarıyla kortikal olarak, bilateral thalamus, bilateral hippocampus, sol putamen gibi yapılarla subkortikal olarak ve bilateral cerebellum ile bağlantılıdır (Şekil 4.8- Tablo 4.5).



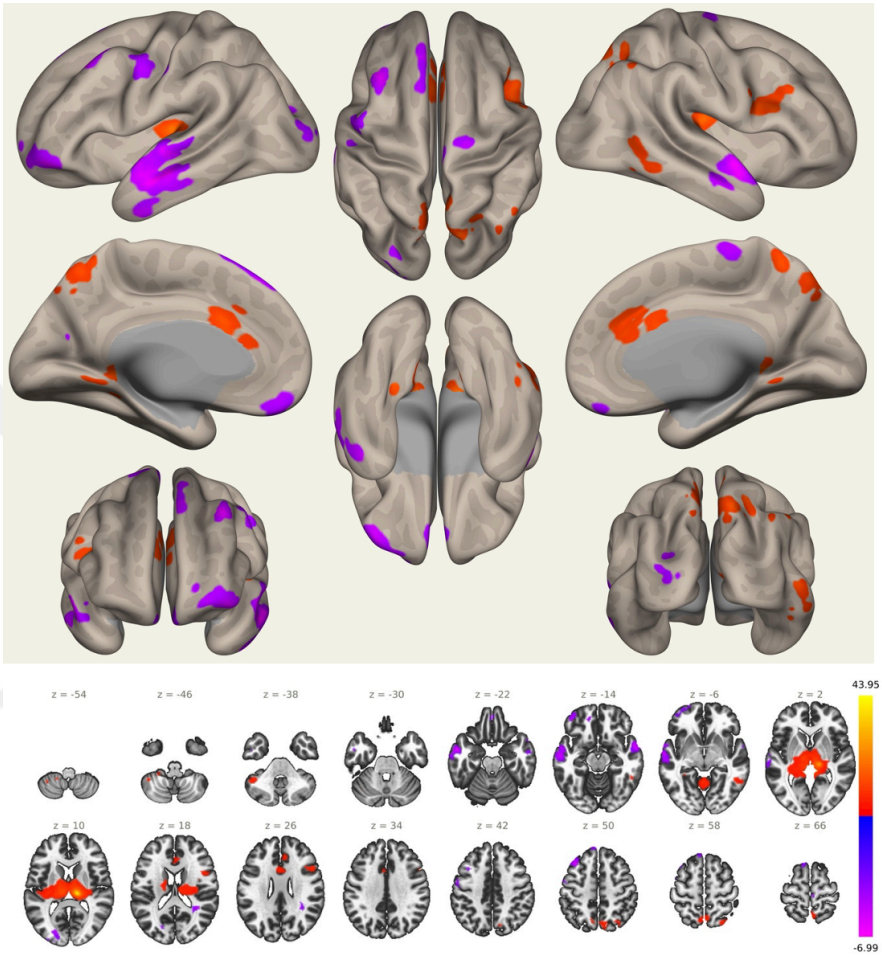
Şekil 4.8. Sol PuM'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sol PuM'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sol PuM'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.5. Sol- PuM'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max	BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sol-PuM									
B-Thalamus, R-Caudate, B-Hippocampus, PCC, Brainstem, R-PHG, L-Lingual gyrus, B-Putamen, L-Cerebellum, L-Insular Korteks	-14 -32 06	4041	0.000000	20.78	Precuneus B-LOC, PCC, B-Thalamus, Brainstem, B-Hippocampus, B-PHG, B-Lingual Gyrus, B-Caudate L-Insular korteks, B- TOFusC, L-Cerebellum, L-Putamen, R-Angular gyrus, Subcallosal korteks, L-COC L-Heschl's gyrus	-18 -32 04	13505	0.000000	28.01
Precuneus, PCC, B-LOC	-06 -76 48	2449	0.000000	7.69	R-PreCG, R-SFG, B-Paracingulate gyrus R-MFG, PCC, R-SMA	08 14 40	1199	0.000000	-6.37
R-cerebellum	38 -66 -34	2427	0.000000	8.49	R-SMG, R-POC, R-MTG, R-Planum Temporale	32 -38 20	511	0.000000	-7.68
L-LOC, L-Angular	-30 -78 44	1819	0.000000	6.90	R-Occipital Pole, R-LOC, B-Cuneal,	10 -82 22	548	0.000000	-5.42
L-PreCG, L-PostCG, R-COC, R-POC, SMG	46 -02 34	2073	0.000000	-7.11	B-Cerebellum, Brainstem	18 -44 -46	723	0.000000	8.37
R-LOC, R-Angular Gyrus	38 -74 40	1533	0.000000	6.34	B-Paracingulate, ACC, B-Frontal Pole, FMC,	08 56 02	731	0.000000	5.66
PCC, B-Paracingulate, FMC, B-Frontal Pole,	-04 40 14	1466	0.000000	6.19	R-Temporal Pole, R-FOC	52 12 -06	221	0.000006	-5.46
L-ITG, L-MTG	-60 -56 -20	392	0.000012	5.56	L-ITG	-50 -56 -10	368	0.000022	6.01
ACC	14 -02 38	63	0.000014	-7.14	POC, L-SMG	-58 -36 26	198	0.003049	-5.61
R-ITG	60 -40 -08	100	0.000581	5.96					
L-cerebellum	-08 -82 -30	258	0.001310	4.95					
R-Frontal Pole	34, 62 -06	233	0.002883	-5.62					

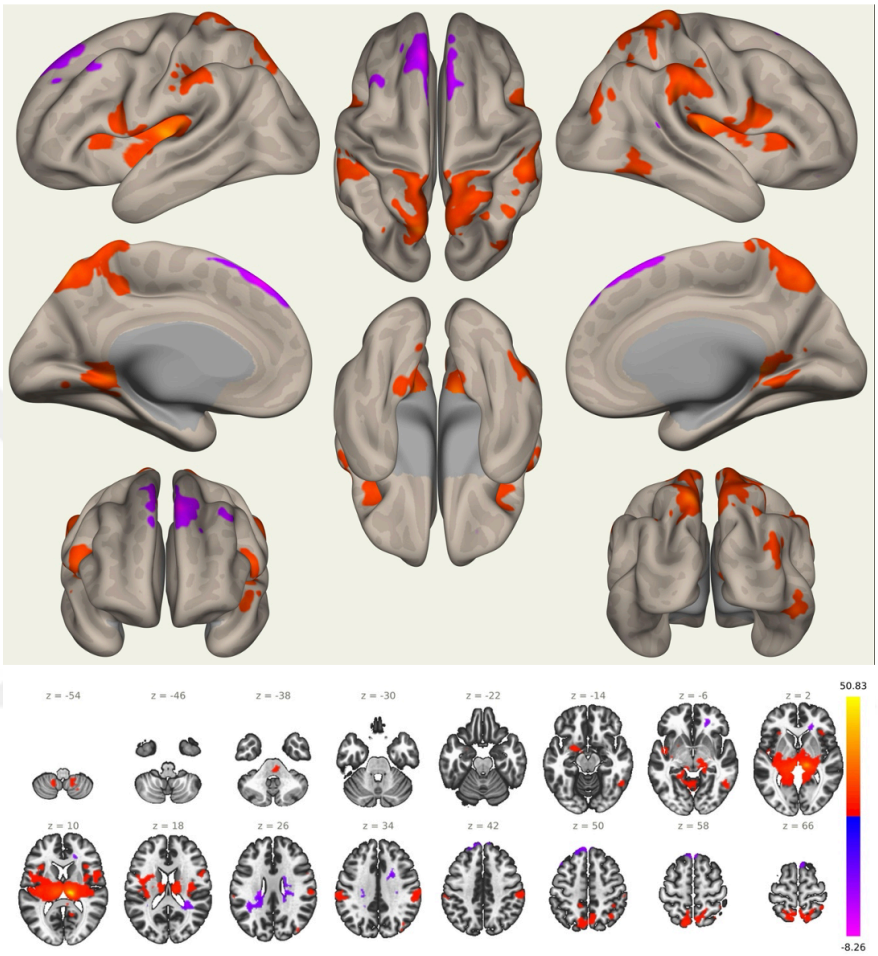
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, FMC-frontal medial korteks, FOC-frontal opercular korteks, ITG-inferior temporal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MTG-medial temporal gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, PHG-parahippocampal gyrus, POC-parietal operculum korteks, PostCG-postcentral gyrus, PreCG- precentral gyrus, SFG-superior frontal gyrus, SMG-supramarginal gyrus, TOFusC- temporal Occipital fusiform korteks.

Sağ-PuA kontrol grubunda bilateral frontal lob, sol temporal lob, sağ oksipital lob, bilateral insular korteks, cingulate korteks de dahil kortikal alanlarla bağlantılıyken, subkortikal olarak bilateral thalamus, sol hippocampus ve sol putamen, bununla beraber cerebellum ile fonksiyonel olarak bağlantılıydı (Şekil 4.9- Tablo 4.6).



Şekil 4.9. Sağ PuA'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuA'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuA'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sağ-PuA Benzer şekilde OKB grubunda da sağ PuA bilateral insular korteks, bilateral oksipital korteks, temporal lob, bilateral oksipital lob, bilateral frontal lob, bilateral parietal lob, subkortikal olarak bilateral putamen, bilateral hippocampus, ve sol amygdalayla ve sağ cerebellum ile olan bağlantıları da bulunmaktadır (Şekil 4.10- Tablo 4.6).



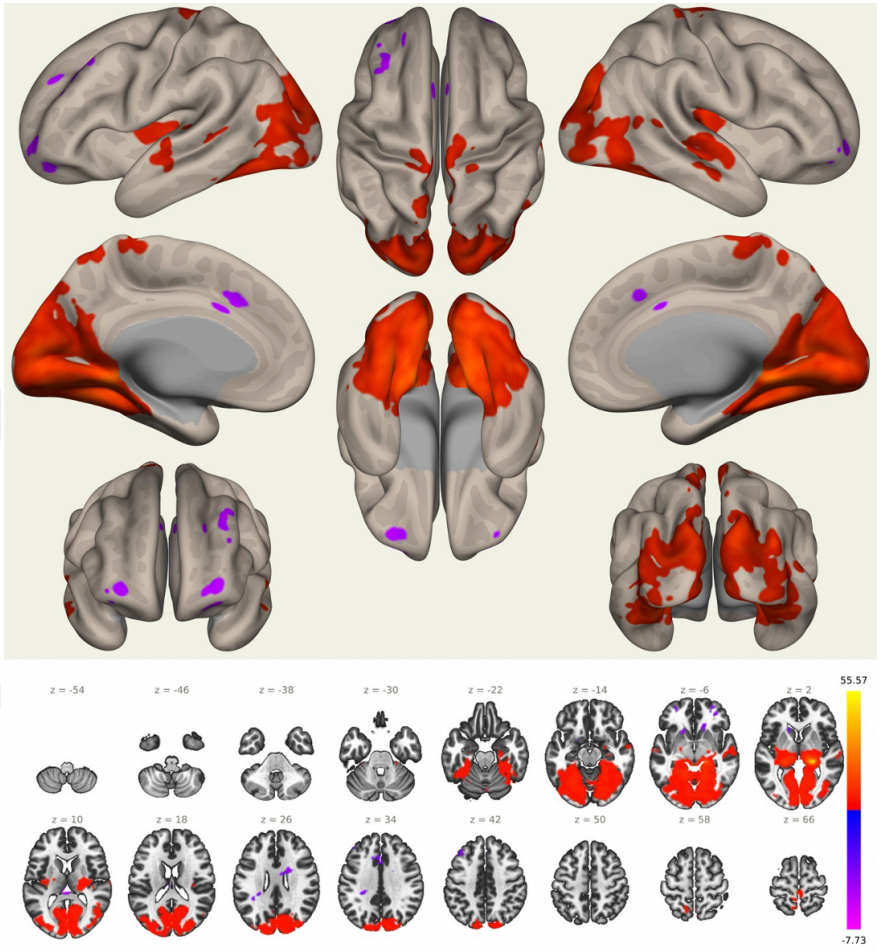
Şekil 4.10. Sağ PuA'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuA'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuA'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.6. Sağ- PuA'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**	**BÖLGE**	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sağ-PuA									
B-Thalamus, PCC, L- hippocampus, B-Insular korteks, L-putamen, brainstem Cerebellum,	14 -24 06	3278	0.000000	18.25	B-Thalamus, B- Insular korteks, B- COC, B-Putamen, L-SMG, B-Lingual gyrus, PCC B-Heschl's gyrus B-PreCG, R-IFG, B-FOC, B-hippocampus, Precuneus, Brainstem, B-PostCG, - L-IFG	12 -22 08	6699	0.000000	16.55
L-MTG, L-STG	-54 -02 -20	542	0.000000	-7.73	Precuneus, B-SPL, B-LOC, B-PostCG,	-10 -70 56	3114	0.000000	9.31
Precuneus, R-LOC	10 -70 48	461	0.000000	7.73	L-Frontal Pole, B-SFG	-04 44 54	281	0.000000	-8.35
R-STG, R-Temporal Pole R-MTG	60 02 -12	416	0.000001	-6.67	B- SMG- B-PostCG	58 -22 30	657	0.000000	7.67
R-IFG	50 18 28	145	0.000029	-6.87	B-ITG,	52 -58 -08	283	0.000284	5.41
L-MFG	-36 24 50	208	0.000070	-6.44	L-Amygdala	-22 02 -12	73	0.003343	6.96
L-Frontal pole	-40 46 -12	246	0.000086	-6.00	R-LOC	40 -76 22	189	0.003955	4.79
R-LOC	30 -68 60	219	0.000127	6.13	R-Cerebellum	14 -48 -54	184	0.004378	6.12
ACC, R-Paracingulate	08 36 22	185	0.000848	5.60					
B-PreCG	-10 -22 70	148	0.001304	-5.45					
R-MTG, R-ITG	50 -50 -04	112	0.002286	5.09					
FMC	-16 44 -14	86	0.010467	-5.68					

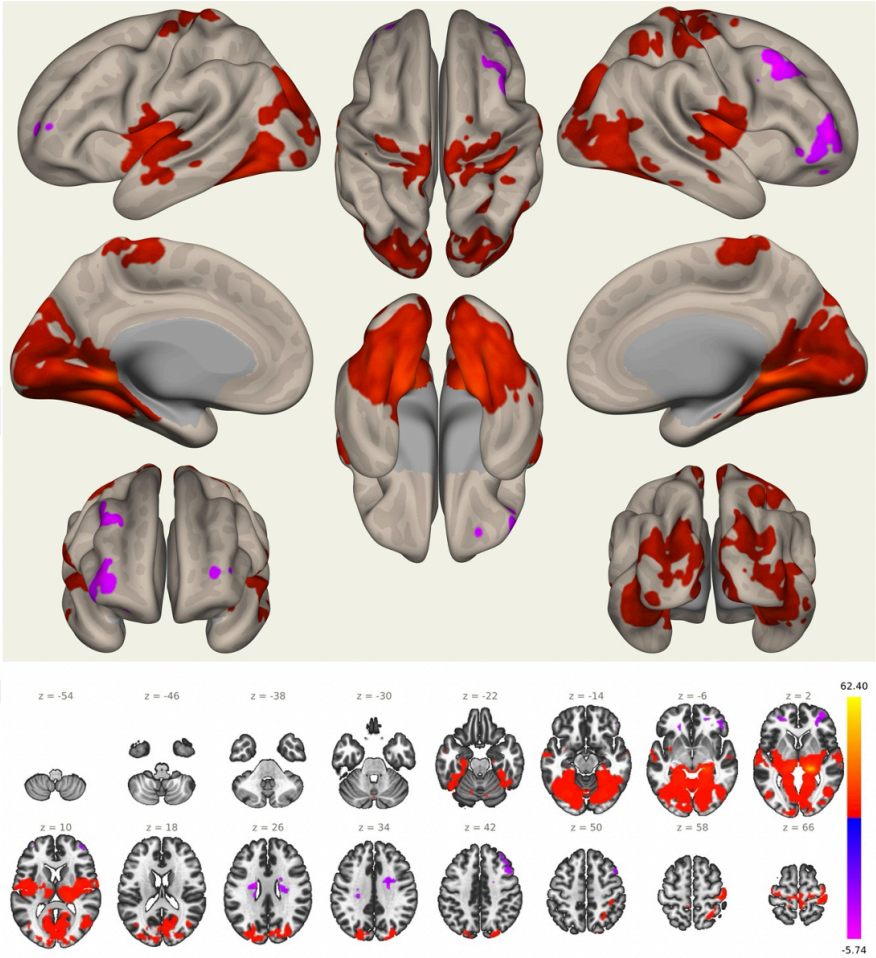
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, FMC-frontal medial korteks, IFG- inferior frontal gyrus, ITG-inferior temporal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MFG-medial frontal gyrus, MTG-medial temporal gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, PreCG- precentral gyrus, PostCG- postcentral gyrus, SFG-superior frontal gyrus, SMG-supramarginal gyrus, STG-superior temporal gyrus, SPL-superior parietal lobule

Sağ-PuI kontrol grubunda bilateral oksipital lob, sağ temporal lob, bilateral parietal lob, bilateral frontal lob, cingulate korteks ve insular korteks gibi kortikal yapılarla; bilateral thalamus, bilateral hippocampus, bilateral putamen ve sol caudate gibi subkortikal yapılarlar ve bilateral cerebellum ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.11- Tablo 4.7).



Şekil 4.11. Sağ PuI'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuI'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuI'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sağ-PuI OKB grubunda bilateral oksipital lob, bilateral frontal lob, sağ insular korteks, sağ parietal lob da dahil olmak üzere kortikal yapılarlar; bilateral hippocampus ve sağ putamen da olmak üzere subkortikal yapılarla aynı zamanda bilateral cerebellum ile fonksiyonel olarak bağlantılıydı (Şekil 4.12- Tablo 4.7).



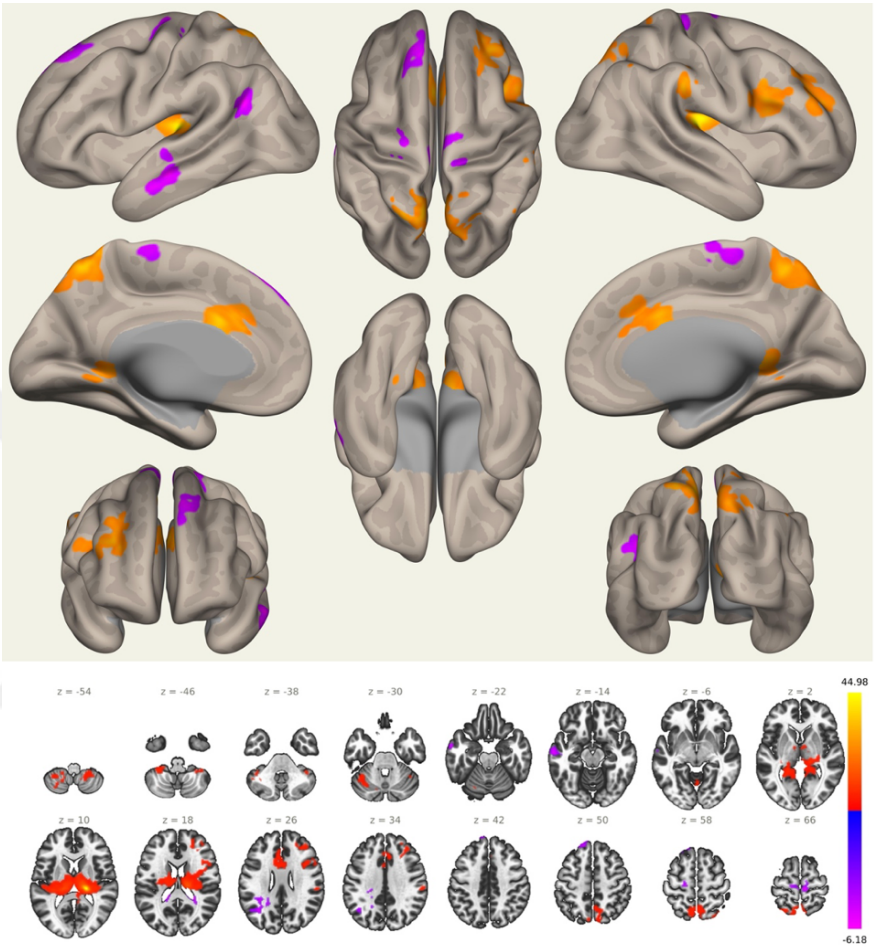
Şekil 4.12. Sağ PuI'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuI'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuI'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.7. Sağ- PuI'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max	BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sağ-PuI									
B- Lingual gyrus, Precuneus, B-Occipital Pole, B-LOC, B-OFC, B-TOFusC, B-ICC, B-Cuneal Korteks, R-STG B-Thalamus, B-Cerebellum B-hippocampus, B-PHG B-ITG, PCC, B-SCC, B-MTG B-Insular Korteks, R-STG Brainstem, B-Putamen	22 -30 00	23474	0.000000	12.84	B-Lingual gyrus B-LOC, B-OFC B-Occipital Pole B-TOFusC, B-COC B-OFG, B-COC, L-ICC, B-thalamus, B-TOFusC, R-Insular Korteks, B-Cuneal, Korteks B-Hippocampus, B-PHG, B-Heschl's gyrus R-putamen, B-Cerebellum L-STG, R-SCC	20 -30 00	24138	0.000000	11.93
B-PostCG, B-PreCG, Precuneus, L-LOC,	-08 -56 62	1183	0.000000	6.89	B-PostCG, B-PreCG, R-SPL, R-LOC,	40 -24 68	3174	0.000000	6.21
L-Frontal pole L-Caudate	-18 16 -04	211	0.000000	-8.48	R-MFG, R- Frontal Pole	22 -10 34	552	0.000000	-10.21
PCC	-02 -30 10	137	0.000004	-8.48	B-SFG, R-Paracingulate	04 32 62	179	0.000660	-5.64
ACC, R-SFG B-Paracingulate	-02 24 36	295	0.000014	-5.82					
L-SMG	-36 -42 26	71	0.000023	-8.60					
B-MFG	-36 30 44	373	0.000203	-6.61					
R-Frontal Pole	28 56 -08	116	0.003912	-7.12					

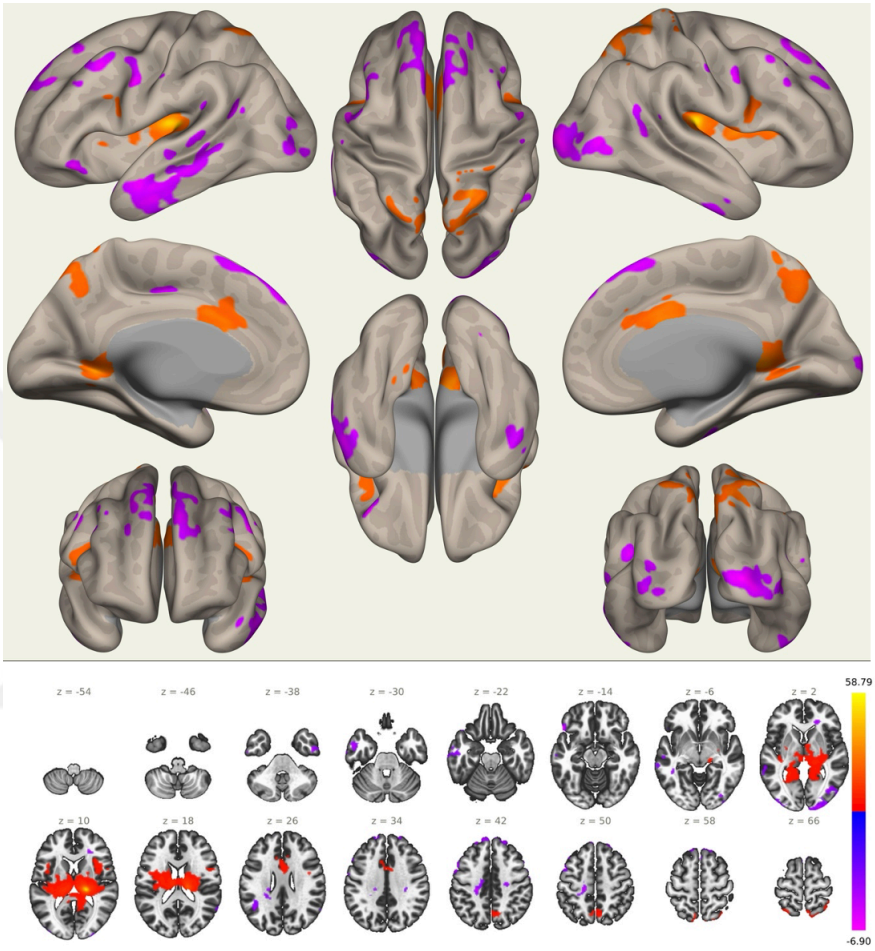
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, ICC-intracalcarine korteks, ITG-inferior temporal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MFG-medial frontal gyrus, OFC- occipital fusiform gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, PHG-parahippocampal gyrus, PostCG- postcentral gyrus, PreCG- precentral gyrus, SCC-supra calcarine korteks, SFG-superior frontal gyrus, STG-superior temporal gyrus, TOFusC- temporal Occipital fusiform korteks

Sağ PuL kontrol grubunda bilateral frontal lob, cingulate korteks, insular korteks, bilateral temporal lob, bilateral oksipital lob, sol parietal lob gibi kortikal yapılarla; bilateral thalamus, sol hippocampus gibi subkortikal yapılarla ve cerebellum ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.13- Tablo 4.8).



Şekil 4.13. Sağ PuL'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuL'nın fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuL'nın fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sağ PuL OKB grubunda ise bilateral insular korteks, cingulate korteks, bilateral temporal lob, bilateral oksipital lob, bilateral parietal lob, bilateral frontal lob, subkortikal olarak bilateral thalamus, bilateral caudate ve sol hippocampus ile fonksiyonel bağlantılıydı (Şekil 4.14- Tablo 4.8).



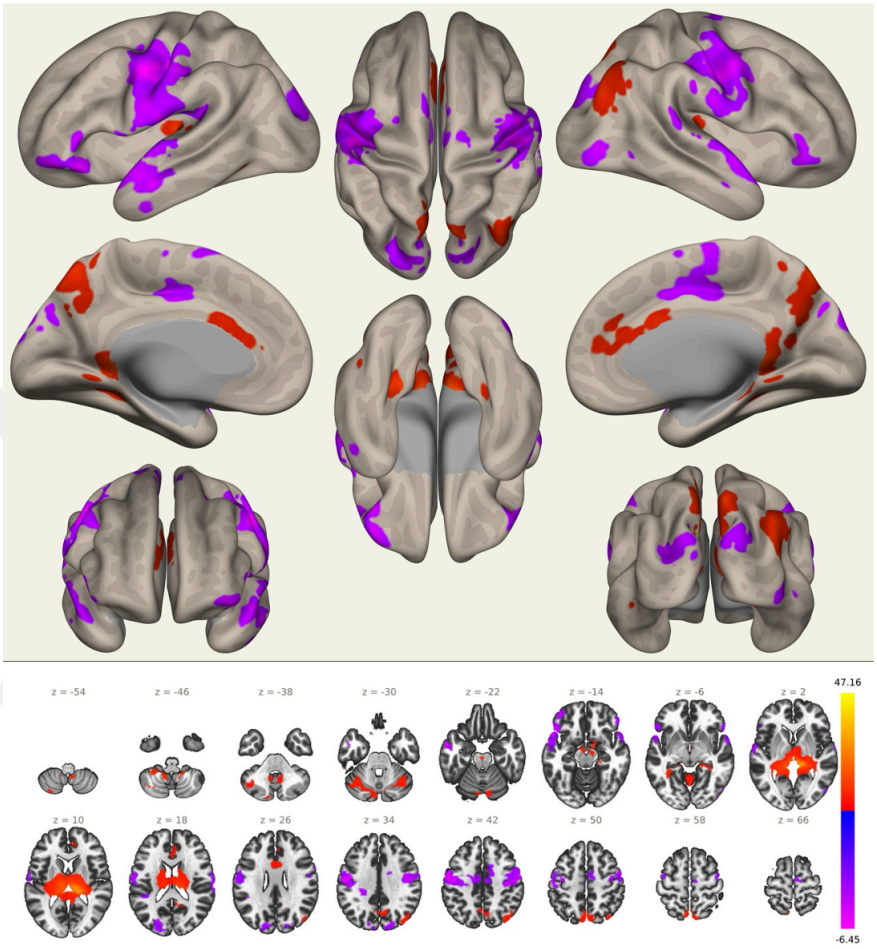
Şekil 4.14. Sağ PuL'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuL'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuL'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Tablo 4.8. Sağ- PuL'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**	**BÖLGE**	**Pik MNI kordinatları (x, y, z)**	**Size**	**Size-pFWE**	**t-Max**
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sağ-PuL									
B-Thalamus, PCC R-IFG, B-Insular Korteks, B-Heschl's Gyrus, L-Hippocampus	20 -26 10	2740	0.000000	18.10	B-Thalamus, PCC B-Insular Korteks B-Putamen, B-COC B-Heschl's gyrus Precuneus, B-FOC B-Caudate, L-PreCG B-Lingual Gyrus L-Hippocampus	18 -24 12	4309	0.000000	16.80
Precuneus, B-LOC, L-SPL	-08 -58 68	1225	0.000000	7.84	Precuneus, R-LOC R-SPL, R-PostCG,	32 -54 70	1025	0.000000	8.94
ACC, B-Paracingulate Gyrus	-04 10 28	550	0.000000	6.02	B-MTG,	-50 -02 -30	504	0.000000	-6.95
L-Angular Gyrus	-34 -62 28	68	0.000000	-9.31	B-Frontal Lobe, R-SFG	-22 50 42	421	0.000000	-6.86
B-Frontal Pole R-MFG	34 36 22	534	0.000000	7.36	R-Occipital Pole	32 -98 06	468	0.000000	-6.21
R-Cerebellum	38 -42 -44	315	0.000000	8.75	ACC	00 14 26	378	0.000001	6.19
L-Cerebellum	-28 -42 -46	321	0.000000	8.04	L-MFG L-PreCG	-52 12 44	262	0.000020	-7.15
L-MTG	-60 -12 -12	248	0.0000026	-6.12	R-LOC	54 -74 04	192	0.000190	-5.49
B-PreCG	08 -26 66	146	0.002650	-5.88	R-MFG	56 12 42	62	0.001244	-7.10
R-SMG	56 -26 30	89	0.014497	5.41	L-SPL, L-LOC	-26 -56 72	132	0.001632	6.03

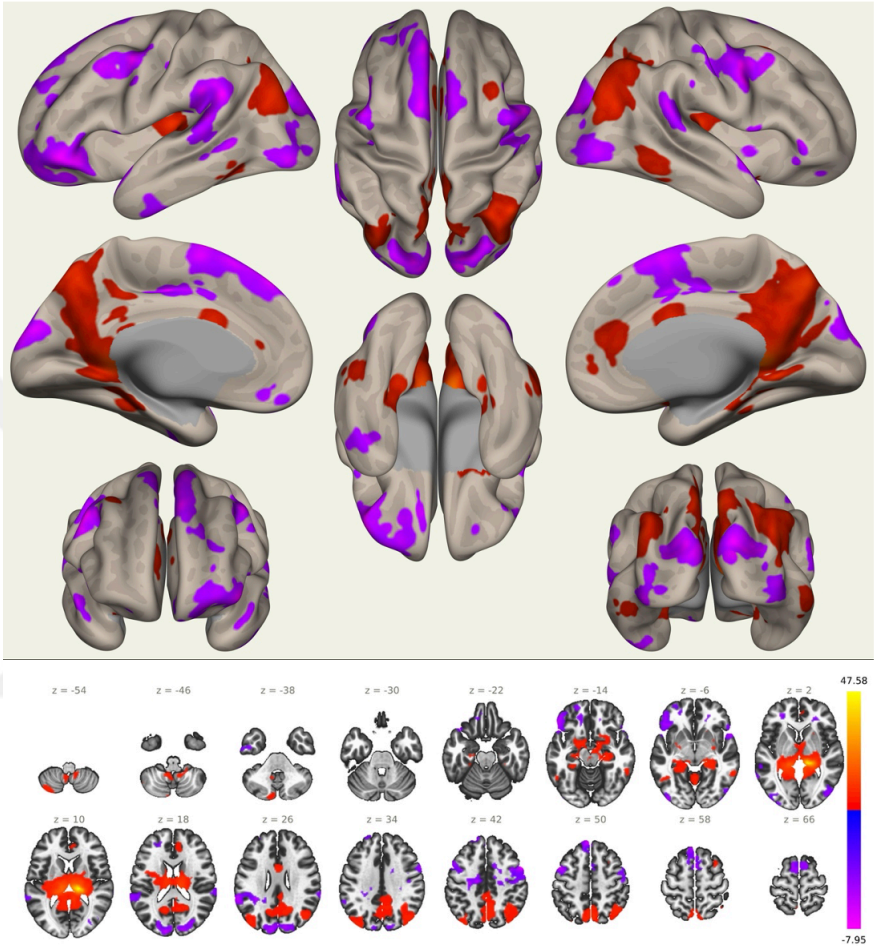
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, FOC-frontal opercular korteks, IFG- inferior frontal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MTG-medial temporal gyrus, MFG-medial frontal gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, PreCG- precentral gyrus, SFG-superior frontal gyrus, SMG-supramarginal gyrus, SPL-superior parietal lobule.

Sağ PuM kontrol grubunda bilateral oksipital lob,bilateral parietal lob, bilatera temporal lob, bilateral frontal lob gibi kortikal yapılarla; bilateral thalamus, bilateral hippocampus ve bilateral caudate gibi subkortikal yapılarla aynı zamanda beyin sapı ve cerebellum ile fonksiyonel olarak bağlantılıydı (Şekil 4.15- Tablo 4.9).



Şekil 4.15. Sağ PuM'nın sağlıklı kontrol grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuM'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuM'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

Sağ PuM OKB grubunda bilateral parietal lob, bilateral oksipital lob, bilateral frontal lob, bilateral temporal lob, sağ cingulate korteks, bilateral insular korteks gibi kortikal yapılarla bağlantılıyken; bilateral thalamus, bilateral hippocampus, bilateral caudate ile subkortikal olarak ve sağ cerebellum ile bağlantılıydı (Şekil 4.16- Tablo 4.9).



Şekil 4.16. Sağ PuM'nın OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları. Tüm haritalar, her cluster için en az 20 voksel ile p <0,05 değerinde FWE ile düzeltilmiştir. Tüm slice'lar Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart üzerinde gösterilmiştir. Renk çubuğu t istatistiklerini temsil etmektedir. Kırmızı yamalar sağ PuM'un fonksiyonel olarak pozitif korelasyon gösteren alanlarını, mor yamalar ise sağ PuM'un fonksiyonel olarak negatif korelasyon gösteren alanları göstermektedir.

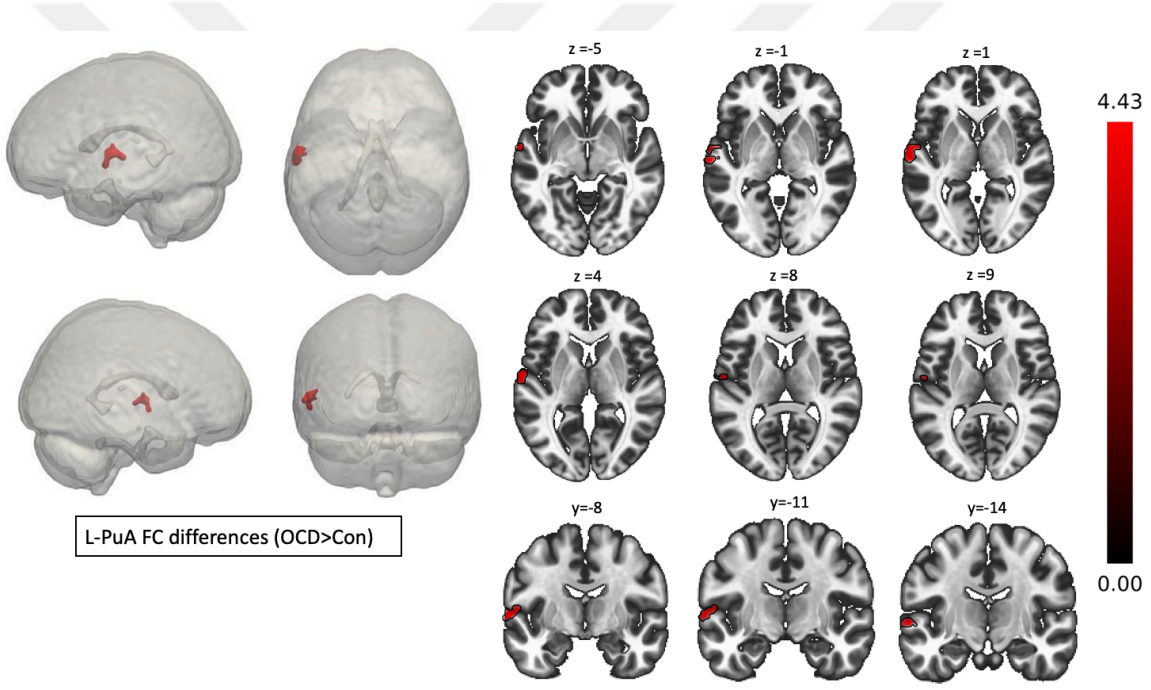
Tablo 4.9. Sağ- PuM'nın her sağlık kontrol grubunda hem de OKB grubunda fonksiyonel bağlantıları.

BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max	BÖLGE	Pik MNI kordinatları (x, y, z)	Size	Size-pFWE	t-Max
Sağlıklı Kontrol					**OKB**				
Sağ-PuM									
B-Thalamus, Brainstem, Precuneus, PCC, B-Hippocampus, B-LOC, B-Caudate, L-Lingual gyrus	14 -30 06	4959	0.000000	20.92	Precuneus, B-Thalamus, L-LOC, PCC, B-Hippocampus, L-PHG, R-Angular gyrus, R-SPL, B-Lingual gyrus, L-COC, B-Putamen, Brainstem, B-Insular korteks, B-Caudate, B-Amygdala, L-TOFusC, L-Heschl's gyrus,	16 -26 10	12683	0.000000	24.84
B-PreCG, L-PostCG, L-Temporal pole, R-SMA, L-FOC, L-Frontal pole, L-MTG, ACC, L-POC, L-COC, B-STG, L-SFG, L-IFG, L-MTG, L-SMG, PCC,	-54 -02 40	4976	0.000000	-11.03	B-PreCG, B-SFG, B-MFG, L-Frontal pole, L-SMG, B-PostCG, L-POC B-SMA, ACC, L-STG, L-MTG, L-Planum Temporale, R-Paracingulate gyrus	56 10 42	5478	0.000000	-12.02
R-PreCG, R-PostCG, R-Temporal Pole, R-STG, R-Frontal Pole, R-IFG, R-FOC	60, -06, 38	2204	0.000000	-7.59	L-Frontal pole, L-IFG L-FOC, L-Temporal Pole,	-46 40 -12	1950	0.000000	-10.17
L-Cerebellum	-34 -58 -34	1850	0.000000	6.76	B-LOC, B-Occipital pole, B-Cuneal korteks	-12 -94 18	2027	0.000000	-6.27
R-LOC, R-Angular Gyrus	34 -74 48	862	0.000000	8.35	B-Cerebellum	-08 -50 -44	539	0.000000	7.64
L-LOC, L-cuneal korteks, L-occipital pole	-16 -82 30	530	0.000000	-4.78	R-Temporal pole, R-FOC,	52 24 -10	320	0.000000	-6.04
ACC, R-Paracingulate	04 38 22	469	0.000004	5.91	ACC, R-Paracingulate,	06 40 14	473	0.000000	5.93
R-LOC, R-Occipital Pole, R-Cuneal Korteks	22 -80 32	330	0.000038	-4.57	R-SMG	68 -38 28	131	0.000106	-5.59
					R-MTG,	60 -48 -08	295	0.000771	6.01
					L-ITG	-44 -08 -40	152	0.003078	-5.79
					R-MFG, R-Frontal Pole	54 38 16	158	0.022552	5.28

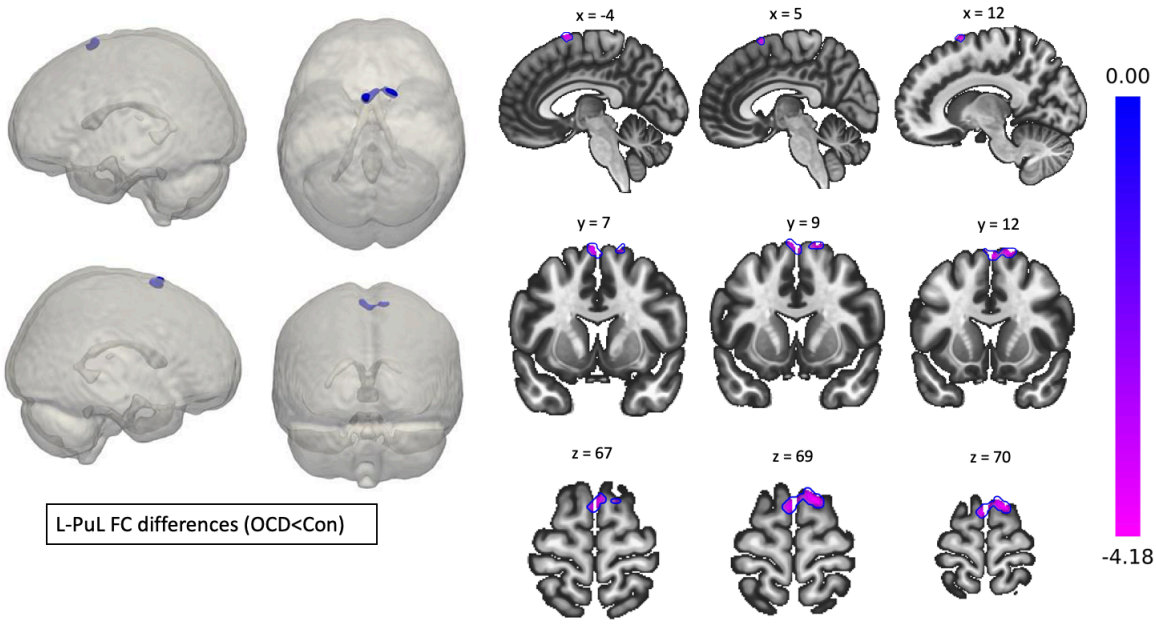
L:sol R: Sağ B: Bilateral, ACC- anterior cingulate korteks, COC-centeral opercular korteks, FOC-frontal opercular korteks, IFG- inferior frontal gyrus, LOC-lateral occipital korteks, MTG-medial temporal gyrus, MFG-medial frontal gyrus, PCC-posterior cingulate korteks, PHG-parahippocampal gyrus, POC-parietal operculum korteks, PostCG- postcentral gyrus, PreCG- precentral gyrus, SFG-superior frontal gyrus, SMA-supplementary motor area, SMG-supramarginal gyrus, SPL-superior parietal lobule, STG-superior temporal gyrusTOFusC- temporal Occipital fusiform korteks.

4.3. Gruplar Arasında Fonksiyonel Analiz Sonuçları

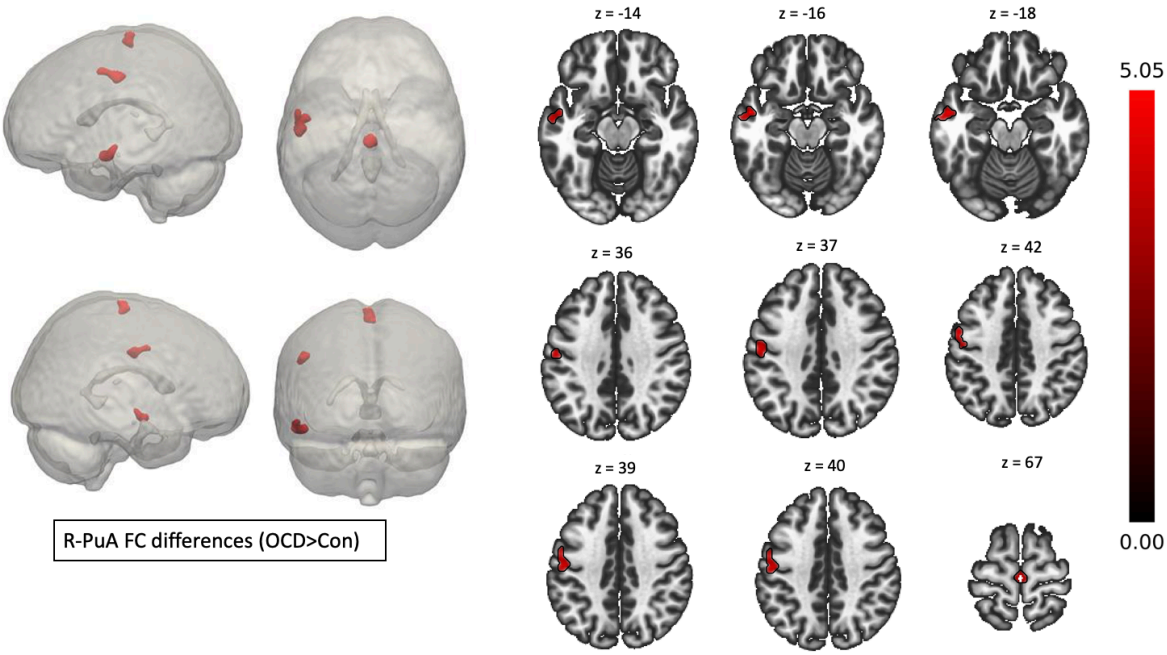
İstirahat durumu fMRG analizi sağlıklı kişiler ve OKB grubu arasında sol PuL, sağ PuA ve sağ PuA'nın fonksiyonel bağlantılarının istatistiksel olarak farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna göre OKB grubunda, sol PuL'nin kontrol grubuna kıyasla bilateral superior frontal gyrus ile olan bağlantıları kontrol grubuna göre azalmıştır. Bununla beraber sağ PuA'nın OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla sağ ve sol PreCG, sol PostCG, medial ve inferior temporal gyrus ve son olarak central opercular korteks'e artmış bağlantıları olduğu saptanmıştır. Son olarak, sol PuA'nın OKB grubunda sol superior tempral gyrus, sol central opercular korteks ve sol planum polare'ye olan bağlantılarının arttığı saptanmıştır (Tablo 4.10 -Şekil 4.17, 4.18 ve 4.19).



Şekil 4.17. Sol-PuA'da iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları. Kırmızı yamalar, OKB grubundaki L-PuA'nın kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmış bağlantı sergilediğini göstermektedir. Tüm haritalar family-wise error-corrected (FWE) $p < 0.05$ seviyesinde düzeltildi ve her bir küme için en az 20 voksel gerekli alan Şekile dahil edildi. Renk çubuğu t-istatistiğini temsil eder. Tüm önemli kümeler standart bir beyin atlasında sunulmuştur. İlgili alanlar Tablo 4.10'de de gösterilmiştir.



Şekil 4.18. Sol-PuL'de iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları. Mor yamalar, kontrol grubundaki L-PuL'nin OKB'ye kıyasla önemli ölçüde artmış bağlantı sergilediğini göstermektedir. Tüm haritalar family-wise error-corrected (FWE) $p < 0.05$ seviyesinde düzeltildi ve her bir küme için en az 20 voksel gereklidir. Renk çubuğu t-istatistiğini temsil eder. Tüm önemli kümeler standart bir beyin atlasında sunulmuştur. İlgili alanlar Tablo 4.10'de de gösterilmiştir.



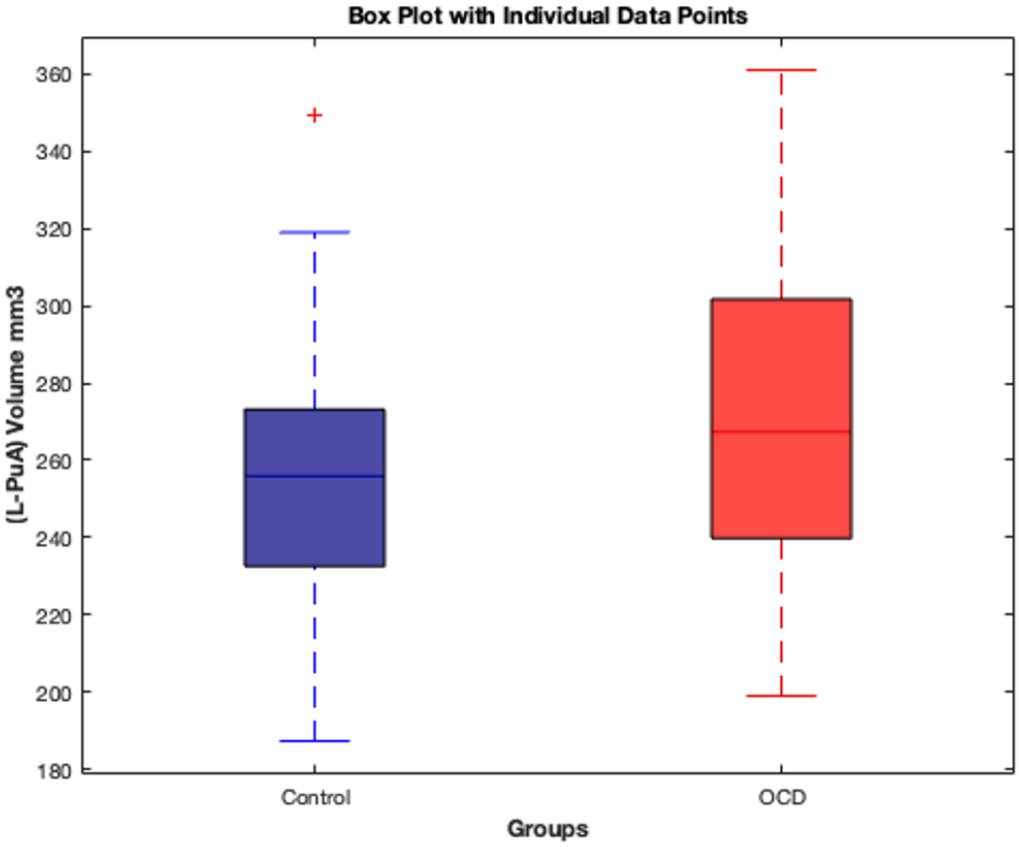
Şekil 4.19. Sağ-PuA'da iki grup arasında önemli fonksiyonel bağlantı farklılıkları. Kırmızı yamalar, OKB grubundaki R-PuA'nın kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmış bağlantı sergilediğini göstermektedir. Tüm haritalar family-wise error-corrected (FWE) $p < 0.05$ seviyesinde düzeltildi ve her bir küme için en az 20 voksel gerekli alan Şekile dahil edildi. Renk çubuğu t-istatistiğini temsil eder. Tüm önemli kümeler standart bir beyin atlasında sunulmuştur. İlgili alanlar Tablo 4.10'de de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. OKB ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki anlamlı bağlantı farklılıklarını gösteren pulvinar alt çekirdekleri. Sol-PuA ve sağ-PuA, sağlıklı kontrollere kıyasla OKB grubunda armış bağlantı gösterirken, sol-PuL OKB grubunda azalan bağlantı gösterdi. p-değeri, gruplar arasındaki farkı tek yönlü kovaryans analizleri kullanarak değerlendirmektedir (P < 0.001 voxel ve P-FWE < 0.05 küme düzeyinde)

	MNI Koordinatları	Bölge	Küme Büyüklüğü	t-max	*p*-FWE	Kontrast	
Sol-PuA	-62 -04 -06	L-Superior Temporal Gyrus L-Central Opercular Korteks L-Planum polare	95	-4.68	0.008736	OKB > Kontrol	
Sağ-PuL	14 12 70	R-Superior Frontal Gyrus L-Superior Frontal Gyrus	56	5.17	0.031775	OKB < Kontrol	
Sağ-PuA	-52 -02 42	L-Precentral Gyrus L-Postcentral Gyrus	111	-5.07	0.024643	OKB > Kontrol	
	-52 -04 -16	L-Middle Temporal Gyrus L-Superior Temporal Gyrus	88	-4.96	0.034843		
	00 -20 68	R-Precentral Gyrus	33	-4.51	0.049603		

4.4. Pulvinar Çekirdek Gri Madde Hacim Analizi Sonuçları

Tablo 4.11. pulvinar alt çekirdeklerinin her iki grupta da hacimlerini göstermektedir. Yaş, cinsiyet, TIV değerlerinin de dahil olduğu çok karşılaştırmalardan sonra iki grup arasında sol PuI, sol PuL, sol PuM, sağ PuA, sağ PuI, sağ PuL ve sağ PuM (p =0.021, p=0.037 p=0.021, p=0.437, p=0.406, p=0.299, p=0.621; sırasıyla) anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak sol PuA'nın hacmi OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.002) (Şekil 4.20, Tablo 4.11).



Şekil 4.20. İki grup arasında sol PuA hacim farklılığını gösteren görsel.

Tablo 4.11. OKB hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki pulvinar alt çekirdek gruplarının hacimleri. * Bonferroni düzeltmesi uygulanmış p<0.00625 düzeyinde anlamlı grup farkı.

Pulvinar alt çekirdekleri	Sağlıklı Kontrol		OKB		
	Ort.	Sd	Ort.	Sd	*Bonferroni-corrected p*
Sol- PuA	255.345	36.0	271.521	39.6	*0.002**
Sol-PuI	296.382	52.7	310.067	56.1	0.984
Sol-PuL	253.112	50.4	248.607	59.9	0.037
Sol-PuM	1291.191	184	1337.584	189	0.021
Sağ-PuA	225.690	31.7	217.922	34.9	0.437
Sağ-PuI	264.411	50.2	252.095	47.0	0.406
Sağ-PuL	217.294	45.1	205.388	37.6	0.299
Sağ-PuM	1185.978	160	1155.560	164	0.621

4.5. Klinik Korelasyon

Fonksiyonel bağlantı farklılıkları gösteren kümelerin bağlantı değerleri ile klinik skorlar (Y-BOCS obsesyon, Y-BOCS kompülsiyon, Y-BOCS total skor) arasındaki korelasyon analizi sonuçlarında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.00625). Yine aynı şekilde fonksiyonel bağlantı farklılıkları gösteren kümelerin bağlantı değerleri ile kişilerin sol PuA hacimleri arasında yapılan korelasyon analizde de yine fark gözlenmedi (p>0.00625). Bu korelasyon analizi TIV, yaş ve cinsiyet kontrolünde yapılmıştır. Fakat analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (p>0.00625).

5. TARTIŞMA

Beynimiz, fonksiyonel ve anatomik olarak birbiriyle bağlantılı bölgelerden oluşan karmaşık bir nöral ağdır. Fonksiyonel olarak birbirine bağlantılı olan beyin bölgeleri, lokasyonel olarak uzak olsalar dahi birbirleriyle sürekli bilgi alışverişi içerisindedir. Fonksiyonel bağlantılar, anatomik olarak birbirinden uzak olan beyin bölgelerinin nöral aktivasyonlarının zamansal bağımlılığı olarak tanımlanır (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). MR tekniklerinden biri olan fMRG kullanılarak, belirli bir beyin bölgesiyle aynı anda aktif olan diğer beyin bölgelerinin aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde fonksiyonel görüntüleri elde edilebilir. fMRG, insan beyninin fonksiyonel iç yapısını incelemede etkinliği, basitliği ve non-invaziv olması nedeniyle araştırmacılar tarafından tercih edilen bir yöntemdir. Ayrıca fMRG, beynin enerjisinin büyük bir kısmını tüketen spontan nöronal aktiviteyi incelemek için güçlü bir araç olarak kabul edilir (Chao-Gan & Yu-Feng, 2010). Bu özelliklerinden dolayı, çalışmamızda pulvinar'ın alt çekirdeklerini fonksiyonel bağlantılarını en iyi şekilde görüntülemek, analiz etmek ve bunları hasta grup ile karşılaştırmak amacıyla fMRG yöntemini kullandık.

VBM, T1-ağırlıklı MR görüntülerinin iki veya daha fazla grup arasında bölgesel beyin hacimlerinin karşılaştırılmasına olanak sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Genellikle bir hasta grubu ile cinsiyet ve yaş bakımından eşleştirilmiş kontrol grubu arasında karşılaştırmalar yapılır. VBM kullanarak, çıplak gözle görülemeyen gri ve beyaz madde hacmindeki farklılıkları tespit etmek mümkündür. VBM'in en büyük avantajlarından biri, bütün beyin ve beyin bölgeleri yerine istenilen ilgili bölgeyi de analize tabi tutabilmesidir. Böylece bölge spesifik hacim analizlerinin yapılabilmesini mümkün kılar (Frist, 2000). Biz de bu çalışmamızda pulvinar'ın alt çekirdeklerinin VBM analizini kontrol ve hasta gruplar arasında karşılaştırarak iki grup arasındaki pulvinar alt çekirdekleri arasında potansiyel farkları bulmayı hipotez ettik.

Çalışmamızda pulvinar'ın alt çekirdeklerinin hem sağlıklı kontrol grubunda hem de hasta grubunda hem kortikal hem de subkortikal yapılarla bağlantıları olduğunu gözlemledik. Bununla beraber daha önce yapılan çalışmalarda pulvinar'ın genel olarak ipsilateral bağlantılarının olduğu literatürde belirtilirken, özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda pulvinar'ın alt çekirdeklerinin kontrolateral bağlantılarının da olduğu vurgulanmıştır (Gutierrez, Yaun, & Cusick, 1995). Biz de bu çalışmamızda hem sağlıklı

kontrol grubunda hem de OKB grubunda pulvinar'ın alt çekirdeklerinin kontrolateral bağlantılarının da bulunduğunu gözlemledik (Tablo 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9'de ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16).

Bununla beraber bu çalışmanın amacı kontrol ve OKB grubunda pulvinar'ın alt çekirdeklerinin fonksiyonel bağlantılarını ve hacim değerlerini belirlemek ve iki grup arasında anlamlı farklar olup olmadığını tespit etmektir. Bilindiği gibi pulvinar thalamus'un en büyük çekirdeğidir (Velioglu ark., 2022) ve şizofreni, majör depresif bozukluk (MDB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD), OKB gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda ve Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda yapısal, fonksiyonel ve şekilsel olarak değişikliğe uğrayarak bu nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Erskine ark., 2017; X. Li ark., 2012; Matsuura ark., 2019; Penner ark., 2018; Velioglu ark., 2022; Yulug ark., 2024). Bu bağlamda çalışmamızda sol ve sağ PuA'nın kontrol grubuna göre OKB grubunda artmış fonksiyonel bağlantılara sahip olduğunu gözlemlerken sol PuL'nin ise kontrol grubuna göre OKB grubunda azalmış bağlantıları olduğunu gözlemledik. Bununla beraber, VBM analizde de sol PuA'nın kontrol grubuna göre OKB grubunda artmış bir hacme sahip olduğu gözlemlendi. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, OKB'li hastalarda pulvinar alt çekirdeklerinde bağlantı ve hacim değişikliklerini yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştıran ve rapor eden ilk çalışmadır.

Bilindiği gibi thalamus KSTK devresinin önemli bir parçasıdır ve OKB patofizyolosinde de oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Weeland, Kasprzak, ark., 2022; Weeland, Vriend, ark., 2022). Özellikle son 30 yıllık süreçte MR cihazlarındaki teknolojik gelişmelerle birlikte thalamus'un OKB patofizyolosindeki anatomik ve fonksiyonel bozuklukları daha iyi vurgulanmıştır. Thalamus bilindiği farklı subkortikal alanlarla serebral korteks arasında bilgi alışverişini sağlayan bir ara istasyon veya merkez olarak hareket eder. Özellikle tüm vücuttan gelen duyuların (tat hariç; işitme, tat, dokunma, görme duyularının) ilgili serebral korteks bölümüne iletilmesinde oldukça önemli bir rolü vardır. Bununla birlikte, thalamus uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Thalamus çekirdeklerinin serebral korteksin çeşitli bölümleri oluşturduğu thalamo-kortiko-thalamik yolaklar sayesinde bu yapının bilinçlilik durumunda olmamızı sağlamasında rol oynadığını da düşündürmektedir (Afrasiabi ark., 2021). Bu kadar çeşitli ve önemli fonksiyonlara sahip olan ve yaklaşık olarak 25 farklı alt çekirdekten oluşan bir yapının, bir bütün olarak ele alınması araştırmacıların çalışmalarında tutarsız sonuçlar sunmalarına neden olabilmektedir. Bu sebeple thalamus'un fonksiyonel ve yapısal bağlantıları ile şekilsel değişikliklerinin ele

alındığı pek çok OKB çalışmasında pek çok tutarsızlık söz konusudur (Atmaca ark., 2019, 2007, 2006; K. Li ark., 2019; Shaw ark., 2015; Weeland, Kasprzak, ark., 2022; Weeland, Vriend, ark., 2022). Örneğin Li ve ark. yaptıkları fonksiyonel bağlantılar çalışmasında sağlıklı kontrol grubuna göre OKB hastalarının bilateral thalamus'unda artmış Fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) bulunduğunu ifade etmiştir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada OKB grubunda kontrol grubuna göre sağ thalamus ile bilateral middle oksipital gyrus arasında artmış fonksiyonel bağlantılar bulunduğunu rapor edilmiştir (K. Li ark., 2019). Benzer bir şekilde, Atmaca ve ark. kişilik bozukluğu olan OKB hastaları üzerinde yaptığı çalışmada hasta grubunun bilateral thalamus hacminin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve bunun OKB spektrum bozuklukları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Atmaca ark., 2019). Kim ve ark. ilaç tedavisi almayan OKB hastalarının thalamus hacimlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Kim ark., 2001). Aynı şekilde Gilbert ve ark. ilaç tedavisi görmeyen 21 çocuk OKB hastasının thalamus hacmini yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 21 sağlıklı çocuk ile karşılaştırmış ve OKB'li çocuklarda sağlıklılara göre artmış bir thalamus hacmi bulduğunu rapor etmiştir (Gilbert ark., 2000). Bununla beraber literatürde pek çok çalışma sağlıklı gruba göre azalmış fonksiyonel ve anatomik bağlantılar çalışmada vardır. Örneğin Tang ve ark. yaptıkları VBM çalışmasında bütün beynin hacim analizini incelemiş ve OKB grubunda cerebellum, frontal ve parietal kortikal bölgelerde dahil pek çok bölgede hacim artışı gözlenirken; sağ thalamus başta olmak üzere bazı kortikal ve subkortikal yapıda da hacim azalması gözlendiğini belirtmiştir(Wenxin Tang ark., 2016). Benzer bir şekilde Jurg ve ark. da yaptıkları VBM analizi çalışmasında özellikle OKB grubunda sol posterior thalamus (pulvinar)'da azalmış bir hacim bulduklarını ifade etmişlerdir (Jurng ark., 2021). Bununla beraber yaklaşık olarak 5500 üzerinde yapılan başka bir OKB çalışmasında sağlıklı katılımcılara göre OKB grubunda thalamus'un tüm alt gruplarında (anterior, lateral, pulvinar, medial ve ventral) hacim olarak azalma gözlendiği saptanmıştır (Weeland, Kasprzak, ark., 2022). Görüldüğü üzere literatürde thalamus'un OKB'deki rolü üzerine yapılan çalışmalarda bir tutarsızlık söz konusudur. Biz bu tutarsızlığın nedeninin thalamus'un homojen bir yapı olmadığı ve pek çok fonksiyonda rol oynayan 25 tane alt çekirdekten oluşması nedeniyle kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bu sebepten dolayı OKB hastalarında thalamus'a bir bütün olarak odaklanmak yerine biz bu çalışmamızda thalamus'un en büyük çekirdek grubu olan pulvinar çekirdeğe ve onun alt çekirdeklerine odaklandık. Pulvinar çekirdekte thalamus'a benzer bir şekilde fonksiyonel ve anatomik olarak 4 alt çekirdeğe ayrılmaktadır (Benarroch, 2015). Bu sebepten dolayıdır

ki OKB hastalarında pulvinar üzerine yapılan çalışmalarda da tıpkı thalamus'taki gibi tutarsızlıklar mevcuttur. Örneğin Jurng ve ark. yetişkin OKB hastalarının sağlıklı kontrollere oranla daha küçük posterior thalamus hacmine sahip olduğunu gösterdi; bu durum, hastalardaki OKB semptomlarının hastalığın ilerlemiş evresinde ortaya çıkmasıyla ilişkilendirildi (Jurng ark., 2021). Weeland ve ark da yetişkin ve çocuk OKB hastalarında daha küçük pulvinar hacimleri gözlemledi, ancak ilaç tedavisi almayan pediatrik OKB hastalarında (<12 yaş) pulvinar hacminin daha büyük olduğu belirtildi (Weeland, Vriend, ark., 2022). Bununla birlikte Shaw ve ark. yaptıkları şekil analizi çalışmasında çoklu karşılaştırmaların ardından (yaş, cinsiyet ve IQ) thalamus'un anterior ve pulvinar çekirdeklerinde kontrol grubuna göre OKB hastalarında artmış bir surface alanı bulunduğunu belirtmişlerdir. Literatürde pulvinar'ın OKB üzerindeki rolü çalışılmış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda bir tutarsızlık söz konusudur. Bununla birlikte pulvinar'ın alt çekirdeklerine odaklanan çalışma sayısı yeterli değildir. Pulvinar homojen bir çekirdek olmadığı ve her bir alt çekirdek farklı fonksiyona sahip olduğu için alt çekirdeklerde fonksiyonel ve hacimsel değişimlerin gözlemlenmesi beklenir.

Biz bu çalışmamızda pulvinar alt çekirdeklerinden sol PuA, sağ PuL ve sağ PuA'nın iki grup arasındaki fonksiyonel bağlantılarında anlamlı farklılıklar bulunduğunu gözlemledik. Buna göre sol PuA'nın OKB grubunda kontrol grubuna göre sol superior temporal gyrus, sol central opercular korteks, sol planum polare' ile olan bağlantılarında artış olduğunu gözlemlerken (Tablo 4.10 -Şekil 4.17) sağ PuA'nın ise sol precentral gyrus, sol postcentral gyrus, sol middle temporal gyrus, sol superior temporal gyrus, sağ precentral gyrus ile olan bağlantılarında artış olduğunu gözlemledik (Tablo 4.10 -Şekil 4.19). Bununla birlikte sağ PuL çekirdeğinin üst düzey kognitif işlemler ilişki bölge olan bilateral superior frontal gyrus ile olan bağlantılarının OKB grubunda kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmiştir (Tablo 4.10 -Şekil 4.18).

PuA'nın beynin sensori-motor kortikal alanlarıyla iyi belgelenmiş bağlantıları nedeniyle (Benarroch, 2015; Guedj & Vuilleumier, 2020), bu çalışmamızdaki en dikkate değer bulgumuz, OKB hastalarında sağ PuA'nın sol ve sağ PreCentral gyrus ile sol PostCentral gyrus'a olan bağlantılarında artmış bir bağlantı örüntüsü tespit etmemizdi. Bu çalışmada elde edilen bu bulgu, literatürde yer alan bazı önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Özellikle, OKB hastalarının thalamus bölgesinde artmış fonksiyonel bağlantı paterni olduğu daha önceki araştırmalarda da bildirilmiştir. Lin ve ark. yürüttüğü çalışmada, bilateral thalamus'un, OKB hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düşük frekanslı dalgalanmaların kesirli genliğinin (fALFF) önemli ölçüde arttığı bölgeler arasında olduğu

saptanmıştır (K. Li ark., 2019). Bu bulgu, mevcut araştırmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak thalamus'un OKB'deki rolüne işaret etmektedir. Benzer bir şekilde, Bruin ve arkadaşları tarafından geniş bir örneklem grubunda yürütülen çalışmada thalamus'ta hiper-bağlantı paterninin olduğu bildirilmiştir (Bruin ark., 2023). İlginç bir şekilde, bu çalışmada, bilateral thalamus ile sensorimotor korteks arasında önemli bir hiper-bağlantı paternlerinden birinin bulunduğu vurgulanmıştır (Bruin ark., 2023). Bu bulgu, çalışmamızın sonuçlarıyla da uyum göstermektedir. Bu durumun, KSTK devresinde hiperaktiviteye yol açan direkt yolda artmış aktiviteye bağlı olarak kompulsif davranışları baskılayamayan bir sürecin sonucu olabileceğini düşünmekteyiz (Jalal, Chamberlain, & Sahakian, 2023). Bu bağlamda, sağ PuA'nın sensorimotor kortekse artmış bağlantı paterninin gözlenmesi, bozuklukta ağırlıklı olarak sensorimotor semptomlarla (örneğin, kişinin kendi eylemlerini sayması, hislerini kontrol etmesi, fiziksel duyumları ya da süreçleri sürekli olarak araştırması veya nefes alma ya da göz kırpma gibi katı "kurallara" bağlı kalması) ilişkili olabilir.

Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda, superior temporal korteks OKB'nin patofizyolojisini araştıran araştırmacılar için odak noktası haline gelmiştir. Birçok çalışma, superior temporal gyrus'un önemli rolünü vurgulayarak bulgularını OKB'de görülen semptomlar ile ilişkilendirmiştir (Rotge ark., 2008; Tao ark., 2023). Cottraux ve ark., OKB hastalarının istirahat durumunda superior temporal gyrus'unda daha yüksek bölgesel serebral kan akışına sahip olduklarını bildirmiştir (Cottraux ark., 1996). Aynı doğrultuda, yakın zamanda yapılan bir fMRG çalışması, OKB hastalarının superior temporal gyrus'unda, kontrol gruplarına kıyasla düşük frekanslı dalgalanmaların amplitüdünde (ALFF) artış bildirmiştir (Fan ark., 2017). Buna karşın, Yu ve arkadaşları, OKB hastalarında, diğer bölgelerle birlikte, sol superior temporal gyrus'ta belirgin olarak daha düşük ALFF seviyeleri rapor etmişlerdir (Yu ark., 2021); bu bulgu, OKB'deki sosyal anhedoni ile özellikle ilişkili görünmektedir (Xia ark., 2019). Obsesyonla ilişkili ve nötr uyaranların işlenmesi, OKB hastalarında superior temporal bölgede bölgesel serebral kan akışını artırmıştır (Cottraux ark., 1996). Benzer şekilde, Choi ve arkadaşları, bilateral anterior superior temporal gyrus'un, özellikle de planum polare'nin, OKB'nin patofizyolojisine dahil olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu, OKB hastalarında superior temporal gyrus'un hacim küçülmesi bulgularıyla desteklenmiştir (Jung-Seok Choi, Hye-Soo Kim, So Young Yoo, Tae-Hyun Ha, Joon-Hwan Chang, Young Youn Kim, Yong-Wook Shin, 2006). Son olarak, sol superior temporal gyrus, ilaç tedavisi almayan OKB grubunda önemli ölçüde azalmış gri madde hacmi göstermiş ve sağlıklı kontrollere kıyasla sol thalamus ile dinamik fonksiyonel bağlantısında önemli bir bozulma tespit edilmiştir (Ding ark., 2023). Bu çalışmanın

bulguları, bizim bulgularımızla da uyum içerisindedir (bkz. Tablo 4.10). Pulvinarın superior temporal gyrus ile güçlü bağlantısını gösteren çalışmalar, pulvinarın superior temporal gyrus'a thalamo-kortikal projeksiyonlarının, visuospatial, somatosensoriyel ve işitsel bilgileri aktardığını vurgulamaktadır (Romanski ark., 1997). Dolayısıyla, OKB grubunda, kontrol grubuna kıyasla, sol ve sağ PuA ile superior temporal gyrus, planum polare ve central opercular korteks arasındaki artmış fonksiyonel bağlantı (Şekil 4.17 ve 4.19 ve Tablo 4.10), hasta grubumuzdaki psikopatolojik durumla yakından ilişkili olabilir ve belki de daha spesifik olarak, esasen somatosensoriyel bağlantılı kompulsiyonların sinirsel alt yapısını oluşturabilir.

Sağ ve sol PuA ile ilişkili gözlemlenen hiper-bağlantı paternlerine ek olarak, OKB grubunda kontrol grubuna göre sol PuL'nin bilateral superior frontal gyrus ile olan fonksiyonel bağlantısında azalma kaydettik. Superior frontal gyrus, yüksek bilişsel işlevlerde oldukça önemli bir yapıdır. PuL, PuI ile birlikte, genellikle striate ve ekstra-striate kortekslerle ilişkilidir ve sıklıkla 'görsel pulvinar' olarak adlandırılır (Homman-Ludiye & Bourne, 2019). Önceki araştırmalar, PuL'nin ventral kısmının görsel korteksle fonksiyonel olarak bağlantılı olduğunu gösterirken (Adams ark., 2000), PuL'nin medial kısmının 'daha yüksek' kortikal alanlarla bağlantılı olduğunu ve bu bağlamda asosiyatif ya da limbik işlevlere katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (Romanski ark., 1997). Buna ek olarak, kısa bir süre önce Guedj ve Vuilleumier tarafından yapılan çalışma, PuL'nin fonksiyonel bağlantılarının görsel korteksle sınırlı kalmadığını, daha yüksek bilişsel işlevlerle ilgili beyin bölgelerine kadar bağlantılarını genişlediğini bildirmiştir (Guedj & Vuilleumier, 2020). Ayrıca, bazı çalışmalar PuL'nin bütünleştirici ve yürütücü rolleri, örneğin planlama gibi, üstlendiğini önermektedir (Bridge, Leopold, & Bourne, 2016). Bulgularımızla ilişkili olarak, kötü prognoza sahip OKB hastalarında, iyi prognoza sahip hastalar ve kontrollerle karşılaştırıldığında sol superior frontal gyrusda daha ince kortikal kalınlık rapor edilmiştir (W. Liu ark., 2019). PuL ile superior frontal gyrus arasındaki bağlantının azalmasının, OKB'de yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceğini öne sürüyoruz (Manarte ark., 2021). Ancak, çalışmamızda yürütücü işlevlerin değerlendirilmesiyle ilgili kesin ölçümler kaydedilmemiştir. Bu bağlamda gelecekte yapılacak araştırmalarda, yürütücü işlevlerin kapsamlı testlerini içeren çalışmalar, PuL'nin yürütücü işlevlerdeki rolünü daha ayrıntılı bir şekilde anlamak için gerekli olacaktır.

Pulvinarın hacim ve şekil değişiklikleri, daha önce çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Ancak, bu çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü, katılımcı demografisi (çocuklar, ergenler ve yetişkinler) ve tıbbi geçmiş gibi farklılıklara bağlı olarak tutarsızlıklar devam

etmektedir. Örneğin, bazı çalışmalar, OKB'li ilaçsız ve ilaç kullanan yetişkin hastalarda, pulvinar dahil olmak üzere tüm talamus alt çekirdeklerinde hacim azalması (Jurng ark., 2021; Weeland, Kasprzak, ark., 2022). Öte yandan, Shaw ve arkadaşları, OKB'li ilaç kullanan hastalar ve sağlıklı kardeşlerinde, kontrollere kıyasla, özellikle anterior ve pulvinar çekirdeklerde belirgin bir yüzey alanı artışı bildirmiştir (Shaw ark., 2015). Gri madde bulgularımız, Shaw ve arkadaşlarının bildirdikleriyle uyumludur. OKB grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla sol PuA'da daha fazla gri madde hacmi tespit ettik. Bütün pulvinar yerine bireysel olarak pulvinar alt çekirdeklerine odaklanmamız sebebiyle, gri madde ile ilgili gözlemlerimizin önemli olduğunu düşünüyoruz. Sol PuA'daki gri madde artışı, muhtemelen hastalık mekanizmalarıyla veya özellikleriyle ilişkili nöronal hipertrofiye ya da kortikal ve/veya subkortikal budamaya dair nörogelişimsel bir bozukluğa işaret eden olası bir mekanizmayı düşündürmektedir (Christopher J. Christian, Todd Lencz, Delbert G. Robinson, Katherine E. Burdick, Manzar Ashtari, Anil K. Malhotra, Julia D. Betensky, 2008). Ayrıca, PuA'nın somatosensoryal işlevlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Benarroch, 2015; Guedj & Vuilleumier, 2020) Dolayısıyla, OKB'li bireylerde gözlemlenen artmış gri madde hacmi, artmış bağlantısallığı gibi, somatosensoryal bağlantılı kompulsiyonlarla da ilişkili olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, OKB'de bütün pulvinar yerine pulvinar'ın alt çekirdeklerine odaklandık. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, OKB hastalarında pulvinar alt çekirdeklerinin ele alındığı ilk çalışmadır. Sol ve sağ PuA ve sol PuL gibi alt çekirdeklerde fonksiyonel bağlantı değişikliklerinin yanı sıra, sol PuA'da gri madde hacmi değişikliği gözlemledik. Pulvinar'ın bu alt bölgeleri, iki grup arasındaki fonksiyonel bağlantı ve gri madde hacmindeki farklılıklar nedeniyle OKB'nin patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bulgularımız, OKB hastalarında pulvinar'ın alt çekirdeklerinde görülen bu fonksiyonel ve anatomik değişiklikleri doğrulamak ve daha iyi anlamak için daha fazla araştırmayı teşvik etmektedir.

Bu çalışmada elde edilen değerli fonksiyonel ve anatomik bulgulara rağmen, bazı sınırlamaların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İlk olarak, bu çalışmaya dahil edilen OKB hastalarının çoğu ilaç kullanıyordu ve bu durum sonuçlarımız üzerinde etkili olabilir. İkinci olarak, fonksiyonel ve gri madde bulgularımızı OKB'deki klinik belirtilerle ilişkilendirmemize rağmen, aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik. Daha kapsamlı bir çalışma, daha büyük bir örneklem büyüklüğünü kapsayan ve OKB'li katılımcıları ilaç kullanmayan ve ilaç kullanan gruplara ayıran bir yaklaşımla, pulvinar'ın alt çekirdeklerinin OKB'nin patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlama imkânı sunabilir.

7. KAYNAKLAR

Adams, M. M., Hof, P. R., Gattass, R., Webster, M. J., & Ungerleider, L. G. (2000). Visual cortical projections and chemoarchitecture of macaque monkey pulvinar. *Journal of Comparative Neurology*, *419*(3), 377–393. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000410)419:3<377::AID-CNE9>3.0.CO;2-E

Afrasiabi, M., Redinbaugh, M. J., Phillips, J. M., Kambi, N. A., Mohanta, S., Raz, A., … Saalmann, Y. B. (2021). Consciousness depends on integration between parietal cortex, striatum, and thalamus. *Cell Systems*, *12*(4), 363-373.e11. https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.02.003

Arcaro, M. J., Pinsk, M. A., & Kastner, S. (2015). The anatomical and functional organization of the human visual pulvinar. *Journal of Neuroscience*, *35*(27), 9848–9871. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1575-14.2015

Arend, I., Henik, A., & Okon-Singer, H. (2015). Dissociating emotion and attention functions in the pulvinar nucleus of the thalamus. *Neuropsychology*, *29*(2), 191–196. https://doi.org/10.1037/neu0000139

Atmaca, M., Korucu, T., Tabara, M. F., Yildirim, H., & Kılıç, M. C. (2019). Volumetric MRI study of orbito-frontal cortex and thalamus in obsessive-compulsive personality disorder. *Journal of Clinical Neuroscience*, *64*, 89–93. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.03.062

Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., & Kursad Poyraz, A. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(1), 46–52. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.008

Atmaca, M., Yildirimb, H., Ozdemirb, H., Aydinb, A., Tezcana, E., & Ozlera, S. (2006). Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(6), 1051–1057. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.033

Barron, D. S., Tandon, N., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2014). Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *55*(6), 1–6. https://doi.org/10.1111/epi.12637

Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise

correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*(1), 90–101. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

Benarroch, E. E. (2015, Şubat 17). Pulvinar: Associative role in cortical function and clinical correlations. *Neurology*, C. 84, ss. 738–747. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001276

Bender, D. B. (1988). Electrophysiological and behavioral experiments on the primate pulvinar. *Progress in Brain Research*, *75*(C), 55–65. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60465-3

Bloch, M. H., Green, C., Kichuk, S. A., Dombrowski, P. A., Wasylink, S., Billingslea, E., … Pittenger, C. (2013). Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, *30*(8), 716–722. https://doi.org/10.1002/da.22103

Boedhoe, P. S. W., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S. H., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., … Van Den Heuvel, O. A. (2017). Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: A worldwide meta- and mega-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *174*(1), 60–70. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201

Bokor, G., & Anderson, P. D. (2014). Obsessive-compulsive disorder. *Journal of Pharmacy Practice*, *27*(2), 116–130. https://doi.org/10.1177/0897190014521996

Bridge, H., Leopold, D. A., & Bourne, J. A. (2016). Adaptive Pulvinar Circuitry Supports Visual Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(2), 146–157. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.003

Bruin, W. B., Abe, Y., Alonso, P., Anticevic, A., Backhausen, L. L., Balachander, S., … van Wingen, G. A. (2023). The functional connectome in obsessive-compulsive disorder: resting-state mega-analysis and machine learning classification for the ENIGMA-OCD consortium. *Molecular Psychiatry*, (August 2022). https://doi.org/10.1038/s41380-023-02077-0

Buchsbaum, M. S., Buchsbaum, B. R., Chokron, S., Tang, C., Wei, T. C., & Byne, W. (2006). Thalamocortical circuits: fMRI assessment of the pulvinar and medial dorsal nucleus in normal volunteers. *Neuroscience Letters*, *404*(3), 282–287. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.063

Chao-Gan, Y., & Yu-Feng, Z. (2010). DPARSF: A MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*(May), 1–7. https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00013

Christine Baleydier and Morel, A. (1992). Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Visual Neuroscience*, *8*, 391–

405. https://doi.org/10.1017/S0952523800004922

Christopher J. Christian, Todd Lencz, Delbert G. Robinson, Katherine E. Burdick, Manzar Ashtari, Anil K. Malhotra, Julia D. Betensky, P. R. S. (2008). Gray Matter Structural Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder: Relationship to Neuropsychological Functions. *Psychiatry Research*, *164*(2), 123–131. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022

Cottraux, J., Gérard, D., Cinotti, L., Froment, J. C., Deiber, M. P., Le Bars, D., … Mauguière, F. (1996). A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research*, *60*(2–3), 101–112. https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02697-2

Del Casale, A., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., De Rossi, P., Curto, M., Janiri, D., … Brugnoli, R. (2016). Executive functions in obsessive–compulsive disorder: An activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies. *World Journal of Biological Psychiatry*, *17*(5), 378–393. https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1102323

den Braber, A., Ent, D. van t., Blokland, G. A. M., van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Veltman, D. J., … Boomsma, D. I. (2008). An fMRI study in monozygotic twins discordant for obsessive-compulsive symptoms. *Biological Psychology*, *79*(1), 91–102. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.01.010

Ding, Z., Ding, Z., Chen, Y., Lv, D., Li, T., Shang, T., … Li, P. (2023). Decreased gray matter volume and dynamic functional alterations in medicine-free obsessive-compulsive disorder. *BMC Psychiatry*, *23*(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s12888-023-04740-w

Dumbrava, D., Faubert, J., & Casanova, C. (2001). Global motion integration in the cat's lateral posterior-pulvinar complex. *European Journal of Neuroscience*, *13*(12), 2218–2226. https://doi.org/10.1046/j.0953-816X.2001.01598.x

Eric Burguie` re1 Patricia Monteiro, Luc Mallet, G. F. and A. M. G. (2015). ScienceDirect Striatal circuits , habits , and implications for obsessive – compulsive disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, *30*, 39–65.

Erskine, D., Thomas, A. J., Attems, J., Taylor, J. P., McKeith, I. G., Morris, C. M., & Khundakar, A. A. (2017). Specific patterns of neuronal loss in the pulvinar nucleus in dementia with lewy bodies. *Movement Disorders*, *32*(3), 414–422. https://doi.org/10.1002/mds.26887

Fan, J., Zhong, M., Gan, J., Liu, W., Niu, C., Liao, H., … Zhu, X. (2017). *Spontaneous neural activity in the right superior temporal gyrus and left middle temporal gyrus is associated with insight level in obsessive- compulsive disorder*. *207*(August 2016), 203–211.

Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *1*(1), 1–47.

Fischer, J., & Whitney, D. (2012). Attention gates visual coding in the human pulvinar. *Nature Communications*, *3*, 1051–1059. https://doi.org/10.1038/ncomms2054

Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., & Versiani, M. (2006). The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(3), 327–337. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.001

Fouche, J. P., Du Plessis, S., Hattingh, C., Roos, A., Lochner, C., Soriano-Mas, C., … Van Den Heuvel, O. A. (2017). Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *British Journal of Psychiatry*, *210*(1), 67–74. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164020

Fredericks, C. A., Brown, J. A., Deng, J., Kramer, A., Ossenkoppele, R., Rankin, K., … Seeley, W. W. (2019). Intrinsic connectivity networks in posterior cortical atrophy: A role for the pulvinar? *NeuroImage: Clinical*, *21*(November 2018), 101628. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101628

Frist, K. J. (2000). *Voxel-Based Morphometry — The Methods*. *821*, 805–821.

Gattass, R., Galkin, T. W., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (2014). Subcortical connections of area V4 in the macaque. *Journal of Comparative Neurology*. https://doi.org/10.1002/cne.23513

Gilbert, A. R., Moore, G. J., Keshavan, M. S., Paulson, L. A. D., Narula, V., Mac Master, F. P., … Rosenberg, D. R. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive- compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of General Psychiatry*, *57*(5), 449–456. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.449

Grieve, K. L., Acuña, C., & Cudeiro, J. (2000). The primate pulvinar nuclei: Vision and action. *Trends in Neurosciences*, *23*(1), 35–39. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01482-4

Guedj, C., & Vuilleumier, P. (2020). Functional connectivity fingerprints of the human pulvinar: Decoding its role in cognition. *NeuroImage*, *221*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117162

Gutierrez, C., Yaun, A., & Cusick, C. G. (1995). Neurochemical subdivisions of the inferior pulvinar in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *363*(4), 545–562. https://doi.org/10.1002/cne.903630404

Haynes, W. I. A., Clair, A. H., Fernandez-Vidal, S., Gholipour, B., Morgiève, M., & Mallet, L. (2018). Altered anatomical connections of associative and limbic cortico-basal-ganglia circuits in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *51*, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.01.005

Heckers, S., Geula, C., & Mesulam, M. -M. (1992). Cholinergic innervation of the human thalamus: Dual origin and differential nuclear distribution. *Journal of Comparative Neurology*, *325*(1), 68–82. https://doi.org/10.1002/cne.903250107

Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, *18*(8), 386–404. https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1

Homman-Ludiye, J., & Bourne, J. A. (2019). The medial pulvinar: function, origin and association with neurodevelopmental disorders. *Journal of Anatomy*, *235*(3), 507–520. https://doi.org/10.1111/joa.12932

Iglesias, J. E., Insausti, R., Lerma-Usabiaga, G., Bocchetta, M., Van Leemput, K., Greve, D. N., … Paz-Alonso, P. M. (2018). A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *NeuroImage*, *183*(June), 314–326. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.012

Jalal, B., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2023). Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain and Behavior*, *13*(6), 1–18. https://doi.org/10.1002/brb3.3000

Jung-Seok Choi, Hye-Soo Kim, So Young Yoo, Tae-Hyun Ha, Joon-Hwan Chang, Young Youn Kim, Yong-Wook Shin, and J. S. K. (2006). Morphometric Alterations Of Anterior Superior Temporal Cortex In Obsessive–Compulsive Disorder. *DEPRESSION AND ANXIETY*, *23*, 290–296. https://doi.org/10.1002/da

Jurng, J., Park, H., Kim, T., Park, I., Moon, S. Y., Lho, S. K., … Kwon, J. S. (2021). Smaller volume of posterior thalamic nuclei in patients with obsessive–compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*, *30*, 102686. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102686

Kaas, J. H., & Lyon, D. C. (2007a). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Research Reviews*, *55*(2 SPEC. ISS.), 285–296. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.008

Kaas, J. H., & Lyon, D. C. (2007b). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Research Reviews*, C. 55, ss. 285–296. Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.008

Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., & Fentress, J. C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(1), 45–59. https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8

Karunakaran, K. D., Yuan, R., He, J., Zhao, J., Cui, J. L., Zang, Y. F., … Biswal, B. B. (2020). Resting-State Functional Connectivity of the Thalamus in Complete Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(2), 122–133. https://doi.org/10.1177/1545968319893299

Kastner, S., O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Fehd, H. M., Herwig, U., & Pinsk, M. A. (2004). Functional Imaging of the Human Lateral Geniculate Nucleus and Pulvinar. *Journal of Neurophysiology*, *91*(1), 438–448. https://doi.org/10.1152/jn.00553.2003

Kim, J., Myung Chul Lee, Kim, J., In Young Kim, Kim, S. I., Moon Hee Han, … Jun Soo Kwon. (2001). Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *British Journal of Psychiatry*, *179*(OCT.), 330–334. https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.330

Kumar, V. J., van Oort, E., Scheffler, K., Beckmann, C. F., & Grodd, W. (2017). Functional anatomy of the human thalamus at rest. *NeuroImage*, *147*(October 2016), 678–691. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.071

Leh, S. E., Chakravarty, M. M., & Ptito, A. (2008). The connectivity of the human pulvinar: A diffusion tensor imaging tractography study. *International Journal of Biomedical Imaging*, *2008*(1). https://doi.org/10.1155/2008/789539

Li, K., Zhang, H., Yang, Y., Zhu, J., Wang, B., Shi, Y., … Zhang, H. (2019). Abnormal functional network of the thalamic subregions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Brain Research*, *371*(January), 1–8. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111982

Li, X., Sroubek, A., Kelly, M. S., Lesser, I., Sussman, E., He, Y., … Foxe, J. J. (2012). Atypical pulvinar-cortical pathways during sustained attention performance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(11). https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.013

Liu, J., Cao, L., Li, H., Gao, Y., Bu, X., & Liang, K. (2022). *Neuroscience and*

Biobehavioral Reviews Abnormal resting-state functional connectivity in patients with obsessive-compulsive disorder : A systematic review and meta-analysis. *135*(August 2021).

Liu, W., Gan, J., Fan, J., Zheng, H., Li, S., Chan, R. C. K., … Zhu, X. (2019). Associations of cortical thickness, surface area and subcortical volumes with insight in drug-naïve adults with obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*, *24*(April). https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102037

Manarte, L., Andrade, A. R., do Rosário, L., Sampaio, D., Figueira, M. L., Morgado, P., & Sahakian, B. J. (2021). Executive functions and insight in OCD: a comparative study. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03227-w

Matsuura, K., Maeda, M., Satoh, M., Tabei, K. I., Araki, T., Umino, M., … Tomimoto, H. (2019). Low pulvinar intensity in susceptibility-weighted imaging may suggest cognitive worsening after deep brain stimulation therapy in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *10*(OCT), 1–8. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01158

Mazaika, P. K., Hoeft, F., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2009). Methods and Software for fMRI Analysis of Clinical Subjects. *NeuroImage*, *47*, S58. https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70238-1

Morfini, F., Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castañón, A. (2023). Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN. *Frontiers in Neuroscience*, *17*(March). https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092125

Norman, L. J., Carlisi, C. O., Christakou, A., Murphy, C. M., Chantiluke, K., Giampietro, V., … Rubia, K. (2018). Frontostriatal Dysfunction During Decision Making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(8), 694–703. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.03.009

Odile A. van den Heuvel, Guido van Wingen, Carles Soriano-Mas, Pino Alonso, Samuel R. Chamberlain, Takashi Nakamae, Damiaan Denys, Anna E. Goudriaan, D. J. V. (2016). Brain Circuitry of Compulsivity Odile. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(5), 810–827. Tarihinde adresinden erişildi http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.039

Olszewski, J. (1952). *The Thalamus of the Macaca Mulatta*. Basel: Kerger. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cne.901000312

Penner, J., Osuch, E. A., Schaefer, B., Théberge, J., Neufeld, R. W. J., Menon, R. S., …

Williamson, P. C. (2018). Higher order thalamic nuclei resting network connectivity in early schizophrenia and major depressive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *272*(July 2017), 7–16. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.12.002

Petersen, S. E., Robinson, D. L., & Morris, J. D. (1987). Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia*, *25*(1 PART 1), 97–105. https://doi.org/10.1016/0028-3932(87)90046-7

Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142–2154. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018

Romanski, L. M., Giguere, M., Bates, J. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1997). Topographic Organization of Medial Pulvinar Connections With the Prefrontal Cortex in the Rhesus Monkey. Içinde *J. Comp. Neurol* (C. 379). Wiley-Liss, Inc.

Rosenberg, D. S., Mauguière, F., Catenoix, H., Faillenot, I., & Magnin, M. (2009). Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: A depth stimulation and evoked potential study in human brain. *Cerebral Cortex*, *19*(6), 1462–1473. https://doi.org/10.1093/cercor/bhn185

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-analsysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *33*(5), 405–412.

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 53–63. https://doi.org/10.1038/mp.2008.94

Russell, E. J., Fawcett, J. M., & Mazmanian, D. (2013). Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(4), 377–385. https://doi.org/10.4088/JCP.12r07917

Russo, M., Naro, A., Mastroeni, C., Morgante, F., Terranova, C., Muscatello, M. R., … Quartarone, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: A “sensory-motor” problem? *International Journal of Psychophysiology*, *92*(2), 74–78. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.007

Shaw, P., Sharp, W., Sudre, G., Wharton, A., Greenstein, D., Raznahan, A., … Rapoport, J. (2015). Subcortical and cortical morphological anomalies as an endophenotype in

obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *20*(2), 224–231. https://doi.org/10.1038/mp.2014.3

Sherman, S. M. (2007). The thalamus is more than just a relay. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(4), 417–422. https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.003

Shipp, S. (2003). The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *358*(1438), 1605–1624. https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1213

SID~AI~, P. R. and R. L. (1969). Telencephalic Origin of Pulvinar Neurons in the Fetal Human Brain*. Içinde *Z. Anat. Entwickl.-Gesch* (C. 129).

Sirotin, Y. B., & Das, A. (2009). Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature*, *457*(7228), 475–479. https://doi.org/10.1038/nature07664

Stein, D. J., * D. L. C. C., , Christine Lochner, E. C. M., , Y. C. Janardhan Reddy, R. G. S., Heuvel, O. A. van den, And, & Simpson, H. B. (2019). Obsessive compulsive disorder. *NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS*, *5*(52), 1–21. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2528-5_10

Stevens, B. K. P., Hoffman, J., & Hsia, C. (1998). *Sensory-Motor Aspects of Obsessive-Compulsive Disorder*. *3*(7), 1–6.

Tak, K., Lee, S., Choi, E., Suh, S. W., Oh, D. J., Moon, W., … Kim, K. W. (2020). Magnetic Resonance Imaging Texture of Medial Pulvinar in Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *49*(1), 8–15. https://doi.org/10.1159/000506798

Tamietto, M., Pullens, P., De Gelder, B., Weiskrantz, L., & Goebel, R. (2012). Subcortical connections to human amygdala and changes following destruction of the visual cortex. *Current Biology*, *22*(15), 1449–1455. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.006

Tang, Wanjie, Huang, X., Li, B., Jiang, X., Li, F., Xu, J., … Gong, Q. (2015). Structural brain abnormalities correlate with clinical features in patients with drug-naïve OCD: A DARTEL-enhanced voxel-based morphometry study. *Behavioural Brain Research*, *294*, 72–80. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.061

Tang, Wenxin, Zhu, Q., Gong, X., Zhu, C., Wang, Y., & Chen, S. (2016). Cortico-striato-thalamo-cortical circuit abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric and fMRI study of the whole brain. *Behavioural Brain Research*, *313*, 17–22. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.004

Tao, Q., Dang, J., Niu, X., Gao, X., Zhang, M., Yang, Z., … Zhang, Y. (2023). White matter microstructural abnormalities and gray matter volume alterations in obsessive-compulsive disorder: A coordinate-based meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *320*(September 2022), 751–761. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.035

Trojanowski, J. Q., & Jacobson, S. (1976). Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *169*(3), 371–392. https://doi.org/10.1002/cne.901690307

van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–534. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008

van Velzen, L. S., Vriend, C., de Wit, S. J., & van den Heuvel, O. A. (2014). Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(JUNE), 1–22. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419

Vandewouw, M. M., Choi, E. J., Hammill, C., Arnold, P., Schachar, R., Lerch, J. P., … Taylor, M. J. (2020). Emotional face processing across neurodevelopmental disorders: a dynamic faces study in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41398-020-01063-2

Velioglu, H. A., Ayyildiz, B., Ayyildiz, S., Sutcubasi, B., Hanoglu, L., Bayraktaroglu, Z., & Yulug, B. (2022). A structural and resting-state functional connectivity investigation of the pulvinar in elderly individuals and Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia*, (June), 1–16. https://doi.org/10.1002/alz.12850

Weeland, C. J., Kasprzak, S., de Joode, N. T., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S. H., … Vriend, C. (2022). The thalamus and its subnuclei—a gateway to obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, *12*(1). https://doi.org/10.1038/s41398-022-01823-2

Weeland, C. J., Vriend, C., van der Werf, Y., Huyser, C., Hillegers, M., Tiemeier, H., … van den Heuvel, O. A. (2022). Thalamic Subregions and Obsessive-Compulsive Symptoms in 2,500 Children From the General Population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *61*(2), 321–330. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.05.024

Wilke, M., Schneider, L., Dominguez-Vargas, A. U., Schmidt-Samoa, C., Miloserdov, K.,

Nazzal, A., … Bähr, M. (2018). Reach and grasp deficits following damage to the dorsal pulvinar. *Cortex*, *99*, 135–149. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.10.011

Xia, J., Fan, J., Du, H., Liu, W., Li, S., Zhu, J., … Zhu, X. (2019). Abnormal spontaneous neural activity in the medial prefrontal cortex and right superior temporal gyrus correlates with anhedonia severity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *259*(December 2018), 47–55. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.019

Yu, X. M., Qiu, L. L., Huang, H. X., Zuo, X., Zhou, Z. H., Wang, S., … Tian, L. (2021). Comparison of resting-state spontaneous brain activity between treatment-naive schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 1–14. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03554-y

Yulug, B., Ipek, L., Ayyildiz, S., Sayman, D., Cankaya, S., Salar, A. B., … Hanoglu, L. (2024). *The functional role of the pulvinar in discriminating between objective and subjective cognitive impairment in major depressive disorder*. (September 2023), 1–11. https://doi.org/10.1002/trc2.12450

Zou, Q., Long, X., Zuo, X., Yan, C., Zhu, C., Yang, Y., … Zang, Y. (2009). Functional connectivity between the thalamus and visual cortex under eyes closed and eyes open conditions: A resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, *30*(9), 3066–3078. https://doi.org/10.1002/hbm.20728

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	
Doğum Yeri ve Tarihi	
İletişim Adresi	
Telefon E-Posta	
Eğitim	
Mesleki Deneyim İş Bilgileri	
Yabancı Dil Bilgileri	

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

Makaleler

1- Yulug B, Ayyildiz S, Sayman D, Karaca R, Ipek L, Cankaya S, Salar AB, **Ayyildiz B**, Mikuta C, Yagci N, Oktem EO, Ozsimsek A, Velioglu HA, Hanoglu L. The functional role of the pulvinar in discriminating between objective and subjective cognitive impairment in major depressive disorder. Alzheimers Dement (N Y). 2024 Feb 9;10(1):e12450. (Index: Medicus)

2- Yulug B, **Ayyıldız B**, Ayyıldız S, Sayman D, Salar AB, Cankaya S, Ozdemir Oktem E, Ozsimsek A, Kurt CC, Lakadamyalı H, Akturk A, Altay Ö, Hanoglu L, Velioglu HA, Mardinoglu A. Infection with COVID-19 is no longer a public emergency: But what about degenerative dementia? J Med Virol. 2023 Sep;95(9):e29072. (Index:Medicus)

3- Velioglu HA, **Ayyildiz B**, Ayyildiz S, Sutcubasi B, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Yulug B. A structural and resting-state functional connectivity investigation of the pulvinar in elderly individuals and Alzheimer's disease patients. Alzheimers Dement. 2023 Jul;19(7):2774-2789. (Index:Medicus)

4- Ayyildiz S, Velioglu HA, **Ayyildiz B**, Sutcubasi B, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Yildirim S, Atasever A, Yulug B. Differentiation of claustrum resting-state functional connectivity in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. Hum Brain Mapp. 2023 Mar;44(4):1741-1750. (Index: MEDLINE®PubMed®PubMed Central®Index Medicus®)

5- Örs A, Çolak T, Bamaç B, Isık M, Özbek A, Akansel G, Memisoglu K, **Ayyıldız B**. Morphometric evaluation of second to fifth metacarpals for retrograde intramedullary headless screw fixation. Int J Morphol 2022;40(04):1075–1080 (Index: Index Medicus Latino-American (IMLA)

6- Demirbas AT, Demirtas I, Sonmez Topcu F, Karasu S, **Ayyıldiz B**. A rare case report: bilateral occipital artery arising from the vertebral artery. Surg Radiol Anat. 2021 Nov;43(11):1901-1904. (Index: Medicus)

7- Demirtaş I, **Ayyıldız B,** Demirbaş AT, Ayyıldız S, Sönmez Topcu F, Kuş KC, Kurt MA. Geometric morphometric study of anterior branches of external carotid artery and carotid bifurcation by 3D-CT angiography. Surg Radiol Anat. 2022 Jul;44(7):1029-1036. (Index: Medicus)

8- I Demirtaş, S Ayyıldız, **B Ayyıldız**, KÇ Kuş. Distance education during social isolation: An evaluation of student attitudes and perceptions using the web-based learning environment instrument (WEBLEI). - Anatomy, 2021. (Index: ULAKBIM, Index Copernicus)

9- Demirtaş İ, Ayyıldız S, **Ayyıldız B,** Kuş K. Sosyal İzolasyon Döneminde Uzaktan Öğretim Modelinin Tıp Fakültesi Öğrencileri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. STED. 2020;29(5):340-5. (Index: ULAKBİM)

Bildiriler	Ayyildiz S, Velioglu HA, **Ayyildiz B**, Sutcubasi B, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Yildirim S, Atasever A, Yulug B. "Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında claustrum'un fonksiyonel bağlantısallığındaki değişimler: dinlenim durumu fMRG çalışması" 20. *Ulusal Sinirbilim Kongresi (USK)* İstanbul Türkiye, Ekim 19 – 22, 2022.

9. EKLER

EK.1.1. Etik Kurul Onayı

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta		
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Obsesif kompulsif bozukluğu (OKB) olan hastalarda pulvinar'ın istirahat durumu fonksiyonel bağlantıları ve hacimsel analizlerinin incelenmesi	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Tuncay Çolak	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Anatomi	
	Araştırma Merkez(ler)i	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	
	Destekleyici		
	Araştırmanın Türü		
	Araştırmanın Tipi		
Karar ve Dayanak	**Tarih : 02/11/2023**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2023/18.24**	**Proje No: 2023/364**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	09.02.2021/KOGOEK01.6	1/1