



**Normal ve Major Depresyonlu Hasta Populasyonlarında  
Duygusal Çelişki Çözümlemenin Beyindeki Fonksiyonel Lokalizasyonu  
ve  
Etken Nöroanatomik Morfolojik Faktörlerin İncelenmesi**

**Proje No: 109E081**

Y. Doç. Dr. Didem Gökçay  
Prof. Dr. Metehan Çiçek  
Prof. Dr. Halise Devrimci-Özgüven  
Prof. Dr. Cem Atbaşoğlu  
Doç. Dr. Meram Can Saka

OCAK 2006  
ANKARA

## ÖNSÖZ

‘Normal ve Major Depresyonlu Hasta Populasyonlarında Duygusal Çelişki Çözümlemenin Beyindeki Fonksiyonel Lokalizasyonu ve Etken Nöroanatomik Morfolojik Faktörlerin İncelenmesi’ adlı bu çalışma, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Enformatik Enstitüsü’nden Didem Gökçay’ın yürütücülüğünde 2009-2012 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Yardımcı araştırmacı olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı’ndan Metehan Çiçek, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı’ndan Halise Devrimci-Özgüven, Cem Atbaşoğlu ve Meram Can Saka projede yer almışlardır. Çalışmamızda beyindeki özel bir bölge olan Anteriör Singulat Korteks üzerinde yapısal ve fonksiyonel araştırmalar yapılmış, sağlıklı ve hasta populasyonların verileri Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi ile Bilkent UMRAM merkezindeki 3T Siemens cihazında toplanmıştır. Çalışmamız Anteriör singulat bölgenin dorsal ve rostral kısmında normal ve hasta populasyonlar arasında işlevsel farklar olduğunu göstermiş, çalışmamızın masrafları 109E081 nolu TUBITAK 1001 projesi olarak TUBITAK tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi .....	3
Şekil Listesi .....	4
Özet .....	5
Abstract .....	7
Giriş .....	9
Genel Bilgiler .....	11
Gereç ve Yöntem .....	16
Bulgular .....	26
Sonuç ve Öneriler .....	39
Referanslar .....	41
Proje özet bilgi formu .....	46

Ek 1: fMRI deneyinde Kullanılan Kelime Sıralaması

Ek 2: Hasta Kabul Kriterleri

Ek 3: SPM Grup Analizi Aşamaları

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Denek bilgileri .....	17
Tablo 2. MR Çekim parametreleri .....	18
Tablo 3. Kullanılan Yazılımlar .....	19
Tablo 4. Sağlıklı deneklerde ACC alt bölgelerinin ortalama T1 değerleri .....	27
Tablo 5. Major depresyonu olan deneklerde ACC alt bölgelerinin ortalama T1 değerleri .....	27
Tablo 6. Hasta ve Sağlıklı beyinler için Freesurfer ile hesaplanmış yapısal değerler .....	28
Tablo 7. Sağ ve Sol Hemisfer Freesurfer ACC alt-bölgeleri .....	29
Tablo 8. Örnek Sol Hemisfer .....	30
Tablo 9. Örnek Sağ Hemisfer .....	31
Tablo 10. Major depresyonlu ve normal bireylerden örnek gıyabi ağ haritaları .....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ön Singulat Korteks (Bush, vd., 2000)	12
Şekil 2. Mayberg vd.nin duygu durumu modeli (1999)	13
Şekil 3. Projenin veri toplama ve analiz şeması	18
Şekil 4. T1 doku değerlerinin görsellenmesi ve ACC kompartmaları	20
Şekil 5. fMRI deney akışı	22
Şekil 6. Normal grupta Kelime-Yüz Emosyonel Stroop cevap hızları	23
Şekil 7. Depresyon grubunda Kelime-Yüz Emosyonel Stroop cevap hızları	23
Şekil 8. Depresyon grubunda Kelime-Yüz Emosyonel Stroop testindeki uyumlu ve uyumsuz durumların cevap hızı farkı skoru (CS) ile Hamilton skoru ilişkisi	24
Şekil 9. T1 kestirimi sonucunda elde edilen T1 değerinin intensite olarak görsellenmesi	26
Şekil 10. Sağlıklı deneklerde Dorsal ACCde odaklanan çelişki çözümüleme işlevi	33
Şekil 11. Sağlıklı deneklerde duygusal uyarının olumluluk ekseninde değerlendirilmesi işlevi: Ventral/Rostral ACC ve Superior Frontal Korteks	33
Şekil 12. Sağlıklı ve hasta denekler arasında Dorsal singulat kortekste (Dorsal ACC) ve ayrıca Superior frontal korteks ile Posterior Insula'da çelişki uyarısına gösterilen beyin aktivitesindeki fark	34
Şekil 13. Sağlıklı ve hasta denekler arasında orbitofrontal kortekste olumluluk uyarısına gösterilen beyin aktivitesindeki fark ( $p < 0.01$ , kümelenme eşiği 5 voksel)	34
Şekil 14. 7 hasta denekte giyabi ağdaki 4 bolgenin korelasyon	36
Şekil 15. 7 normal denekte giyabi ağdaki 4 bolgenin korelasyon katsayıları	37
Şekil 16. Sağlıklı ve hasta gruplar arasında giyabi ağın alt bölgelerindeki konnektivite farkları	38

## ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamalarına göre depresyon dünya çapında 120 milyondan fazla insanı etkisi altına almış olan ve kimi zaman intiharla sonuçlanabilen, dolayısıyla anlaşılması önem arzeden bir hastalıktır. Depresyon hastalarının bilişsel ve emosyonel fonksiyonlarında (ör: çelişki çözümüleme, dikkat, motivasyon, ve amaca yönelik işlevler) pek çok davranışsal, metabolik ve beyin aktivasyonu bozuklukları tespit edilmiştir. Bu bozuklukların önemli bir kısmı, prefrontal bölgedeki pek çok anatomik yapı ile direkt bağlantıları olan anterior-singulat kortekste lokalize olmuş durumdadır.

Öte yandan, depresyonlu hastaların beyinleri ile normal beyinler yapısal olarak karşılaştırıldığında, hastaların beyinlerinde gözlenen en önemli farklılıklar, prefrontal korteksin ve limbik sistemin karşılıklı olarak bağlantısı olan bölgelerindeki (ör: amygdala, hippocampus, parahippocampal girus, anterior singulat korteks, orbito-frontal korteks) hacimsel azalmalardır. Bu farklılıklar bilinmekle birlikte, günümüzde morfolojik ve fonksiyonel nörogörüntüleme alanında geliştirilmiş en son teknikleri birarada kullanarak depresyondaki yapısal ve işlevsel sorunları aynı anda ele alan çalışma pek azdır.

Projemizde nörogörüntülemeledeki en son teknikler kullanılarak ve yeni teknikler geliştirilerek önemli bir işlevsel bozukluk olan duygusal-çelişki çözümlemenin depresyonlu hastaların beyindeki lokalizasyonu ve fonksiyonel sorunların oluşmasında etken olabilecek yapısal faktörler incelenmektedir. MR görüntülerinde anterior-singulat korteksin ve alt-bölgelerinin dokusal karakteristiği, T1, longitudinal relaksasyon zamanı üzerinden araştırılmaktadır. Buradaki bulgular, diğer yapısal özellikler olan hacim ve korteks kalınlığı ile ilişkilendirilmektedir. Diğer taraftan Anterior singulat korteks tarafından üstlenilen duygusal çelişki çözümüleme işlevi, kendi geliştirdiğimiz bir bilgisayar testi kullanılarak fMR görüntüleme ile araştırılmaktadır. Sağlıklı ve depresyonlu bireylerdeki beyin aktivitesi haritaları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmaktadır.

Çalışmalarımız sonucunda üç temel bulguya ulaşmak mümkün olmuştur: 1. Sağlıklı bireylerde Anterior singulat kortekste Dorsal, Rostral ve ventral bölgelerde doku farklılıkları mevcuttur 2. Sağlıklı bireylerde çelişki çözümüleme işlevi Dorsal ACC, uyarının duygusal değerlendirmesi Rostral ve Ventral ACC'de odaklanmıştır. 3. Duygusal Çelişki çözümüleme

testinde, hasta ve sağlıklı bireyler arasında Rostral ACC, Dorsal ACC ve Orbitofrontal kortekste beyin aktivitesi farklılıkları mevcuttur. Depresyonlu hasta sayısı arttırılabilirse, hacimsel ve korteks kalınlığı gibi yapısal farklılıkları da daha detaylı olarak incelememiz mümkün olacaktır.

## **ABSTRACT**

According to the World Health Organization, depression is a debilitating disease affecting some 120 million people worldwide, sometimes even resulting in suicide. Many behavioral, metabolic and brain activation disorders have been found in the cognitive and emotional functions (ex: conflict resolution, attention, motivation, goal-oriented-behavior) of depressive patients. An important fraction of these dysfunctionalities have been localized in the anterior-cingulate cortex, which is connected to a multitude of anatomical structures in the prefrontal lobe.

On the other hand, when the brains of depression patients and healthy controls are compared morphologically, major differences in terms of volumetric reductions are found in the patients' brains, mostly in regions in the prefrontal and limbic systems (such as: amygdala, hippocampus, parahippocampal gyrus, anterior cingulate cortex (ACC), orbito-frontal cortex, which are conjoined reciprocally. Although these differences have been reported for a while now, there are very few depression studies which investigate the structural and functional problems at the same time using the most recent technological developments in neuroimaging.

In this project, we are investigating the localization of problems in emotional conflict resolution in the depressive patients' brains, as well as the underlying structural factors using existing state-of-the-art techniques as well as new techniques developed by us. Through the newly intended structural technique, the structural characteristics of the anterior-cingulate cortex will be investigated, based on the T1 longitudinal relaxation times. These findings are being correlated with other structural measurements such as volume and cortical thickness. On another front, we are studying the emotional conflict resolution process localized to the anterior cingulate cortex through a new emotional conflict test that we have developed for administration during fMRI. We then investigate the brain activity maps of the healthy and depressed populations through statistical analysis.

At the end of our investigations, we were able to reach three principal findings: 1. In the healthy brains, there exist tissue differences in the Dorsal, Rostral and Ventral compartments of the ACC. 2. The conflict resolution process is centered at the Dorsal ACC of healthy



population, while evaluation of the emotional stimuli is localized to the Rostral and ventral Areas of ACC. 3. In the emotional conflict resolution test, healthy and depressed populations show activity differences at the Rostral, Dorsal ACC as well as Orbitofrontal Cortex. If we are able to increase the scans for depressed population, we will be able to investigate the volume and cortical differences in more detail.

## I. GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) dünya sağlığını tehdit eden en önemli hastalıkların başında yer almaktadır. Üzüntü, umutsuzluk, kendini işe yaramaz hissetme, suçluluk duyma, isteksizlik, asabilik, yorgunluk, uykusuzluk, aşırı uyku, aşırı yeme yada iştah kaybı gibi bir çok negatif durumun en az iki hafta sürmesiyle ortaya çıkan, insanı intihara kadar sürükleyebilen bir hastalıktır. Depresyon bilişsel aktiviteleri de olumsuz yönde etkiler. Depresyon hastaları kolay karar veremez, dikkatlerini yaptıkları işe odaklayamaz, problem çözmeleri veya okuma-yazma yapmaları istendiğinde hızlı bir şekilde zihinsel yorgunluğa kapılırlar (Christensen, Griffiths, Mackinnon, & Jacomb, 1997). Bazı durumlarda hafıza kaybı ve hatta konuşma bozukluğu gösterdikleri bile olmuştur (Ravnkilde, vd., 2002). Dolayısıyla da dikkat gerektiren Go-NoGo, karar verme/değiştirme gerektiren Wisconsin Kart Eşleme Testi ve çelişki çözümlene ya da uyumsuz durumu inhibe etmeyi gerektiren Stroop Testlerinde başarısız olurlar (Markela-Lerenc, Kaiser, Fiedler, Weisbrod & Mundt 2006). Depresyon hastaları için çelişki, süreğen negatif düşünceleri ve günlük aktivitelerini yerine getirmelerini sağlamak için düşünmeleri gereken düşünceler arasında oluşur. Erickson vd. (2005) depresyon hastalarının üzüntü içerikli hedeflere mutluluk içerikli hedeflerden daha kısa sürede cevap verdiğini göstermiştir, halbuki sağlıklı grup bunun tam tersi şekilde testi cevaplandırmışlardır. Normalde sağlıklı bireylerin pozitif yönde bir meyli varken hastaların bunun tersine negatif yönde bir meyli var gibi gözükmektedir.

Klinik olarak depresyonun ölçümü ve teşhisi Hamilton Depresyon skalası ve Beck Depresyon Envanteri ile yapılmaktadır. Ne yazık ki bu ölçümler, hastanın bizzat kendisinin ifadesi doğrultusunda doldurulan anketler ile yapılmakta olduğundan, subjektiftir. Bu anketlerin geçerliliği kanıtlanmış olsa da daha objektif bir ölçüm yönteminin geliştirilmesi, klinik uygulama açısından çok önemlidir. METUNEURO Laboratuvarında bitmiş bir tez çalışmasında (Başgöze, 2008; Danışman: D. Gökçay), bilgisayarda geliştirilen bir duygusal çelişki çözümlene testi, Hamilton ölçeği ile orantılı olarak depresyon düzeyini belirleyebilmektedir.

Diğer taraftan, literatürde son 10 yıldır majör depresyon hastalığının beyindeki yapısal ve fonksiyonel alt yapısı ayrıntısıyla araştırılmaktadır. Depresyon hastalarında ACC, Hippokampus ve Amigdala'da hacim azalması (Koolschjin et. al: 2009), ACC'nin alt

bolgelerinde gri madde farklılaşması (Chana, 2003) şimdiye kadar üzerinde durulmuş olan yapısal farklılıklardır. Ayrıca Depresyon hastalarında Rostral Singulat Korteks (Rostral ACC) hacminin düşük olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Ballmaier, et al., 2004; Abe et.al, 2010). Fonksiyonel çalışmalar da ACC'nin yapısal farklılıklarının işlevsel sorunları tetikleyebileceğine işaret etmektedir. Negatif yüklü duyguların merkezi kabul edilen amigdala (LeDoux, 2000) ile ACC'nin fonksiyonel olarak birbirlerine bağımlı olduğu ve hatta rostral ACCnin amigdalanın süregelen negatif duygu üretimini inhibe ederek dengede tuttuğu öne sürülmektedir (Oler, Quirk & Whalen, 2009). Depresyonlu hastanın üzüntü durumu artmışken Rostral ACC aktivasyonunun azaldığı, dolayısıyla da ACC'nin amigdalayı inhibe etme görevini yerine getirememesi sonucunda hastanın negatif duygu durum içinde kaldığı iddia edilmektedir. Rostral ACC hacmi bu hastalarda az ise gri madde azlığı dolayısıyla sinirsel aktivite de azalacağından amygdala-ACC arasındaki bağlantının zayıflayacağı ve sonucunda ACC'nin amigdala negativitesini inhibe edemez hale gelip ve hastanın disforik bir döngü içine gireceği savlanabilir.

**Araştırmamız, yukarıda saydığımız bilgiler ışığında, şu hedeflere odaklanmıştır:**

1. Temel bilişsel yönetici işlevlerini üstlenen Anterior singulat korteks (ACC) ve bu korteksin alt bölgeleri, depresyon hastalarında yapısal farklar göstermekte midir?
2. Duygusal çelişki çözümüleme işlevi, sağlıklı ve hasta bireylerde beyinde nerelerde lokalize olmaktadır ?
3. Anterior singulat korteksin faaliyetleri, duygusal çelişki çözümüleme işlevinde depresyon hastalarında beyin aktivitesi farklarına neden olmakta mıdır?

Bu soruları cevaplamaya yönelik olarak, araştırmamızda MR görüntüleme ile ACC'nin yapısal özelliklerini araştırdık. Ayrıca fMR ve dinlenme durumu MR görüntüleme (RSfMRI) ile ACC'de işlevsel beyin aktivitesi farkları olup olmadığını inceledik.

Hali hazırdaki veri işleme teknolojisindeki sorunlar, ACC ve alt bölgelerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması için yetersiz kalmaktaydı. Dolayısıyla yapısal araştırmalarda bir yenilik olarak çoklu FLASH sekanslarından T1 doku kestirimi yaptık, bunun için kendi yazılımımızı ürettik. Fonksiyonel MR görüntülerinden beyin aktivitesi kestirimi için de Laplacian Eigenmaps yöntemini kullandık ve kendi yazılımımızı ürettik. METUNEURO'da geliştirilen duygusal çelişki çözümüleme testini fonksiyonel MR görüntüleme tekniği ile uyumlu hale

getirdik ve hem sağlıklı hem hasta bireylerin bu davranışsal teste MR ortamında katılabilmesini sağladık. Böylece teknik açıdan yenilikçi yaklaşımlar kullanarak Anterior Singulat Korteksin (ACC) beyindeki yapısını ve fonksiyonel görevini hem sağlıklı hem de hasta bireylerde ayrıntılı olarak inceleme imkanı bulduk.

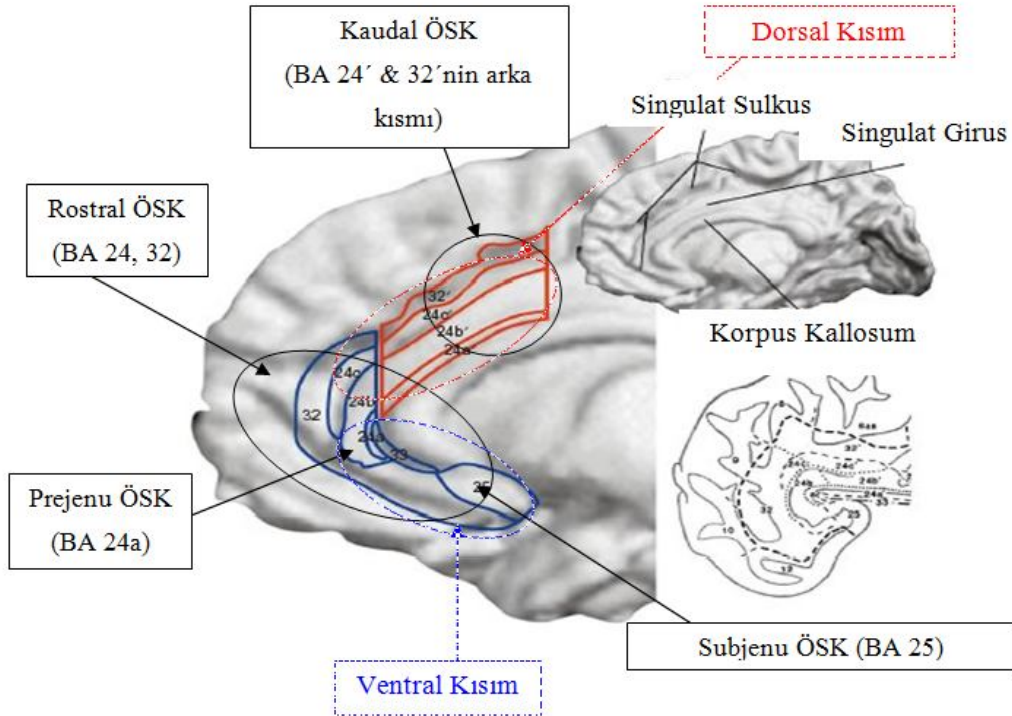
## II. GENEL BİLGİLER

Depresyon neredeyse 2500 yıldan beri bilinen bir hastalıktır. Ancak önemi ve yaygınlığı ile ilgili bilgilerimiz çok yenidir. Depresyonun yaşam boyu yaygınlığı kadınlarda % 10-25, erkeklerde % 5-12, nokta yaygınlığı ise % 4-6 dır (Kessler ve ark. 1994). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) depresyonu “dünya çapında en acil sağlık sorunları listesi”nde dördüncü sıraya koymuştur (Goldberg ve ark. 2000) ve 2020 yılına kadar en çok yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında ikinci sırayı alacağı öngörülmektedir (Murrey ve Lopez 1996). Hastalık, en önemli günlük işlevlerimizden biri olan çelişki çözümlemede ciddi sorunlara neden olduğundan, ekonomik açıdan da önemli bir kayıp yaratmakta, hastaların işgücünü düşürmekte, yada çalışmasını imkansız hale getirmektedir.

Çelişki çözümleme bilişsel sistemimizdeki yürütücü işlevlerden biridir. Bu sayede insanlar çevreye uyum sağlayabilir, günlük yaşamsal faaliyetlerini düzgün şekilde yerine getirebilirler (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001). Yürütücü işlevlerin özellikle prefrontal korteks tarafından üstlenildiği, ayrıca aktivasyon odaklarının anterior singulat kortekste bulunduğu bilinmektedir. Depresyon hastalarında çelişki çözümleme ile ilgili bozukluklar ve özellikle beyindeki ön singulat korteks bölgede hem morfolojik hem de aktivasyon azlığına dayalı farklılıklar gözlenmiştir (Drevetz, 2000). Bu hastalarda duygusal çelişki çözümleme ile ilgili nöral devrelerdeki sorunlar, hastaların güncel aktivitelerinde işlev bozukluklarına neden olabilir. Depresyon hastalarında çelişki çözümlemenin önemi, depresyon skalası olan Hamilton ölçeği ile çelişki çözümleme performansının korele çıkmasından anlaşılmıştır (Başgöze ve ark., 2011). Bu nedenle çalışmamızda hem anterior singulat bölgenin yapısal farklılıkları hem de bu bölgenin çelişki çözme testindeki fonksiyonel farkları araştırılmaktadır.

## II.1. Anterior singulat bölgenin yapısı ve işlevleri:

Prefrontal korteksin işleyişine baktığımızda, bu bölgenin bir kısmı, limbik sistem içinde yer almakta olan anterior-singulat korteks (ACC) (yada Ön Singulat Korteks, ÖSK) ile dikkat, motivasyon, ve amaca yönelik davranışlarda etkileşimli olarak çalışmaktadır. ACCnin fonksiyonları anatomik yapısına göre kategorilere ayrılabilir: Ön bölgesinin yürütme ve düzenleme, arka bölgesinin değerlendirme, dorsal bölgesinin (BA<sup>1</sup> 24b'-c', 32) biliş ve ventral bölgesinin de (BA 25, 33) duygulardan sorumlu olduğu iddia edilmektedir (Bush, vd., 2000) (Şekil 1). Aynı zamanda Subjenuel ACC'ninin duygularla, Dorsal ACCnin ise dikkatle ilgili işlemlerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Hirayasu, vd., 1999).



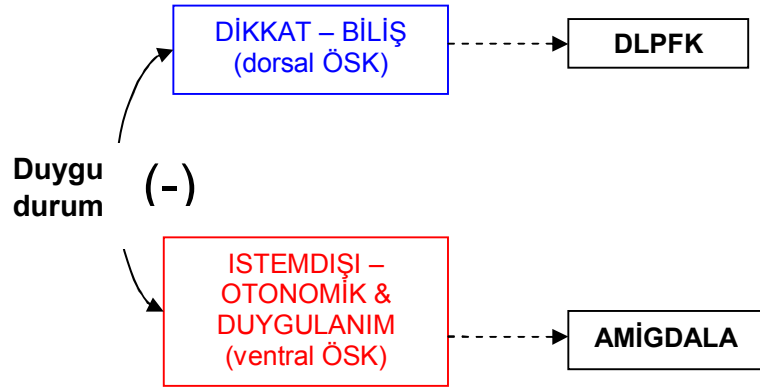
Şekil 1. Ön Singulat Korteks (Bush, vd., 2000)

Görüntüleme çalışmaları göstermektedir ki ACCnin bilişsel kısmı (dorsal) daha çok dikkat konusunda önemli bir rol oynamaktadır ve bu bölgenin Lateral Prefrontal Korteks (LPFK), parietal korteks, premotor ve süplemanter motor bölgeleriyle dahili bağlantısı bulunduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan ACCnin duygusal kısmının (rostral-karın, BA 24 a-c, 32, 25) amigdala, periakeduktal gray, akumbens çekirdeği, hipotalamus, ön insula, hipokampus ve orbito-frontal korteks (OFC) ile bağlantıları olduğu saptanmıştır (Devinsky, Morrell, & Vogt,

<sup>1</sup> BA: Brodmann Alanı

1995). Dolayısıyla, ACC'nin bilişsel kısmının duygusal assosiyasyon korteksine, duygusal kısmının ise limbik yapılara erişimi olduğunu söyleyebiliriz.

Ayrıca, Prejenu ACC'nin frontal ve limbik yolları arasındaki bağıntıyı kolaylaştırdığı iddia edilmektedir. Mayberg vd. (1999) negatif duygudurum ve bilişsel aktivitelerin yavaşlaması arasındaki bağıntıyı anlamak için duygu ve bilişin nasıl etkileştiğini gösteren bir model oluşturmuşlar, kortikal ve limbik yollar arasında çift taraflı bir ilişki olduğunu tesbit etmişlerdir (Şekil 2). Dolayısıyla bu iki yolağın birbirinden bağımsız çalışmadığı düşünülmektedir.



Şekil 2. Mayberg vd. nin duygu durumu modeli (1999)

Sağlıklı deneklerde anterior-singulatın rollerini araştıran ve dorsal bölge ile rostral/ventral bölgenin farklı işlevler üstlendiğini doğrulayan nörogörüntüleme çalışmaları mevcuttur. Yaygın bir kanı, ACC'nin dorsal kısmında çelişki gözleme işlevinin lokalize olduğu, çelişkili durumlar tespit edildiği anda, dorsolateral prefrontal korteksle (DLPFC) olan bağlantılar kullanılarak, çelişkiyi çözme işlevinin DLPFC'ye havale edildiği şeklindedir. Örneğin sayı saymalı bir çelişki çözme deneyinde (Bush 1998) Dorsal ACC'nin sadece bilişsel işlev üstlendiği gösterilmiştir. Standart Stroop testi çelişki çözümü için tasarlanmış çok bilinen bir bilişsel deneydir. Bu deneyde deneklere öncelikle kendileri aynı renkte yazılmış renk isimleri (uyumlu durum), sonra da kendileri farklı renkte yazılmış renk isimleri (uyumsuz durum) gösterilerek sözcüklerin renklerini söylemeleri istenir. Denek uyumsuz durumu çözümlenmeye çalışırken beyindeki Ön Singulat Kortekste (ÖSK) aktivite artışı gözlemlenmektedir (Pardo, vd., 1990). ÖSK'in çelişkiyi tesbit ettiği, bu durum hakkında

Dorsolateral Prefrontal Korteksi (DLPFK) uyardığı ve DLPFK'in de bu çelişkili duruma adapte olmayı sağladığı saptanmıştır (Egner & Hirsch, 2005).

Ancak, çelişkide duygusal bir içerik olduğunda, DLPFC ve dorsal ACC dışlanarak, çelişki çözümüleme işlevi Rostral/ventral ACC'ye kaydırılmaktadır (Haas 2006, Egner, 2008).ACC'de, emosyonel bölge ile bilişsel bölgenin birbirini dışlayıcı bir şekilde çalıştığı ağırlık ile korkunun endüklendiği bir deneye bilişsel çelişki çözümlemede gösterilmiştir (Derbyshire 1998, Vogt 2003).

## **II.2. Depresyonda Anterio Singulat Bölge'nin (ACC) önemi:**

Yukarıda şekil 2 de betimlenen modeldeki fronto-limbik devre depresyon için çok önemlidir. Bu bağlantı bir şekilde zarar görürse bireyler dikkatlerini toplamak ve duygularını değerlendirmekte büyük zorluklar çekecekler, dolayısıyla da depresif bir hale geleceklerdir (Mayberg vd., 1999; Kennedy vd., 2001). Tanımladığımız bu devrede iki tür farklılık olasıdır: hacim, korteks kalınlığı gibi yapısal farklılıklar yada beyin aktivitesinde azalma yada artış gibi fonksiyonel farklılıklar. Bu iki tip farklılık birbiri ile etkileşime girip yapısal sorunlar fonksiyonel sorunlara, fonksiyonel sorunlar da uzun vadede yapısal farklılıklara (ör. Hacim azalması gibi) neden olabilir.

**Yapısal sorunlardan** bahsedecek olursak, anterior-singulat bölgede, literatürde sıklıkla raporlanan hacimsel farklılıklar bulunmaktadır (Vasica, 2008). ODTU Enformatik Enstitüsü'nde yapılmış bir depresyon çalışmasında (Gökçay, 2007), hasta popülasyonunda, anterior-singulat korteksin duygusal işlevler üstlenen rostral (ön) bülgesinde hacim azlığı saptanmış durumdadır. MR görüntülerinden hacimsel farkların ayrıntılı olarak hesaplanması için özellikle ACCyi kapsayan pek çok çizim yöntemi (Vogt 1993, Ballmaier 2004, Hirayasu 1999, Fornito 2006) geliştirilmiştir. MDD hastalarında çekilen MR görüntülerinde anterior-singulat korteks çizilerek ayrıştırılmış, hem bu bölgede, hem de amygdala ve hippocampusta gri madde hacminde azalma olduğu saptanmıştır (Ballmaier 2004, Drevets 2002, Hirayasu 1999, Pezawas 2004, 2005). Ayrıca prefrontal korteksin diğer bölgelerinde de (Gyrus rectus, orbitofrontal korteks) hacim azalması, MDD hastası olan 21 yaşlı denek üzerinde tespit edilmiştir (Ballmaier 2004). Hacimsel farklılıklar genellikle dokusal bozulmalar ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Ancak yaşayan beyinlerde dokusal farklılıkların araştırılması mikroskopik inceleme yapılamaması nedeniyle mümkün olamamaktadır. Öte yandan, depresyon tanısı

kesinleştirilmiş postmortem beyinlerde yapılan doku incelemelerinde, anterior-singulat korteks (ACC) bölgesindeki dokuda (BA 24c), 5. katmanda nöron yoğunluğunun fazla olduğu ve nöron soma boyunun azaldığı tesbit edilmiştir (Chana 2003). Bu bulgu, ACC korteksin 24b bölgesindeki anormal glial hücre azalması ile aynı doğrultudadır (Chana 2003). Özetle, bu konuda az çalışma olmasına rağmen MDD hastalarında ACC korteksindeki hacim azlığının, nöron yoğunluğundaki fazlalık ve glial hücrelerdeki azlık ile korele olduğu söylenebilir.

**Fonksiyonel sorunlara** gelince, fMRI veya PET kullanan birçok beyin görüntüleme çalışması ÖSKin depresyon, anksiyete, manik-depresif bozukluk gibi çeşitli psikolojik rahatsızlıklardaki önemini ortaya koymuştur (Bush vd., 2000; Whalen vd., 1999; Mayberg, 1997; Drevets, 1997; George, 1997). Beyinde pozitif ve negatif uyarılara duyarlılık gösteren farklı nöral ağlar olduğu bilinmektedir (Dahl 2001, Kuchinke 2005, Inaba 2005). Mitterschiffthaler vd. (2008) duygusal içerikli kelimelerin renklerinin sorulduğu bir çalışmada depresyon hastalarında rostral ACC aktivasyonu ile negatif kelimeleri cevaplandırırkenki gecikme arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bunun yanısıra Mannie vd. (2008), emosyonel sayımlı Stroop deneyinde, ailesinde MDB hikayesi olan gençlerin emosyonel kelimelere karşı prejenu aktivasyonu göstermedikleri, halbuki kontrol grubun belirgin prejenu aktivasyonu göstermiş olduğunu bulmuşlardır. Bu demektir ki hastalık belirti göstermemişse dahi ailede MDB olduğu durumlarda ACCnin işleyişinde bozukluklar görülmektedir. Çok daha yeni bir çalışma, dorsal ÖSKin negatif duygulanımda da önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (Shackman et.al., 2011). Dolayısıyla hastalardaki süregelen negatif durum, olumluluk eksenindeki duygusal değerlendirmeleri yanlış yönde etkilemektedir.

ACC'nin görevlerini hasta populasyonu ile ilişkilendirecek olursak, normalde, ACC'nin özellikle rostral (ön) ve perigenü bölgelerinin, sürekli negatif duygu ürettiği bilinen amygdala ile direk bağlantılarının bulunduğu ve hatta rostral kısmının amygdalanın negatif etkilerini inhibe ettiği öne sürülmektedir (Pezawas 2005). Ayrıca MDD populasyonunda, ACC'nin orbital korteks, hipotalamus, amygdala, accumbensle oluşturduğu devrelerde metabolizma sorunları gözlenmiştir (Drevetz 2000, Gönül 2004, Mayberg 1999, Kennedy 2001). Bu durumda, depresyon hastalarında işevsel sorunun limbik sistemin yeterince inhibe edilememesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Nitekim, ilaç etkinliğini test eden bazı depresyon araştırmalarında, ilaç öncesi ve sonrasında PET ile beyindeki metabolizma ölçüldüğünde, ilacın başlanmasını müteakip, limbik sistemde aktivite azalması, DLPFC'de ise



aktivite artışı gözlenmiştir (Mayberg 2000, Kennedy 2001). Yine benzer bir şekilde, PET aktiviteleri ilaç öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında, ventral bölgelerdeki aktivite düşüşü ile dorsal bölgelerdeki aktivite artışı, depresyonun semptomlarındaki iyileşme ile de korele bulunmuştur (Brody 2001). Bu bulgulardan çıkardığımız sonuç, ilaç tedavisinin ACC'nin yapamadığı inhibisyon görevini gerçekleştirmesi, ve limbik sistemin inhibisyonunu artırdığıdır.

Yapısal ve fonksiyonel sorunların nasıl etkileştiğini anlamamız çok önemlidir. Ne yazık ki depresyonda hacimsel ve fonksiyonel araştırmaların birarada yapıldığı yayınlara az rastlanmaktadır. Bu tip çalışmalarda, hacimsel azalmaların, fonksiyonel azalma ile korele olduğu söylenebilir. Örneğin, 41 MDD hastasında yapılan bir çalışmada (Hirayasu 1999) sol ACC korteks subgenu kısmında hacim düşüklüğü PET aktivitesi düşüklüğü ile birarada gözlenmiştir. Wagner vd. (2008) ile Schlösser vd. (2008) ise depresyon hastalarında orbito-frontal korteks (OFC) ve ACCnin subgenu bölgelerinde belirgin gri madde azlığı olduğunu göstermişlerdir. Üstelik, klasik Stroop deneyinin uyumsuz durumlarında (örn: yeşil renkte yazılmış “kırmızı”) hastaların rostral ACClerinde hiperaktivasyon, kontrollerinde ise deaktivasyon gözlemlenmişler ve bunu hastaların rostral ACCyi inhibe edemeyişine bağlamışlardır. Bu bulgunun yanısıra, bu araştırmacılar rostral ACC aktivitesi ile OFC hacmi arasında negatif korelasyon bulmuşlar; üstüne üstlük hastalarda kontrollere göre dorsal ACC-rostral ACC arası bağlantının daha kuvvetli olduğunu göstermişler ve bunu hastaların rostral ACClerini baskılayamamalarına bağlamışlardır.

***Bizim çalışmamızdaki nihai hedef de hasta popülasyonundaki de yapısal ve fonksiyonel farklılıkları ilişkilendirebilmektir.***

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **III.1. Denek seçimi:**

Denek seçiminde sağlıklı deneklerin bulunması temel bir güçlük teşkil etmemiş, ancak depresyonlu hasta deneklerin bulunmasında ciddi sorunlarla karşılaşmıştır. Yukarıda özetlendiği gibi, ilaç tedavisi ACC'nin işleyişini değiştirmektedir. Bu nedenle depresyonun prevalansı yüksek olmasına rağmen, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Psikiyatri AD Erişkin Polikliniği'ne başvuran, ve tanısı MD olarak değerlendirilen ardışık hastalar arasından

ilaçsız hasta bulmak çok zor olmuştur. *Seçilen hastalara henüz ilaç başlanmadan, değerlendirmenin yapıldığı gün içinde ya da ertesi gün MRG ve fMRG görüntüleme uygulanmış, ve görüntülemenin ardından gerekli antidepresan tedavi başlanmıştır.*

Klinik değerlendirmeler için depresyon hastalarına DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder / SCID-I) (First ve ark. 1997), Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression / CGI) (Guy 1976), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale/ HDRS) (Hamilton 1960, Akdemir ve ark. 1996) ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) (Cull ve Gill 1988, Batıgün 2002, Batıgün ve Şahin 2003) uygulanmıştır. Her iki grupta el tercihi tarafımızca Türkçeleştirilmiş Annett'in El Tercihi Ölçeği ile belirlenmiştir. Bu testlerin ayrıntısı Ek 2'de belirtilmiştir.

Seçim kriterlerine uyularak proje sonuç raporuna değin çekilen hasta miktarı şu şekildedir:

**Tablo 1. Denek bilgileri**

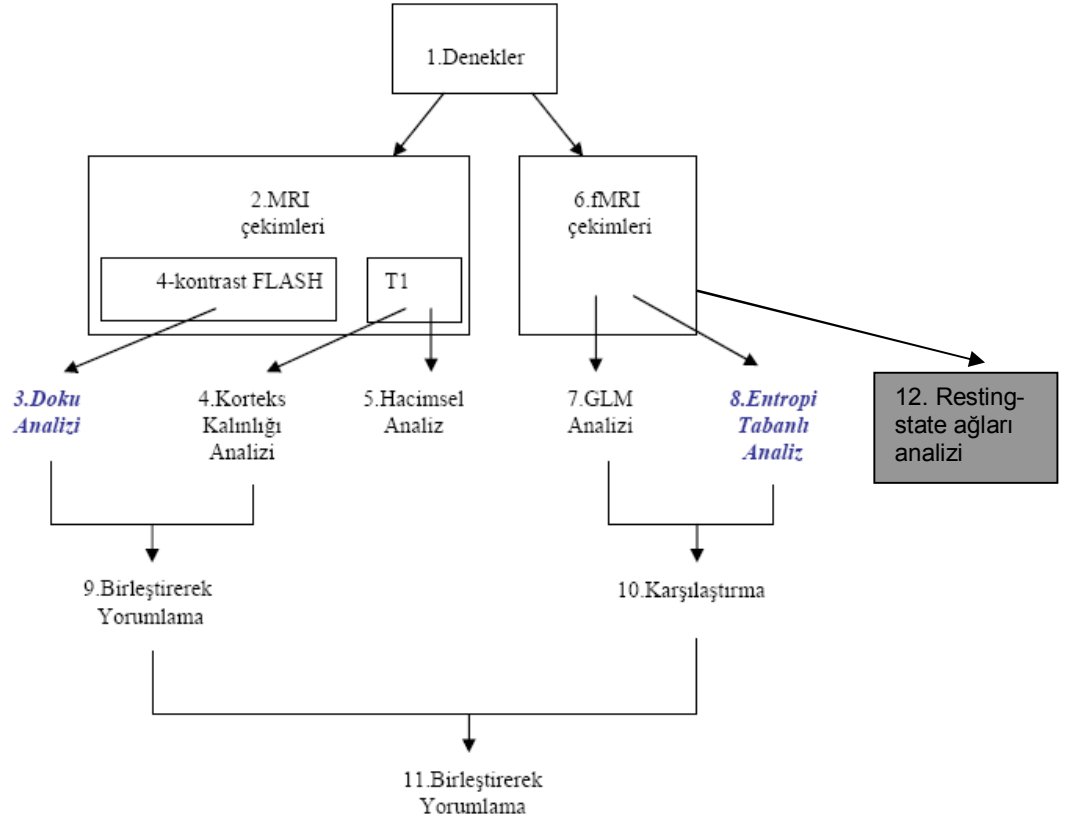
	Yaş Ortalama (Yıl)	Eğitim Ortalama (Yıl)	El kullanımı (kişi adedi)	Cinsiyet (kişi adedi)	Toplam Çekilen Adet	Geçerli Çekim Adet	Geçersiz çekim nedeni
Sağlıklı	28	16	Sağ el: 18 Sol el: 2	Kadın:9 Erkek:2	20	17	Eski protokol, Metal artefaktı
Hasta	40	10	Çift el: 2 Sağ el: 9	Kadın: 8 Erkek: 3	11	7	Eski protokol, Kafa hareketi

Tablodan görüleceği gibi sağlıklı grup ile hasta grubunu yaş ve eğitim açısından dengelemek mümkün olamamıştır. Bunu düzeltebilmek için ODTU'nün depresyon havuzuna başvurulmuş, bir danışmanlık şirketi ile anlaşma yapılmış ve ilerideki aylarda 10 adet genç depresyonlu, 5 adet de 50 yaşlarında sağlıklı denek çekimi için adımlar atılmıştır.

*Proje sonuç tarihi itibarıyla, sağlıklı denek adedinde istenen rakama ulaşılmış, hasta denek adedinde ise 13 kişi eksik kalmıştır.*

### III.2. Teknik Çalışmalar:

Projede veri toplama ve işleme şeması daha önceki raporlarda şu şekilde verilmiştir:



Şekil 3. Projenin veri toplama ve analiz şeması (Resting state ağ analizi sonradan eklenmiştir)

Yukarıda verilen şemaya binaen, veriler aşağıdaki tablodaki MR çekim parametreleri ile toplanmıştır.

Tablo 2. MR Çekim parametreleri

	RSfMRI	fMRI	mprage	FLASH
Süre	6.5 min	3.5 min	6 min	2.5 min x 4
Kesit no	34	34	224	16-20 Sadece ACCyi kapsayan sagittal
Kesit kalınlığı	4 mm	4 mm	1 mm	1.5 mm
Voksel çözünürlüğü	3x3	3x3	1x1	1x1
TR	2000	2000	2500	20
TE	30	30	3.03	4.15
Örnekleme	200	100		
FOV	192	192	256	250
Flip açısı				3,5,15,30

Aşağıdaki kısımlarda, Şekil 3 de belirtilen işlemler kısaca anlatılmaktadır. Burada uyguladığımız tüm yöntemler ayrıntısıyla gelişme raporlarında tariflenmiştir. Tablo 3’te, projenin hangi kısmında hangi yazılımların kullanıldığı özetlenmektedir.

**Tablo 3. Kullanılan Yazılımlar**

Yöntem/Yazılım	E-Prime	MRICRO	Freesurfer	Brain voyager	SPM	AFNI	Kendi yazılımımız (MATLAB)
Doku analizi		X					X
Yapısal hesaplar (hacim, korteks kalınlığı)			X				
fMRI deney tasarımı	X						
fMRI analizi (GLM, Laplacian Eigenmaps)					X	X	X
Resting state Gıyabi Ağ hesaplamaları				X			X

### III.2.1. Doku analizi:

Doku analizinde proje başvurusunda önerilen yöntem aynen kullanılmıştır. Bu yöntem daha önceki bir çalışmamızda denenmiş, ayrıca Fischl (2007) çalışmasında da ayrıntılı olarak bölütleme nasıl uygulanabileceği tanımlanmıştı. Biz kestirilen doku karakteristik değerlerine göre bölütleme yapmak yerine, ACC’nin anatomik alanlarını T1 değerlerine göre görsellenen yeni MR görüntüsü üzerinde çizmeyi ve her kompartman içinde T1 doku değerinin ortalamasını hesaplamayı seçtik. Çizim için seçtiğimiz alt-bölgelerin sınırları daha önceki bir yayınlımızda (Gökçay, 2007) tariflenmişti. Hedefimiz, ACCnin 3 alt bölgesinde (Dorsal, Rostral, Ventral) mikroskop ile gözlenen doku farklarının MR teknolojisi ile saptanabileceğini göstermekti.

Bu kısımdaki çalışmalar 3 adımdan oluşmaktadır:

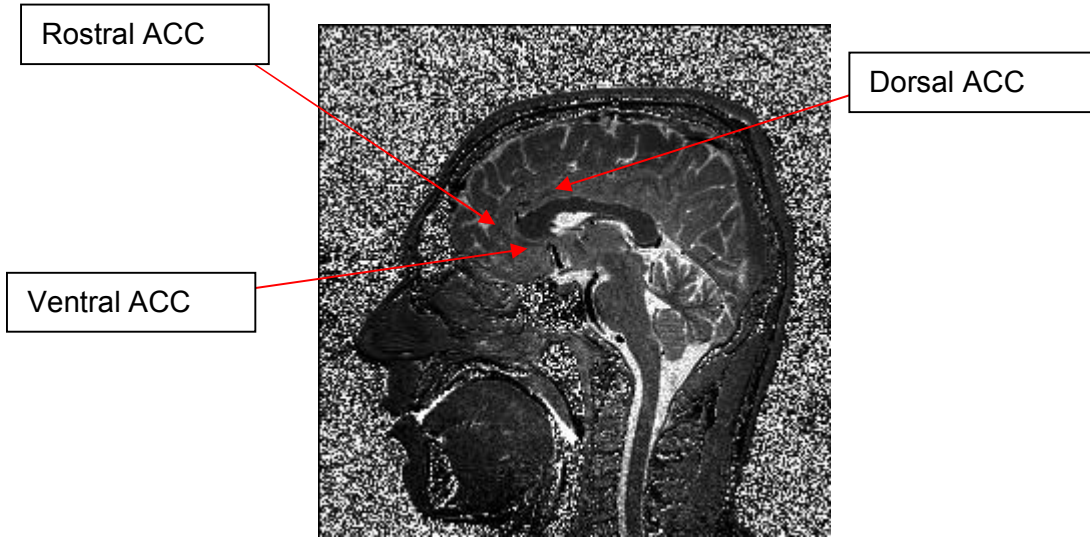
- i. Her vokselde T1 doku değerinin kestirimi
- ii. T1 değerlerinin beyin görüntüsü olarak görsellenmesi
- iii. Beyin görüntüsünde 3 ACC bölgesinin çizilmesi ve bu bölgedeki ortalama doku değerinin hesaplanması

i: Her vokselde T1 doku değeri, toplanan FLASH görüntülerinin şu intensite değerine uyması sayesinde çözümlenmiştir:

$$I(x,y,z) = Mo(x,y,z)e^{-TE/T2^*} \sin(\alpha)(1-e^{-TR/T1}) / (1-\cos(\alpha)e^{-TR/T1})$$

Burada 3 derece flip açısı ile çekilen görüntüden  $Mo(x,y,z)e^{-TE/T2^*} \sin(\alpha)$  kısmı çözülebilmekte (Buxton, 2002), denklemin geri kalan kısmı ( yani  $\sin(\alpha)(1-e^{-TR/T1}) / (1-\cos(\alpha)e^{-TR/T1})$  ) ise farklı flip açılarında (5,15,30 derece) çekilmiş görüntüleri temsil ettiğinden, T1 değeri bu 3 görüntü kullanılarak kestirilebilmektedir.

ii ve iii: T1 değerleri aşağıdaki şekildeki gibi görsellenmiş ve üzerindeki bölgeler önceki çalışmamızdaki kompartmanlara ayırarak şekilde (Gökçay, 2007) MRICRO ile çizilmiştir.



Şekil 4. T1 doku değerlerinin görsellenmesi ve ACC kompartmanları

Önerdiğimiz bu yöntem mikroskobik farklılıkları ortaya çıkaramasa da singulat korteksteki bazı ayrımları (Vogt, 1993, 2003) saptayacağımızı düşünüyoruz.

### III.2.2. Yapısal hesaplar:

Yapısal hesaplamalarda Freesurfer yazılımı kullanılmıştır. Freesurfer yazılımına sonradan eklenen hacim hesabı sayesinde, mprage görüntüleri üzerinde tekrar ACC bölgelerinin çizilmesine gerek görülmemiştir. Freesurfer yazılımında otomatik işleme yerine (recon all) tüm aşamalar elle çalıştırılmış, ve arada kalite kontrolleri yapılmıştır. Freesurfer aşamaları şu şekilde özetlenebilir:

- Autorecon1: MR verisinin 1x1x1 çözünürlüğe taşınması; Talairach stereotaksik atlas transferi; beyin kafatasından ayrıştırılması; beyaz cevher ile gri madde arasındaki yüzeyin tespiti.
- Autorecon2: Beyaz cevher yüzeyinden ve gri madde yüzeyinin tespiti; gri madde yüzeyinin şişirilmesi; korteks kalınlığı hesabı
- Autorecon3: Gri madde yüzeyinin küreye transformasyonu, tüm anatomik yapıların atlasla oturtularak bölütlenmesi

Ne yazık ki çok yakınlarda, Haziran 2012’de yayımlanan bir makale (Gronenschild, 2012), Freesurfer yazılımındaki hatalara işaret etmiştir. Bu nedenle Freesurfer çalışmalarımız, elle çizilen hacimlerle geçerienecek şekilde yön değiştirmiştir.

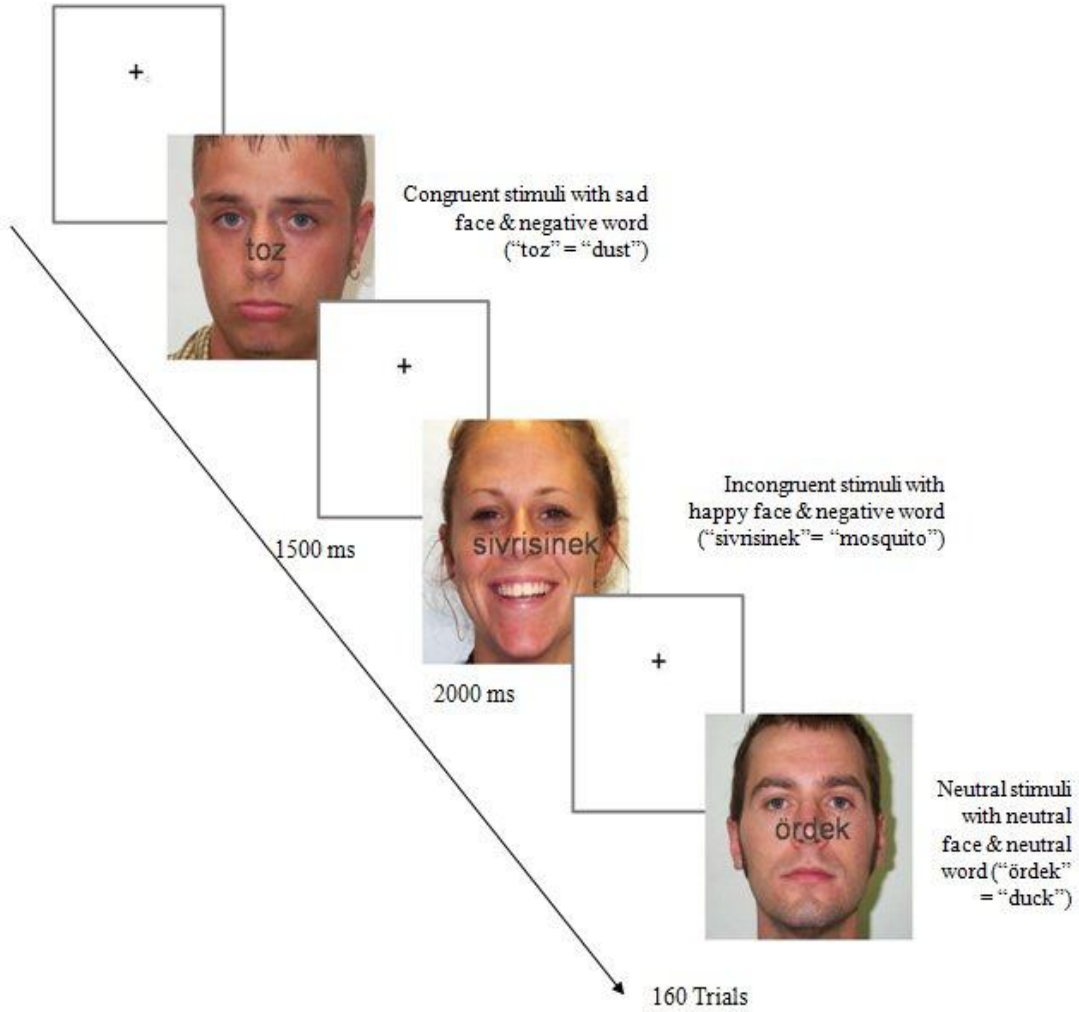
### **III.2.3. fMRI deneyi:**

Daha önce bahsedildiği gibi, ODTÜ Enformatik Enstitüsü'nde tamamlanan bir davranışsal çalışmada (Başgöze, 2008), Normal ve Depresyonlu hastalar arasında, Stroop ile çelişki çözümlenmede bir fark görülmezken, duygusal-Stroop ile çelişki çözümlenmede istatistiksel belirginlikte fark saptanmıştır. Özetle, normal denekler, beklentiler doğrultusunda, duygusal bir çelişki olduğunda daha yavaş yanıt vermektedir. Ancak depresyonlu hastalar, duygusal çelişkili durumlar ile duygusal olarak çelişkisiz durumlara aynı hızda yanıt vermektedir. Kısaca, normallerde doğal bir tepki olarak gözlenen duygusal çelişki, depresyonlu hastalarda gözlenememiştir.

Duygusal çelişki çözümlenme dediğimiz durumda ise çelişki, duygu değerlendirme sürecinde yeralan iki sistem arasında oluşur. Emosyonel Stroop deneylerinde afektif (duygusal) bir uyarıcının başka bir afektif uyarıcıyı baskılamasıyla duygusal bir çelişki yaşanır. Duygusal çelişki çözümlenmeyi ölçmeye çalışan çok çeşitli duygusal Stroop deneyleri geliştirilmiştir. Örneğin bazı çalışmalarda duygusal çelişki emosyonel kelimeler ve renkleri arasında (Emosyonel Stroop--Gotlib & McCann, 1984) veya emosyonel kelimeler ve sayıları arasında (Emosyonel Sayımlı Stroop--Whalen, vd., 1998) yaratılmaya çalışılmıştır. Malesef bu tip çalışmalarda duygusal çelişkiyi tutarlı olarak oluşturamamıştır, çünkü renk algısı da sayı sayma da beyindeki duygusal sistemleri değil, bilişsel sistemleri harekete geçirmektedir. Daha yeni ve daha başarılı olan çalışmalarda duygusal çelişkiyi emosyonel kelimeler ve yine emosyonel yüz ifadeleri arasında oluşturmaya çalışanlardır (Stenberg, Wiking, & Dahl, 1998; Anes &

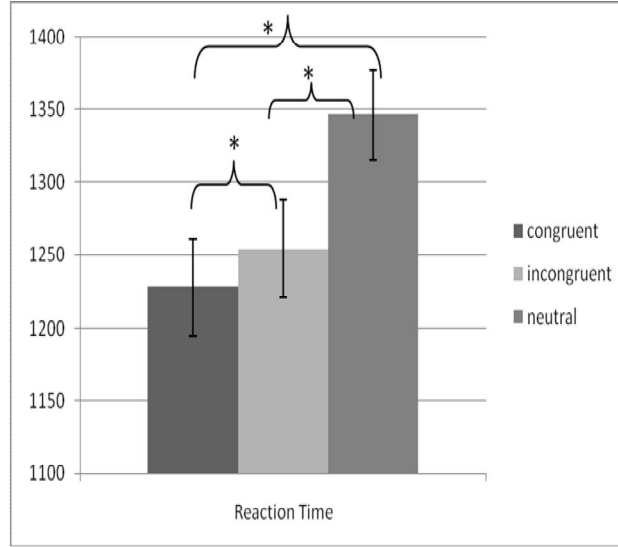
Kruer, 2004; Etkin, vd., 2006). Ancak bu çalışmalarda da ya kelimelerin emosyonel boyutları (başlıca emosyonel boyutlar: değerlik (olumluluk), harekete geçirme (heyecan) (Lang, 1980)) değerlendirme dışı bırakılmış ya da kelimelerin başlıca nitelikleri (frekans, uzunluk, somutluk v.b.) hesaba katılmamıştır.

Bugüne kadar uygulanan en başarılı emosyonel Stroop testi, uyumlu ve uyumsuz durumlar arasında emosyonel bir denge sağlayabilmiş olan Haas, vd.lerinin (2006) geliştirdiği Kelime-Yüz Stroop deneyidir. Bu deneyde çelişki yüz ifadesi ve kelimenin anlamı arasında oluşmaktadır. Uyumlu durumda gülen bir yüz resmi üzerinde olumlu bir kelime, uyumsuz durumda da üzgün bir yüz resmi üzerinde olumlu bir kelime gösterilmekte ve deneklerden kelimeyi değerlendirmeleri istenmektedir. Deney akışı ile ilgili bir görsel, aşağıda verilmiştir.



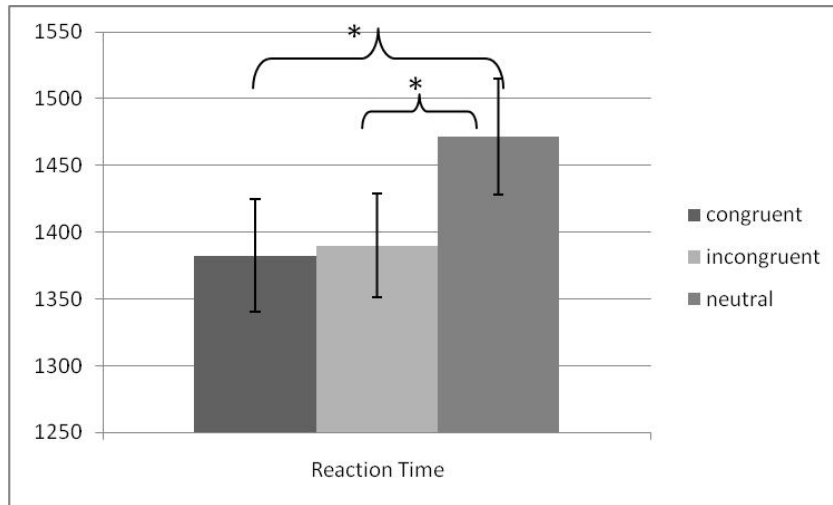
Şekil 5. fMRI deney akışı

fMRI deneylerinde, denekler MR cihazına alınmadan önce, mutlaka başka bir denek kümesinde deneyin geçerlenmesi gerekir. fMR deneyinde kullandığımız testi kendi oluşturduğumuz Türkçe kelime veritabanı (TÜDADEN) (Gökçay & Smith, 2011) ile uyguladığımızda, davranışsal verilerde normal deneklerde emosyonel Stroop etkisini gözlemleyebildik: Denekler uyumlu durumlara uyumsuz durumlara oranla istatistiksel olarak daha hızlı cevap verdiler (Şekil 6).



Şekil 6. Normal grupta Kelime-Yüz Emosyonel Stroop cevap hızları (Başgöze ve ark, 2011)

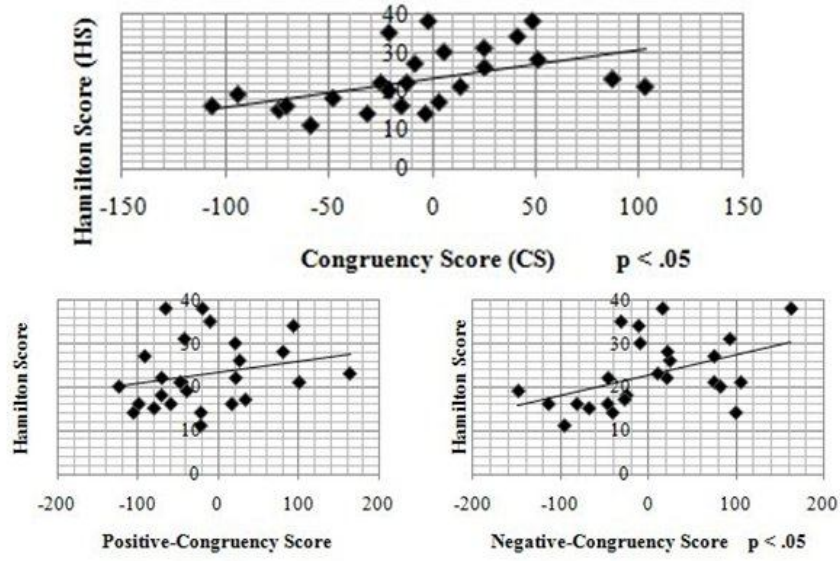
Cevap hızlarına hasta grubunda baktığımızda ise uyumlu ve uyumsuz durumlar arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. (Şekil 7)



Şekil 7. Depresyon grubunda Kelime-Yüz Emosyonel Stroop cevap hızları (Başgöze ve ark, 2011)



Davranışsal verilerden çıkan sonuçlardan, depresyonlu hasta grubunda, uyumsuz durumda çelişki yaratan faktörün tespiti ve işlemlenmesinde bir sorun olabileceği düşünüldü. Depresyonda uyumlu ve uyumsuz durumlar arasındaki cevap hızı farkından bir skor oluşturduğumuzda (skor=uyumlu durum cevap hızı eksi uyumsuz durum cevap hızı), bu skorun Hamilton anketinden çıkan Hamilton skoru ile 0.46 oranında korele olduğunu gördük (Şekil 8). Dolayısıyla kullandığımız Kelime-Yüz testinin Hamilton skoru gibi, depresyonun seviyesini ölçmemize yaradığını söyleyebiliriz.



Şekil 8. Depresyon grubunda Kelime-Yüz Emosyonel Stroop testindeki uyumlu ve uyumsuz durumların cevap hızı farkı skoru (CS) ile Hamilton skoru ilişkisi ( $r=0.47$ ) (Başgöze ve ark, 2011)

Davranışsal denetlerin sonrasında, aynı deneyin fMR versiyonunu şu şekilde ürettik:

- Notr kelimeleri kaldırdık
- Deneydeki kelimeleri 4 ayrı gruba bölerek sadece congruence (uyumluluk) ve valence (olumluluk) kategorilerini ayırdedecek şekilde 4 ayrı deney haline getirdik (bu 4 deneyde kullanılan kelimeler Ek 1 de verilmiştir)
- Deney paradigmasını E-prime kullanarak MR cihazı ile 't' harfi üzerinden senkronize edecek şekilde programladık

### III.2.4. fMRI analizi (GLM, Laplacian eigenmaps)

Elde ettiğimiz fMRI verilerini hem kendi geliştirdiğimiz Laplacian Eigenmaps hem de SPM içerisinde sunulan GLM (general linear model) analizi ile analiz ettik. Proje önerimizde, modelden bağımsız bir fMR analiz tekniğinin çok daha üstün sonuçlar üreteceğini varsaymıştık. Ancak geliştirdiğimiz fMR deneyi fazlasıyla hipoteze dayalı olduğundan ve davranışsal altyapısı GLM ile analize göre ayrıntılı bir şekilde tasarlandığından, yarattığımız kategoriler ve deney uyaranları da önceden bilindiğinden, modelden bağımsız olarak çalışan Laplacian Eigenmaps ve sonrasındaki fuzzy c-means kümelemesi, daha üstün sonuçlar üretmemizi sağlamadı. Kendi yöntemimizle elde ettiğimiz ara sonuçlar ve GLM karşılaştırması daha karmaşık bir fMR testi için önceki 2 gelişme raporunda sunulmuştu. Yeniden koşurulduğunda, kendi yöntemimizin bu projedeki fMR testi için GLM'ye görece bir üstünlüğü olmadığı, GLM'ye benzer çalıştığı tespit edildi. Ayrıca kendi yöntemimiz için bir GUI geliştirmedığımızdan farklı kişilerin bu yöntemi kullanması imkansız olmaktaydı. Bu nedenle tüm fMR verileri için SPM kullanılması tercih edildi. SPM yazılımında şu aşamalar uygulandı:

- Ön işleme
- GLM analizi
- Grup analizi

İlk iki adım SPM içerisinde rutin olarak yapılmaktadır. GLM analizi için deney deseninin tanımı Ek1 de verilen kategorilere göre oluşturulmuştur. Grup analizini ise 2 farklı şekilde yaptık. Sadece sağlıklı denekler için grup içi analiz ve sağlıklı deneklerle hastaları karşılaştırdığımız gruplararası analiz. Bu iki analizin aşamaları Ek 3 de verilmiştir.

### III.2.5. Gıyabi Ağ hesaplamaları:

Gıyabi ağ hesaplamasını daha önce belirttiğimiz gibi korelasyon kullanarak yaptık. Ancak önce AFNI yazılımının Instacorr rutini ile elle seçilmiş bölgelerde korelasyon hesaplamıştık. Bu sefer ise tüm işlemleri otomatik olarak gerçekleştirecek şekilde şu adımları uyguladık:

- Resting State fMR dosyalarını Brainvoyager yazılımda işledik ve her vokseldeki zaman serisini ICA ile bileşenlerine ayırdık.
- Elde edilen ICA bileşenlerinden birini seçerek gıyabi ağ (default mode network) tanımını elde ettik.

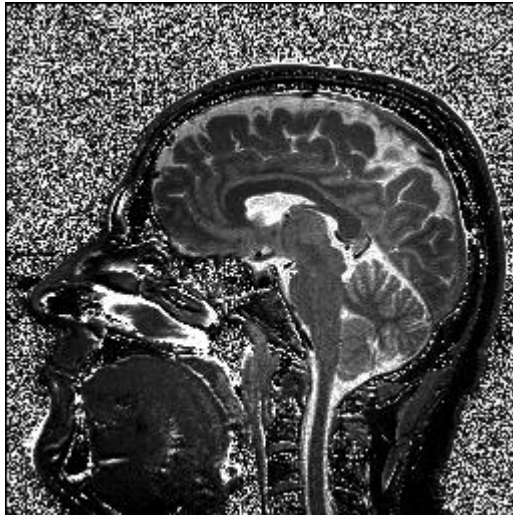
- Seçilen ICA bileşenin temsil edildiği tüm vokselleri 4 bölgeye ayırdık: Rostral ACC, Posterior CC, Left Parietal ve Right Parietal. Bu bölgelerdeki ortalama zaman serilerini oluşturarak 4 bölgenin birbiriyle korelasyonuna baktık.
- 4 bölgeye ait bir korelasyon matrisi oluşturarak bölgelerin bağlantısını korelasyon değerine renk atayarak görselledik

## IV. BULGULAR

### IV. I. Yapısal çalışmalarımızın bulguları

#### IV.I.1. FLASH Görüntülerinden T1 doku değerini çözümleme:

Elde ettiğimiz 4 adet FLASH görüntüsünden her vokselle için T1 doku değerleri hesaplandıktan sonra, bu değerler intensite olarak görsellenebilir. Aşağıda bir hasta, bir normal denekten elde edilmiş birer kesit verilmiştir.



Hasta denek T1 haritası



Sağlıklı denek T1 haritası

Şekil 9. T1 kestirimi sonucunda elde edilen T1 değerinin intensite olarak görsellenmesi

Hesaplanan T1 değerleri, 800-1200 msec bandında değişmekte olup, bu değerlerin ACC'nin kompartmanlarına göre farklılıklar göstermesi beklediğimiz bir sonuçtur. Henüz literatürde bu tarz bir çalışma olmamakla beraber, Chana'nın eski bir mikroskop çalışmasında (Chana,

2003), ACCde doku farklılıklarına işaret edilmiştir. Buradan hareketle, önceden belirlediğimiz hacim çizimleri T1 görüntülerinde titizlikle yapılmıştır. Aşağıda 3 ayrı ACC bölgesinin ortalama T1 doku değerlerini veriyoruz:

**Tablo 4. Sağlıklı deneklerde ACC alt bölgelerinin ortalama T1 değerleri**

SAĞLIKLI DENEK KODU	DORSAL ACC	ROSTAL ACC	VENTRAL ACC
S7	1172,4	1055,9	1232,9
S9	918,17	912,19	1181,8
S10	1038,4	1080	1463,8
S11	1057,8	1083,2	1295,3
S12	964,58	924,4	1242,5
S13	1043,6	1036,1	1089,7
S14	908,4	899,06	992,72
S15	908,38	982,87	1501,5
S16	1047,4	1192,8	1374,8
S17	903,73	1026,3	1095,9
S18	814,64	956,91	1264,4
S19	885,96	1106	1212,1

**Tablo 5. Major depresyonu olan deneklerde ACC alt bölgelerinin ortalama T1 değerleri**

HASTA DENEK KODU	DORSAL ACC	ROSTAL ACC	VENTRAL ACC
H2	1056,8	1174	1416
H3	964,27	1025,27	1194,2
H4	1078,9	1040	936,54
H5	884,98	892,61	1008,2
H6	824,89	908,68	1153,3
H7	952,91	1053	1176

Ne yazık ki bazı normal deneklerde ve hastalarda hareket artefaktı nedeniyle istediğimiz FLASH görüntüleri elde edilememiştir. Hasta ve normal denek sayısındaki farklılıklar nedeniyle popülasyonlar arasında T1 doku değeri incelemesi yapılamamıştır. Ancak hasta denek sayısı arttırıldığında grup farklarına bakmak mümkün olacaktır.

*Öte yandan, sağlıklı deneklerin T1 doku değerleri birbiriyle karşılaştırılmış ve ACCnin 3 ayrı bölgesinde istatistiksel belirginlikte fark gözlenmiştir ( $p<0.049$ ). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, ACC'nin alt-bölgelerinde doku farklılığını MR görüntülerindeki T1 değeri üzerinden gösteren ilk çalışmadır.*

#### IV.I.2. Mprage görüntülerinden hacim, korteks kalınlığı, yüzey alanı gözlemlene:

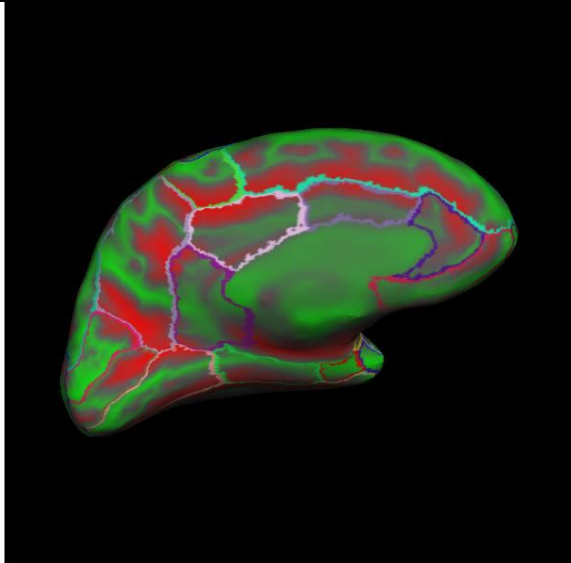
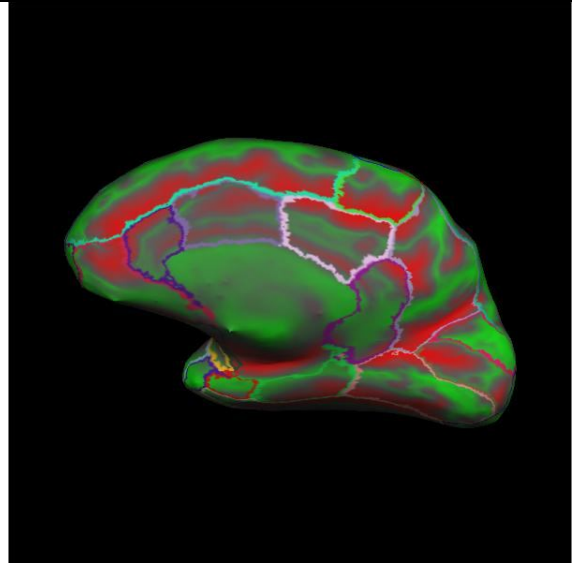
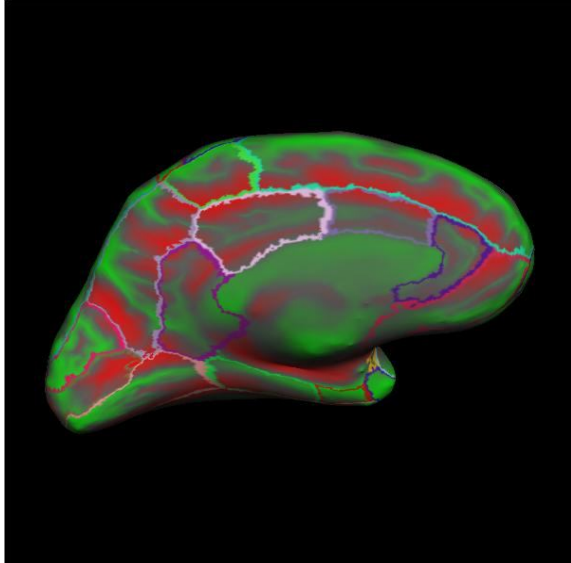
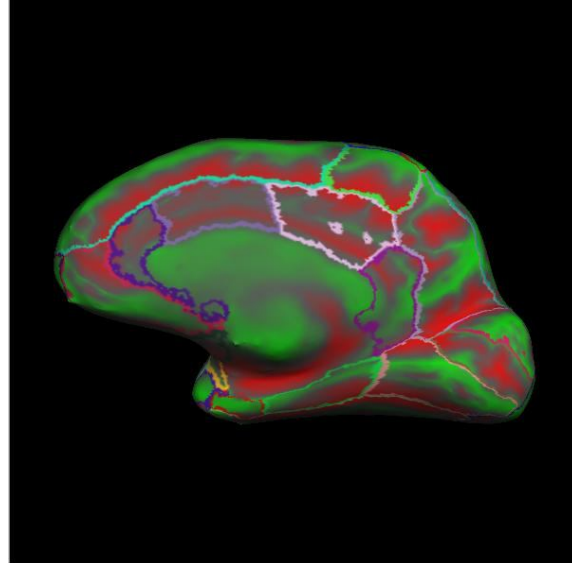
Freesurfer programı ile mprage anatomik MR görüntülerinden korteksin tüm bölgeleri bölümlendiğinde, projemiz için özellikle önemi olan Rostral ve Dorsal ACC bölgelerinin hacim değerleri, ortalama korteks ve yüzey alanı değerleri ile birlikte hesaplanır. Aşağıda örnek bir hasta ve sağlıklı birey için bu hesaplar gösterilmiştir. Dikkat edileceği gibi, sağlıklı bireyin beyninin Sol Dorsal ACC hariç tüm diğer ACC bölgeleri hastanın beynine göre daha fazla ortalama korteks kalınlığına ve hacme sahiptir.

**Tablo 6. Hasta ve Sağlıklı beyinler için Freesurfer ile hesaplanmış yapısal değerler**

		Hasta			Sağlıklı		
		Ortalama Yüzey Alanı (mm <sup>2</sup> )	Hacim (mm <sup>3</sup> )	Ortalama Korteks Kalınlığı (mm)	Ortalama Yüzey Alanı (mm <sup>2</sup> )	Hacim (mm <sup>3</sup> )	Ortalama Korteks Kalınlığı (mm)
<b>SOL</b>	<b>DACC</b>	531	1487	2.596	526	1362	2.451
	<b>RACC</b>	722	2229	2.792	644	2275	3.000
<b>SAĞ</b>	<b>DACC</b>	825	2091	2.482	755	2506	2.865
	<b>RACC</b>	574	1651	2.333	504	1807	3.139

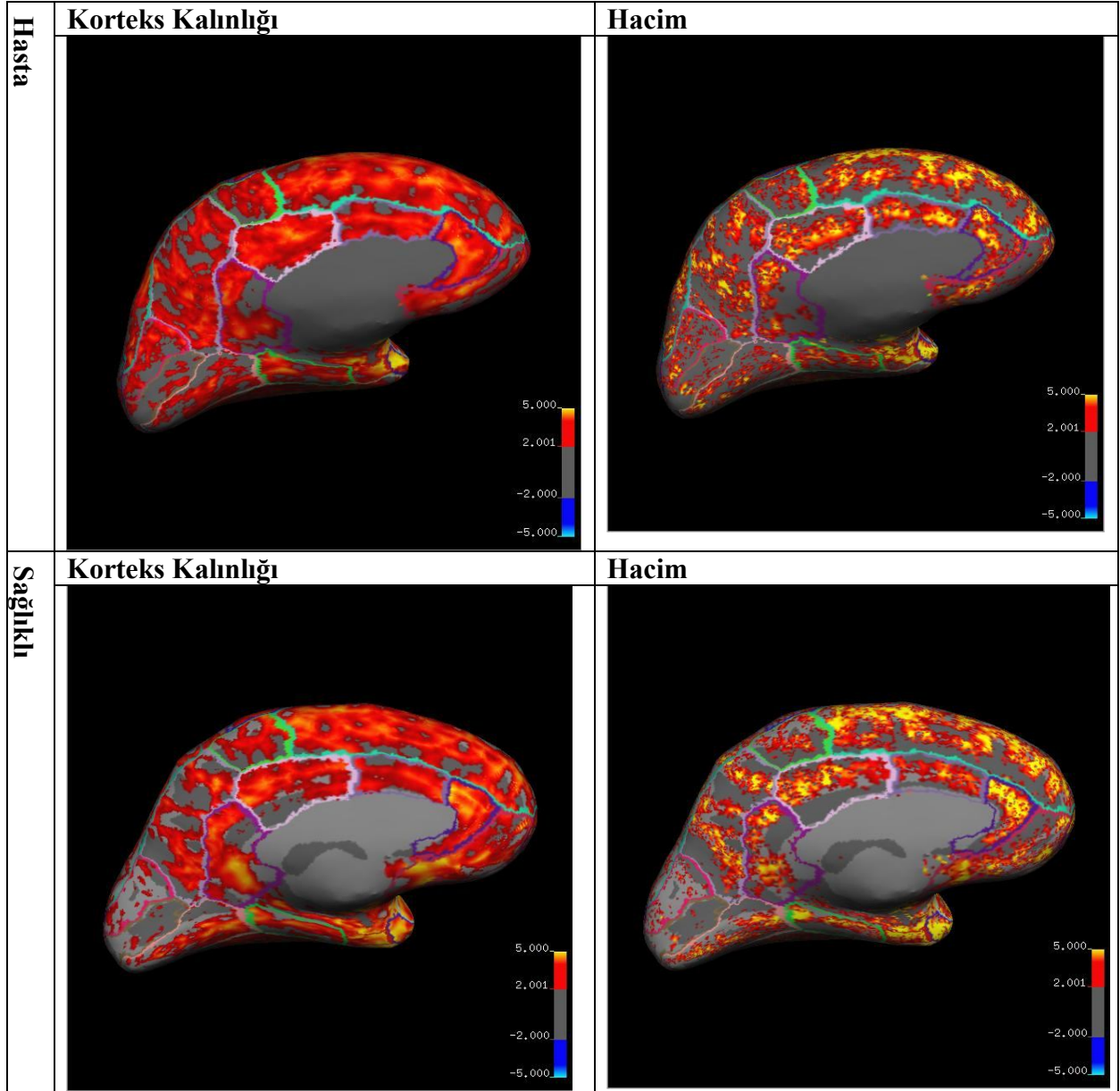
Hacim hesaplamamız, FLASH görüntüler üzerinde yaptığımız yorucu çizimleri Freesurfer yazılımına aktarma gücü nedeniyle elle çizim yerine, Freesurfer tarafından bölütlenmiş korteks alanlarına göre yapılmıştır. Bu nedenle tek tek her denek için Freesurfer tarafından bölütlenen ACC bölgelerinin kontrolü gerekmektedir. Bu kontrol sırasında bazı sorunlarla karşılaşmıştır: Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi, sol hemisferdeki Rostral ACC bölgesine Ventral ACC de dahil edilmekte, ama sağ hemisferdeki Rostral ACC bölgesi Ventral ACC yi içermemektedir. Bu nedenle Rostral ACCnin tanımı sağ ve sol hemisferlerde farklı neden olmaktadır. Dorsal ACC bölgesinde bir sorunla karşılaşmamıştır.

**Tablo 7. Sağ ve Sol Hemisfer Freesurfer ACC alt-bölgeleri**

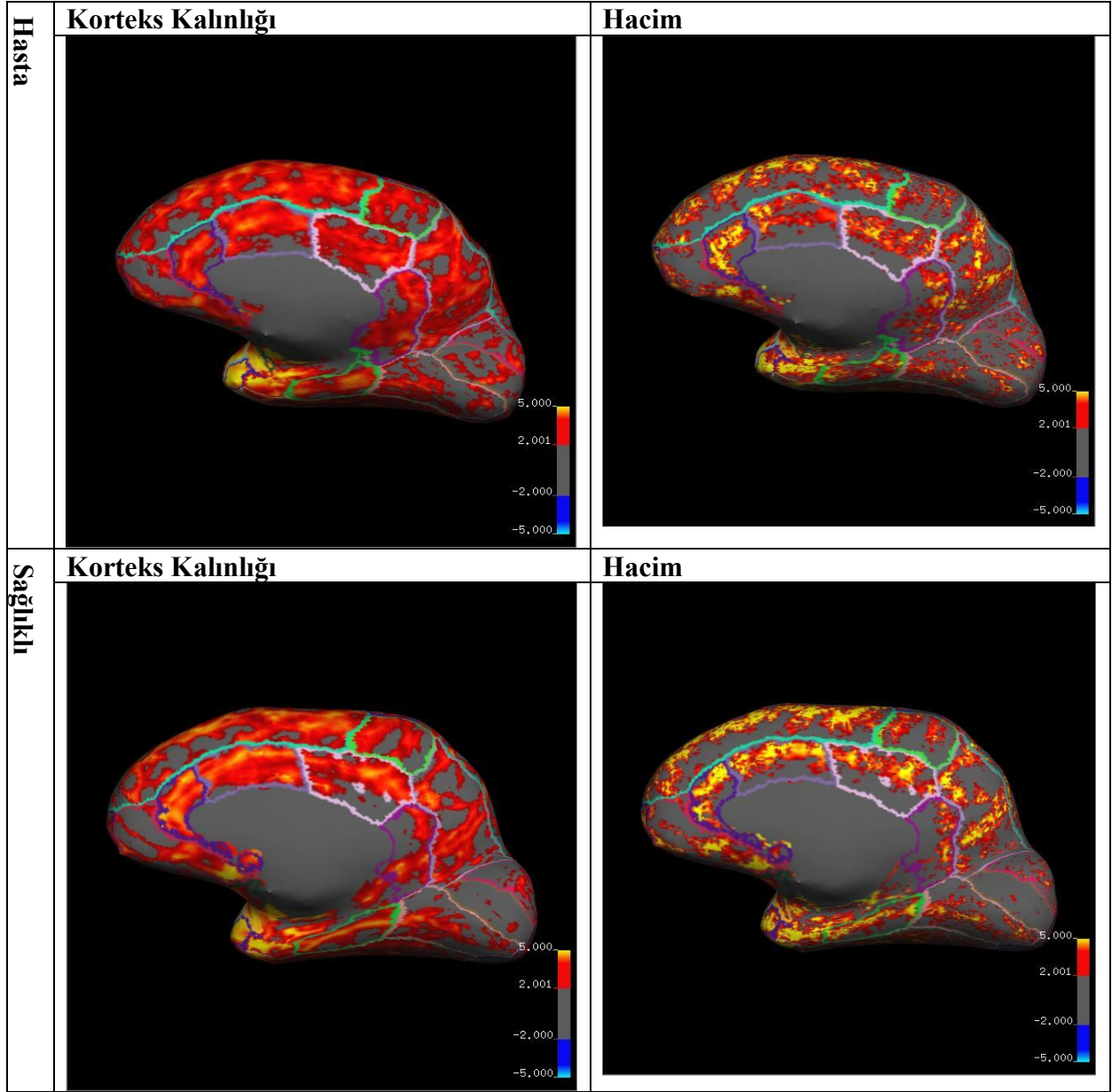
	<b>Sol Hemisfer Sulcus Yapısı</b>	<b>Sağ Hemisfer Sulcus Yapısı</b>
<b>Hasta</b>		
<b>Sağlıklı</b>		

Tablo 6da sayısal olarak ACCnin bölgesel belirtilen ortalama korteks kalınlığı ve hacim değerleri, harita olarak da tüm bölgelere göre görsellenebilir. Örnek sağlıklı ve hasta için bu görselleme, Tablo 8 de sol, Tablo 9 da sağ hemisferlerde yapılmıştır.

Tablo 8. Sol Hemisfer



Tablo 9. Sağ Hemisfer



Hasta sayısının azlığı nedeniyle gruplar arasında ortalama haritalama ve istatistiksel farklılıkların araştırılması yapılamamıştır. Ayrıca tüm hacim değerleri için istatistiksel farkların araştırılması ise Freesurfer yazılımı için dökümanede edilen bir hata nedeniyle (Gronenschild, 2012 ) durdurulmuştur. 2 ay evvel yayınlanan bu çalışmada (Gronenschild, 2012) belirtildiği gibi, Freesurfer yazılımının farklı versiyonları, %5-%10 civarında değişen sonuçlar üretmektedir. Benzer bir hacim ve korteks kalınlığı farkı da bizim laboratuvarımızda ve UMRAM'da koşturulan iki Freesurfer programı arasında saptanmıştır. Bu nedenle Freesurfer hacim sonuçları ayrıntısı ile incelenmeye alınmış, tüm verilerin



laboratuvarımızdaki en son Freesurfer versiyonu ile tekrar işlenmesine başlanmıştır. Sonrasında rastgele seçilecek 5 hasta ve 5 sağlıklı denek için ayrıntılı elle çizimler yapılarak Freesurfer hacim değerleri gerçekleştirilecektir. Projemizin bu kısmı, son birkaç ay içerisinde farkettiğimiz bu sayısal hata nedeniyle 3-4 ay ertelenmiştir. Bu sayısal hatanın varolan yayınlar arasında yaratmakta olduğu sorunlar ayrıca beyin görüntüleme camiasında da tartışılmaya başlanmıştır.

## **IV.2. İşlevsel çalışmalarımızın bulguları**

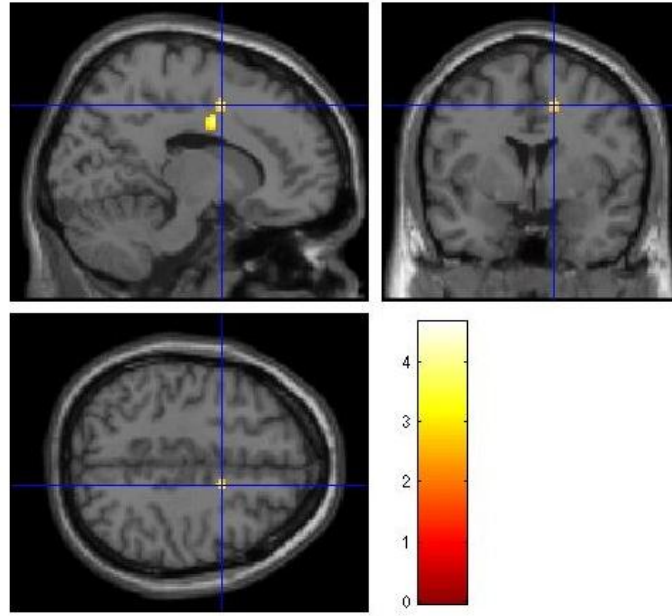
### **IV.II.1. fMRI görüntülerinden beyin aktivitesi haritalama:**

fMRI görüntüleri 4 ayrı deney (run) ile toplanmıştır. Sonradan 4 ayrı deney birleştirilerek istatistikler yapılmıştır. İstatistik analiz sırasında temel olarak 2 farklı sorunun cevabı aranmıştır:

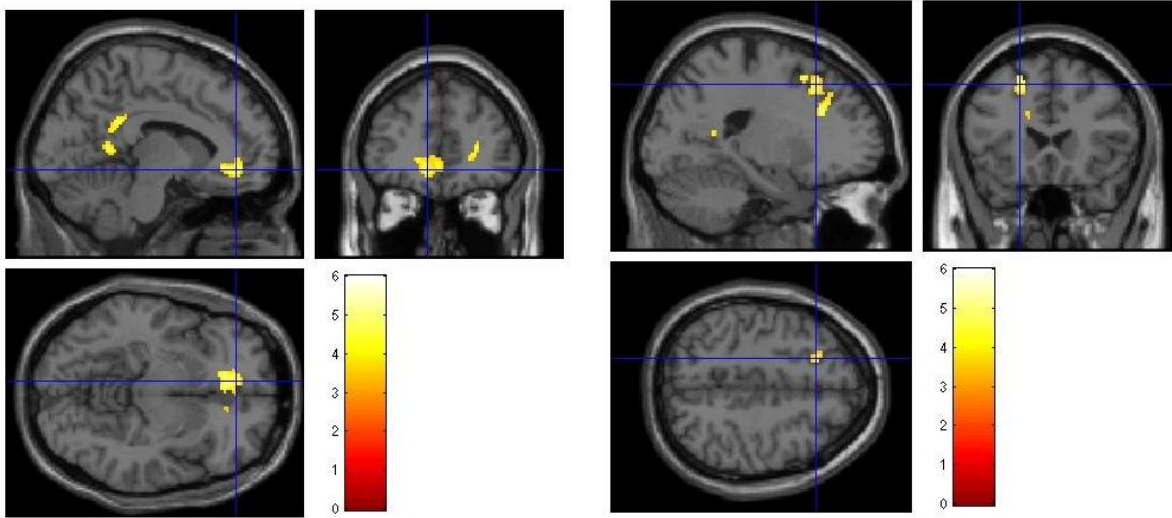
1. Çelişki içeren uyaranları işleyen beyin aktivitesi nerede odaklanmaktadır ?
2. Kelimenin olumlu yada olumsuz özelliğine yönelik beyin aktivitesi nerede odaklanmaktadır ?

Sağlıklı deneklerin sayısı kendi aralarında grup oluşturarak istatistiksel analiz yapmak için yeterli olduğundan sadece sağlıklı deneklerle grup analizi yapılmış ve hipotezimizle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar aşağıdaki şekillerde verilmiştir.

*Temel olarak çelişki çözümüleme işlevinin Dorsal ACC, uyarının olumluluk eksenindeki duygusal yükünü değerlendirme işlevinin ise Rostral/Ventral ACC ve Superior Frontal Kortekste odaklandığı gözlenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bulgularımız, kelime-yüz testi olarak adlandırabileceğimiz kendi geliştirdiğimiz duygusal çelişki çözümüleme testi ile elde edilmiş ilk fMR görüntüleme bulgularıdır.*



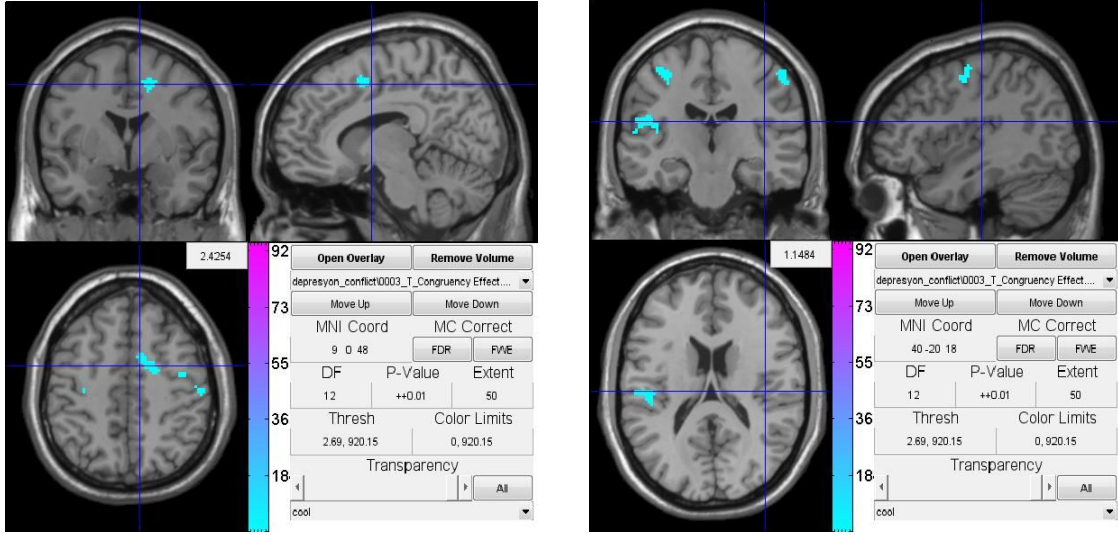
Şekil 10. Sağlıklı deneklerde Dorsal ACCde odaklanan çelişki çözümü işlevi  
( $p < 0.01$ ; voksel kümesi  $> 20$ )



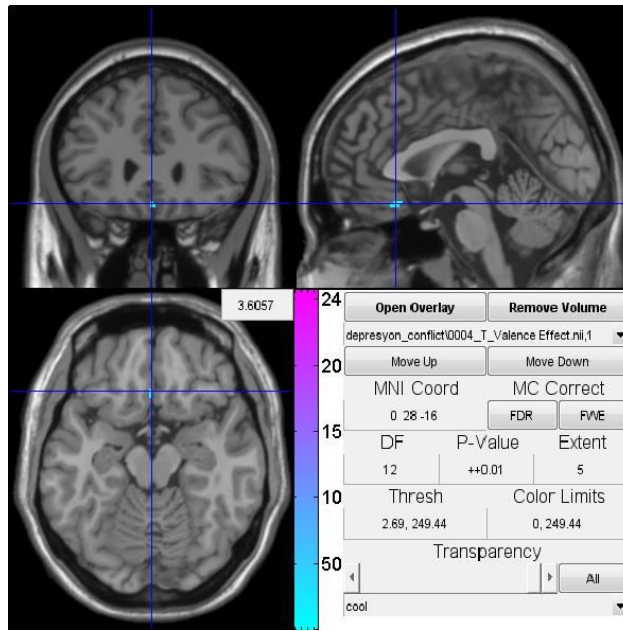
Şekil 11. Sağlıklı deneklerde duygusal uyarının olumluluk ekseninde değerlendirilmesi işlevi:  
Ventral/Rostral ACC ve Superior Frontal Korteks ( $p < 0.01$ ; voksel kümesi  $> 50$ )

Ayrıca eldeki sağlıklı deneklerden 7 kişi rastgele seçilerek 7 hasta deneğin fMR haritaları ile aralarındaki istatistiksel farklara bakılmıştır. Gruplarda çok az sayıda örneklem olmasına karşın, istatistiki belirginliği olan farklar saptanmıştır. Bu farklar aşağıda gösterilmiş olup, çelişki çözümü işlevinde sağlıklı ve hasta gruplar arasında Dorsal Singulat (Dorsal ACC),

Superior Frontal Korteks ve Posterior Parietal kortekste belirginlik eşiğini geçmiştir. Olumluluk işlevinde ise Rostral ACC'de bir farklılık beklememize karşın, Orbitofrontal Korteksteski (OFC) kümeler belirginlik eşiğini geçmiştir.



Şekil 12. Sağlıklı ve hasta denekler arasında Dorsal singulat kortekste (Dorsal ACC) ve ayrıca Superior frontal korteks ile Posterior Insula'da çelişki uyarımına gösterilen beyin aktivitesindeki fark ( $p < 0.01$ , kümelenme eşiği 50 voksel)

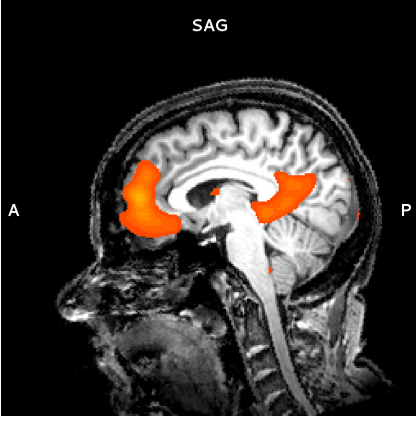
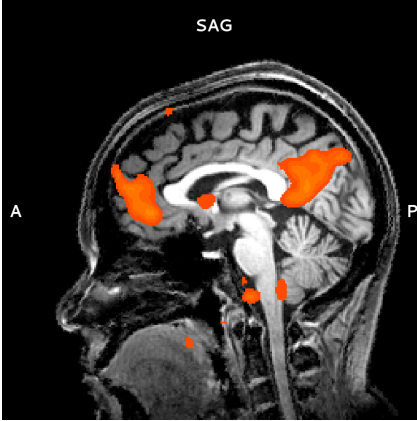
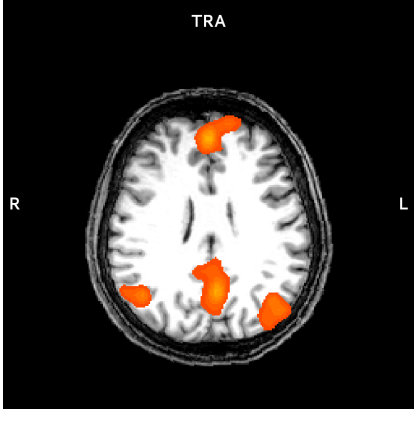
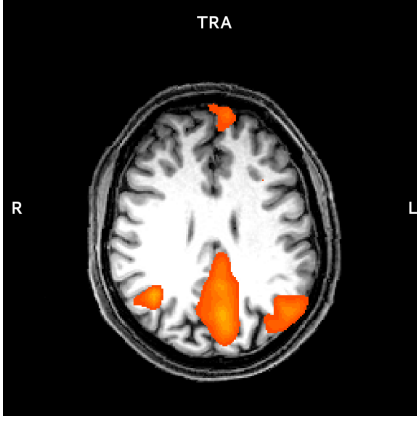


Şekil 13. Sağlıklı ve hasta denekler arasında orbitofrontal kortekste olumluluk uyarımına gösterilen beyin aktivitesindeki fark ( $p < 0.01$ , kümelenme eşiği 5 voksel)

#### IV.II.2. RSfMRI görüntülerinden gıyabi ağ (default mode network) bölgelerinin bağlantılarının hesaplanması:

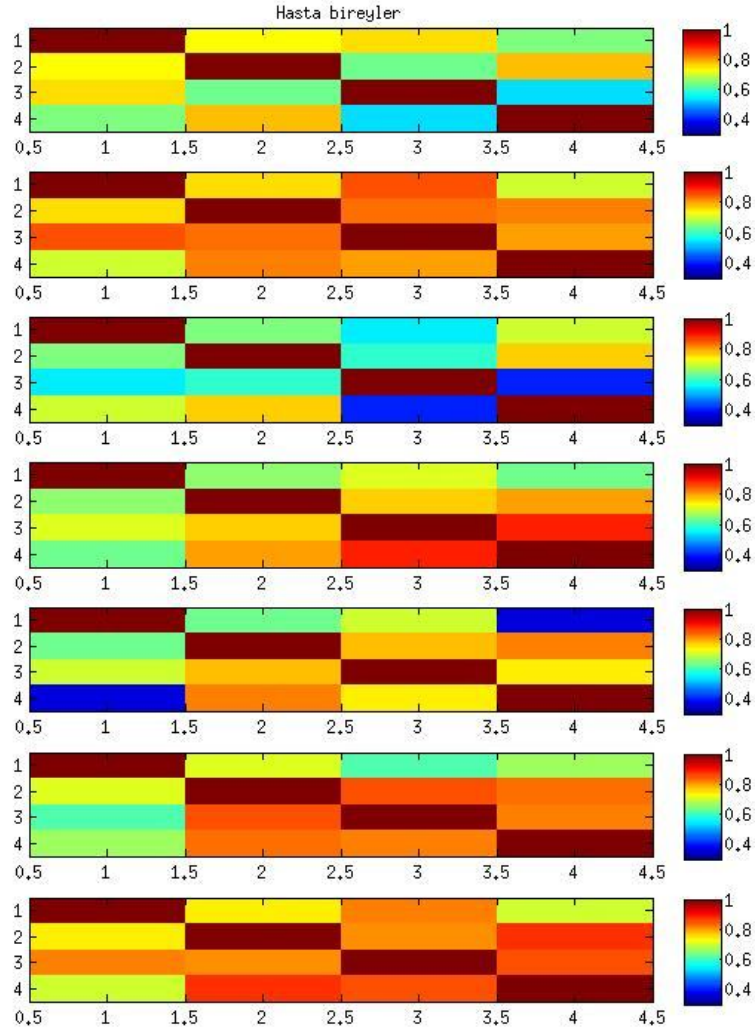
Projemize sonradan dinlenme durumunda faaliyet gösteren ağın (default mode network, yada gıyabi ağ) araştırılması eklenmişti. Sağlıklı bireylerde, bu ağın en önemli odaklarından birisi rostral ACC bölgesinde bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda, sağlıklı ve hasta deneklerde gözlediğimiz gıyabi ağ yapısına birer örnek verilmiştir.

**Tablo 10. Major depresyonlu ve normal bireylerden örnek gıyabi ağ haritaları**

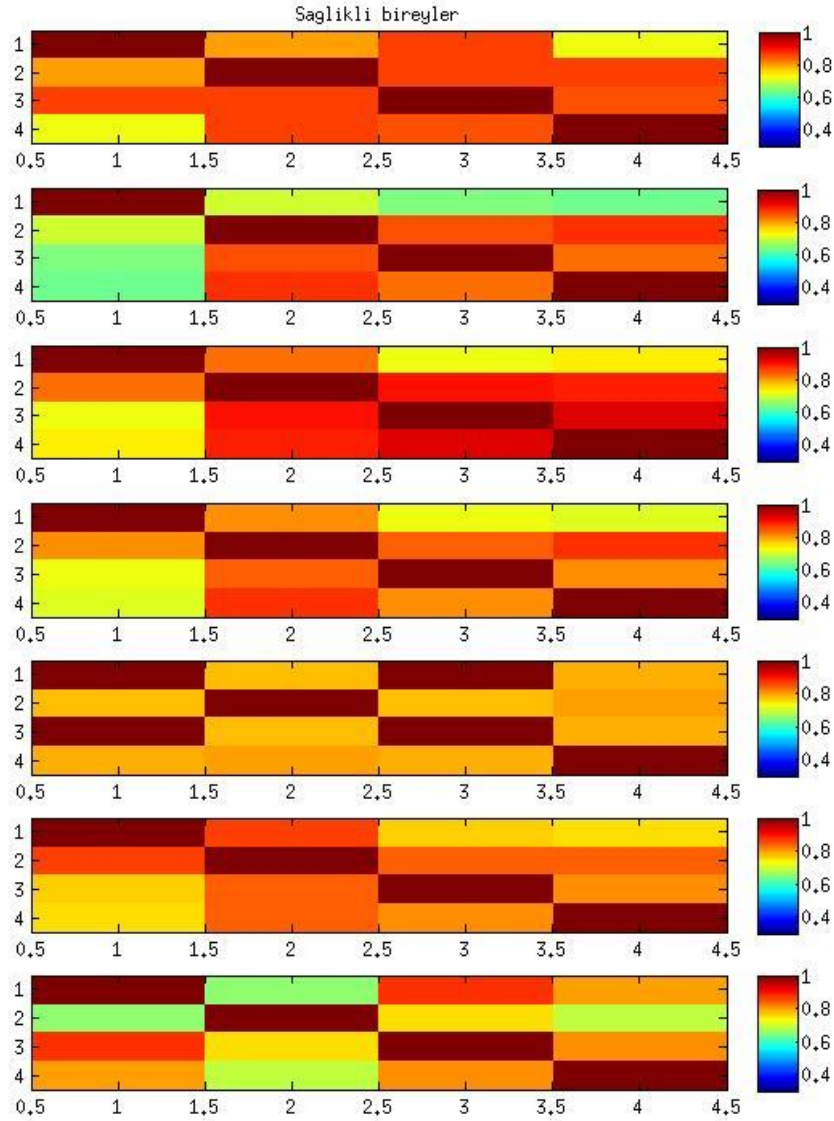
Hasta Denek	Sağlıklı Denek
	
	

Acaba major depresyonu olan bireylerde, gıyabi ağın bölgeleri arasında nasıl bir bağlantı şeması gözlenmektedir? Cevaplamaya çalıştığımız soru budur. Bunun için önce fMR zaman serisindeki gıyabi ağa karşılık gelen ICA bileşenini bulup, sonra da bu bileşenin 4 alt bölgedeki ortalamasının birbiri ile korelasyonunu inceledik. 4 alt bölge sırasıyla şu şekilde kodlanmıştır: 1:Rostral ACC, 2: Posterior CC. 3: Sol Parietal, 4: Sağ Parietal

Bu dört bölgeden oluşan giyabi ağda her bölgenin diğeri ile olan korelasyon katsayısı renk olarak bir matris içerisinde gösterilebilir (Örneğin: 1=kırmızı, 0.8=sarı, 0.6=açık mavi, 0.4=koyu mavi). Elimizdeki hasta sayısı ile normal denek sayısı aynı olmasa da, normal deneklerden rastgele seçim yaptığımızda, 7 hasta ve 7 normal denek, dinlenim durumunda aşağıdaki korelasyon matrisine göre giyabi ağ faaliyeti göstermiştir.



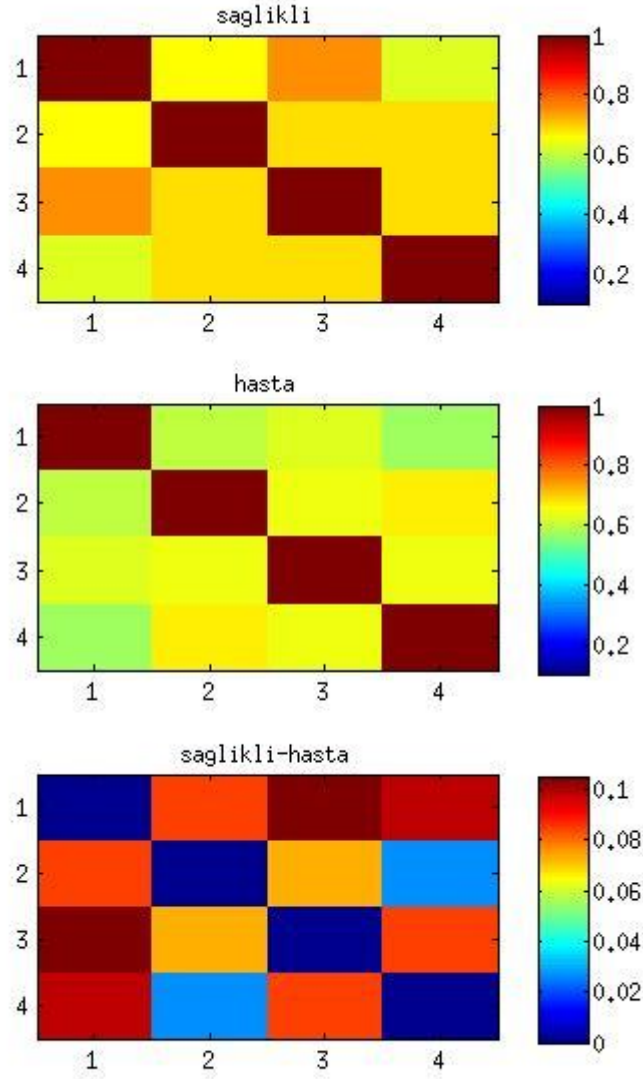
Şekil 14. 7 hasta denekte giyabi ağdaki 4 bolgenin korelasyon katsayıları (her hasta ayrı bir sırada gösterilmiştir)



Şekil 15. 7 normal denekte giyabi ağdaki 4 bolgenin korelasyon katsayıları (her hasta ayrı bir sırada gösterilmiştir)

Bu matrisler incelendiğinde ilk göze çarpan sonuç, normal bireylerde 4 alt bölgenin birbiri ile daha yüksek korelasyon gösterdiğiidir. Hasta sayısı az olduğundan gruplar arasında niceliksel istatistiki karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak Fisher transform sonrasında korelasyon

katsayılarınun gruplar içinde ortalamaları alınıp birbiri ile farkına bakmak mümkündür. Bunu yaptığımızda, aşağıdaki sonuç ortaya çıkmıştır.



Şekil 16. Sağlıklı ve hasta gruplar arasında gıyabi ağın alt bölgelerindeki konnektivite farkları (koyu renk kırmızı daha çok farka işaret etmektedir)

Bu şekilden yorumlayabildiğimiz kadarıyla, özellikle bizim odak alanımıza giren birinci bölgenin (Rostral ACC) diğer 3 bölge ile bağlantısı, hastalarda çok daha zayıftır. Rostral ACCnin negatif modülasyonun yönetilmesinde temel bir görevi olduğu düşünülecek olursa, bu bölgenin dinlenme durumunda posterior ACC ile yetersiz etkileşimde bulunması, aktif task durumunda da daha düşük faaliyet göstermesine neden olabilecektir.

## V. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda nörogörüntüleme teknolojisini ve bu alandaki en yeni yazılımları kullanarak Anterior singulat bölgenin (ACC) yapısal ve fonksiyonel özelliklerini inceledik. Kullandığımız yöntemler, sağlıklı deneklerde şu sonuçlara ulaşmamızı sağladı:

1. ACCnin 3 farklı bölgesinde (Dorsal, Rostral ve Ventral kısımlar) doku farkları mevcuttur ve çoklu FLASH sekansları ile kendi yazılımımızı kullanarak bu farkları gözlememiz mümkün olmuştur.
2. Kendi geliştirdiğimiz duygusal çelişki çözümüleme testi (kelime-yüz Stroop), fMR görüntüleme yöntemi kullanılarak ACCnin Dorsal kompartmanında çelişki işlemlenin, Rostral ve Ventral kompartmanlarında da duygusal değerlendirilmenin yapıldığını göstermiştir.

***Bildiğimiz kadarıyla bu iki bulgu, literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır.***

Çalışmamızda hedeflediğimiz hasta popülasyonu ile ilgili saptamalar ise çekimleri, geçerli bulunan hasta adedininin 7 ile sınırlı olması nedeniyle tamamlanamamıştır. Buna mukabil, hasta popülasyonunda önemli bulgulara ulaşabileceğimizi fMR gruplararası analiz ve resting state gıyabi ağ korelasyon matrisi sayesinde anlamış bulunuyoruz. Şöyle ki:

1. 7 sağlıklı 7 hasta denek ile gerçekleştirdiğimiz fMR grup analizinde küme sayısını 5-50 arasında değiştirdiğimizde, Orbitofrontal kortekste duygusal değerlendirme farkını, Dorsal ACC'de de çelişki değerlendirme farkını saptadık ( $p < 0.01$ ). Hastalarda bir ventral ACC ve buna bağlı OFC aktivite farkı beklemekteydik. Bunun negatif süreçlerle ilişkisi olabileceğini de daha önce verilen literatür özetinde görmüştük. Dolayısıyla, hasta sayısı arttığında daha iyi p değerleri için bu farkı teyit edeceğimizi sanıyoruz.
2. Gıyabi ağ konnektivite matrisindeki korelasyon değerlerine göre hasta deneklerde Rostral ACCnin diğer bölgeler ile daha düşük bağlantı yaptığı anlaşıldı. Gıyabi ağ odaklarının en önemli özelliği, aktif task durumunda faaliyetlerinin inhibe edici yönde değişmesidir. Daha düşük dinlenme faaliyeti gösteren bir odağın, inhibe edici yönde aktif olması gerektiğinde daha düşük çalıştığı, dolayısıyla daha az inhibisyon yapacağı buradan çıkarsanabilir. Dinlenme durumundaki bu tespitimiz aktif fMRI bulguları ile örtüşmektedir. Hast sayısı artırıldığında isatistiksel analizle daha kesin sonuçlar ortaya çıkartılabilecektir.



Çalışmamızın diğer hedeflerinden biri, yapısal farklılıklar ile fonksiyonel farklılıkların ilişkilendirilmesiydi. Ancak hacim analizini Freesurfer yazılımına aktarmamız, ve çok yeni olarak bu yazılımdaki hataları ortaya koyan bir yayının çıkması, bu hedefe ulaşmamızı geçici bir süre için engelledi. Kısa süre içerisinde freesurfer hacimlerini elle çizdiğimiz hacimlerle karşılaştırarak çalışmamızın bu kısmını bitirmeyi amaçlıyoruz.

Sağlıklı deneklerde yeterli sayıya ulaşmakla birlikte, hasta deneklerin özellikle ilaçsız olarak çalışmaya alınması nedeniyle hasta denek sayısında 13 çekim eksikliğimiz oluştu. Projenin bitiminin yaz aylarına denk gelmesi de sonuç raporuna değin yeni hasta bulabilmemize mani oldu. Buna mukabil, hasta ve normal grupları karşılaştırabilecek sayıda hastaya ulaşabilmek için ODTU'den ve profesyonel bir danışmanlık şirketinden yardım alarak bağlantılar kurduk. Güz döneminde ODTU üzerinden hasta akışı sağlayarak eksik çekimleri tamamlamayı hedefliyoruz.

Projeden üretilen yayınlara bakacak olursak, şimdiye değin sadece davranışsal veriler önceki tez çalışmamızla birleştirilerek dergi yayına gönderilebilmiş (revizyon aşamasındadır), önceki hacim çalışmalarımızla beraber davranışsal bulgular 1 yerel, 2 uluslararası kongrede sunulmuştur. Ancak proje sonuç raporunda sunulan sağlıklı bireylerdeki ACC doku farklılıkları ve sağlıklı bireylerdeki duygusal çözümlenme fMRI testi yayın için uygun sonuçlar çıkartmıştır ve bu iki yayının dergi için yazılmasına başlanmıştır.

Çalışmamız sırasında depresyon hakkında öğrendiklerimize gelince:

Mayberg (1999) tarafından öne sürülen modelde Dorsal ACC, lateral prefrontal korteks ile alış-verişte bulunmakta ve bilişsel işlevleri yönetmekte, Rostral ve Ventral ACC ise limbik yapılar ve özellikle amygdala ile alış-verişte bulunmakta, ve emosyonel işlevleri yönetmektedir. Dolayısıyla, depresyon hastalarında bozukluğu bilinen emosyonel işlevlerin, Rostral/ventral ACC ve amygdalada gözlenen yapısal bozukluklar ile bağlantılı olması beklenmelidir. Elimizdeki bilgilerin ışığında, özellikle gruplararsı GLM analizi sonrasında, depresyonda, anterior-singulatin negatif duygu durumunu modüle eden bölgeleri gerektiği kadar inhibe edemediği ve bu sebepten bu yapısal eksikliğin süregelen bir negatif ruh haline sebep olduğu savlanabilir. Çalışmamızda Anterior singulatin çeşitli bölgeleri arasındaki doku farklılıkları olduğu tespit edilmiştir. İleride bu doku farklılıkları ile anterior singulatin üstlendiği işlevler arasında ilişki kurulabilmesi çok önemli bir açılım olacaktır.

## REFERANSLAR

- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996)** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4: 251-259.
- Anes, M. D., & Kruer, J. L. (2004).** Investigating hemispheric specialization in a novel face-word Stroop task. *Brain Lang*, 89(1), 136-141.
- Başgöze Z.**, Emotional Conflict Resolution in Healthy and Depressed Populations, Middle East Technical University, Informatics Institute, Department of Cognitive Science, MS Thesis, September 2008
- Basgoze, Z., Gokcay D.**, 'Measuring the Emotional Conflict with a Word-face Stroop Task', *Proceedings of Xth International Conference On cognitive Neuroscience*, 2008, Bodrum
- Başgöze Z., Gönül A.S., Devrimci Özgüven H., Başkak B., Özel Kızıl E.T., Gökçay D.**, 'The contribution of the emotional conflict resolution difference between healthy and depressed populations to the psychiatric scales', 10' *Ulusal Sinirbilim Kongresi*, 2011, Istanbul
- Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., vd. (2004).** Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 161(1), 99-108.
- Batıgün, A.D. (2002).** Gençler ve intihar: Diğer yaş gruplarıyla farklılaşan özellikler. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Batıgün, A.D. ve Şahin, N.H. (2003).** Öfke, dürtüsellik ve problem çözme becerilerindeki yetersizlik gençlik intiharlarının habercisi olabilir mi? *Türk Psikoloji Dergisi*, 18(51), 37-59.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001).** Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3), 624-652.
- Bradley, M., Lang P.**, Affective Norms for English Words (ANEW), Stimuli, Instruction Manual and Affective ratings, Tech Report, University of Florida
- Brody, AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR,** 'Brain Metabolic changes Associated with Symptom Factor Improvement in Major Depressive Disorder', *Biological Psychiatry*, 2001, 50:171-178
- Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL,** 'The Counting Stroop: An Interference Task Specialized for Functional Neuroimaging-Validation Study with Functional MRI', *Human Brain Mapping*, 1998: 6:270-282
- Bush G, Phan Luu; Michael I. Posner.** Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. Vol .4, No. 6 , June 2000.
- Buxton R.B.,** *Introduction to functional magnetic resonance imaging: Principles and Techniques*, Cambridge University Press, 2002
- Chana, G., Landau, S., Beasley, C., Everall, I. P., & Cotter, D. (2003).** Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry*, 53(12), 1086-1098.
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A., & Jacomb, P. (1997).** A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 3(6), 631-651.
- Dahl M,** 'Asymmetries in the processing of emotionally valenced words', *Scand J Psychol*, 2001, 42(2):97-104

- Davis, K. D., Taylor, K. S., Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., McAndrews, M. P., Richter, E. O., et al. (2005).** Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands. *J Neurosci*, 25(37), 8402-8406.
- 
- Derbyshire, SWG, Vogt BA, Jones AKP,** 'Pain and Stroop Interference Tasks Activate Separate Processing Modules in Anterior Cingulate Cortex', *Exp Brain Res*, 1998, 118:52-60
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995).** Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.
- Drevets W.C.,** "Neuroimaging studies of mood disorders", *Biological Psychiatry*, 48: 813-829, 2000.
- Duann JR, Jung TP, Kuo WJ, Yeh TC, Makeig S, Hsieh JC, Sejnowski TJ.** Single-trial variability in event-related BOLD signals. *Neuroimage*. 2002 Apr;15(4):823-35.
- Egner, T., & Hirsch, J. (2005).** Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat Neurosci*, 8(12), 1784-1790.
- Erickson, K., Drevets, W. C., Clark, L., Cannon, D. M., Bain, E. E., Zarate, C. A., Jr., et al. (2005).** Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 162(11), 2171-2173.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006).** Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51(6), 871-882.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W.,** Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. American Psychiatric Press, Inc., Washington D.C. 1997
- Fischl B., Salat D.H., Kouze A.J.W., Makris, N., Segonne, F., Quinn, T., Dale, A.M.,** "Sequence-Independent segmentation of magnetic resonance images", *Neuroimage*, 23: 69-84, 2004
- Fischl B, Rajendran N, Busa E, Augustinack J, Hinds O, Yeo T, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K,** Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture, *Cerebral Cortex*, 2007
- Fornito A., Whittle S, Wood SJ, Velakoulis D, Pantelis C, Yücel M.,** 'The influence of sulcal variability on morphometry of human anterior cingulate and paracingulate cortex', *Neuroimage*, vol 33, 843, 854, 2006.
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H. A., Pazzaglia, P. J., et al. (1997).** Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(1), 55-63.
- Goldberg D, Gask L, Jenkins R, et. Al. (2000)** WHO Guide to Mental Health in Primary Care. The Royal Society of Medicine Press, UK.
- Gotlib, I. H., & McCann, C. D. (1984).** Construct accessibility and depression: an examination of cognitive and affective factors. *J Pers Soc Psychol*, 47(2), 427-439.
- Gökçay, D., Başgöze, Z., Dövençioğlu, D., Katırcıoğlu, K., Kitiş, Ö., Gönül, A.S.,** 'Volumetric morphology analysis of compartments of the anterior cingulate cortex in major depressive disorder', *Proceedings of 2nd National Pharmacology Congress*, Istanbul, 2007 a (2<sup>nd</sup> poster award)
- Gökçay D.,** Summary of estimation of T1 relaxation times from a given set of FLASH images, Technical Report, University of California San Diego, Laboratory for Research on the Neuroscience of Autism, 2004
- Gökçay D., Smith MA., (2011).** "TÜDADEN:Türkçede Duygusal ve Anlamsal Değerlendirmeli Norm Veri Tabanı" , *Proceedings of Brain-Computer Workshop 4*, Pan Yayınları.

- Gönül AS, Kula M, Bilgin AG, Tutus A, Oguz A.,** ' The regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder with and without psychotic features', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(6):1015-21, 2004
- Gronenschild EBM, Habets P., Jacobs HL, Mengelers R, Rozendaal N, Jim van Os J, Marcelis M.,** The Effects of FreeSurfer Version, Workstation Type, and Macintosh Operating System Version on Anatomical Volume and Cortical Thickness Measurements, *Plos One*, June 2012, Vol 7
- Haas, B. W., Omura, K., Constable, R. T., & Canli, T. (2006).** Interference produced by emotional conflict associated with anterior cingulate activation. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 6(2), 152-156.
- Hamilton M (1960)** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:56-62.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer I, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW,** “Subgenual Cingulate Cortex Volume in First-Episode Psychosis“, *American Journal of Psychiatry*, 156: 1091-1093, 1999.
- Huettel S., Song, A.W., McCarthy. G.,** *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 2004, Sinauer publishers
- Inaba M, Nomura M, Chira H,** 'Neural evidence of effects on emotional valence on word recognition', *Int. J. Psychophysiol*, 2005, 57(3), 165-173
- Kennedy, S. H., Evans, K. R., Kruger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H., McCann, S., et al. (2001).** Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 158(6), 899-905.
- Kessler RC, McGonagle KA ve ark (1994)** Life-time and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19.
- Koolschijn C., Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Pol HEH, Kahn RS., ,** Brain Volume Abnormalities in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies, *Human Brain Mapping* 30:3719–3735 (2009)
- Kuchineke L, Jacobs AM, Grubich C, Vo ML, Conrad M, Herrnabb M,** Insidental effects of emotional valence in single word processing: an fMRI study, *Neuroimage*, 2005, 28(4), 1022-1032
- Lang, P. J. (1980).** Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. In J. B. Sidowski, J. H. Johnson & T. A. Williams (Eds.), *Technology in mental health care delivery systems* (pp. pp. 119-137). Norwood: NJ: Ablex Publishing
- LeDoux, J. (2000).** Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184.
- Mannie, Z. N., Norbury, R., Murphy, S. E., Inkster, B., Harmer C. J. and Cowen, P. J. (2008)** Affective modulation of anterior cingulate cortex in young people at increased familial risk of depression. *The British Journal of Psychiatry*, 192, 356-361.
- Markela-Lerenc, J., Kaiser, S., Fiedler, P., Weisbrod, M., Mundt, C., 2006.** Stroop performance in depressive patients: A preliminary report. *Journal of Affective Disorders* 94, 261–267.
- Mayberg HS., Liotti M, Brannan SK., McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA., Silva JA, Tekell JL, Martin C C., Lancaster J L., and Fox PT.** Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness. *Am J Psychiatry* 156:5, May 1999.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell, JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA,** 'Regional Metabolic Effects of Fluoxetine in Major Depression: Serial Changes and Relationship to Clinical Response', *Biological Psychiatry*, 2000, 48:830-843

- McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowsk TJ.** Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol.* 2003 Oct;13(5):620-9.
- Minear, M. & Park, D. C. (2004).** A lifespan database of adult facial stimuli. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 36(4), 630-633.
- Murray CJ, Lopez AD.** Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996, 274(5288):740-3
- Mitterschiffthaler, M. T., Williams, S. C., Walsh, N. D., Cleare, A. J., Donaldson C., Scott J., Fu C. H. (2008).** Neural basis of the emotional Stroop interference effect in major depression. *Psychol Med* 38(2), 247-256.
- Oler, J. A., Quirk, G. J., & Whalen, P. J. (2009).** CinguloAmygdala interactions in surprise and extinction: Interpreting associative ambiguity. In B. A. Vogt, *Cingulate Neurobiology and Disease* (pp. 207-218). New York: Oxford University Press Inc.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990).** The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(1), 256-259.
- Paus T, Otkay N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, Daviuro D, Gutmans D, Holmes C, Tomaiulo F, Evans AC,** 'In vivo Morphometry of the Intrasulcal Gray matter in the Human Cingulate, Paracingulate and Superior Rostral Sulci: Hemispheric Asymmetries, Gender Differences and Probability Maps', *Journal of Com. Neurology*, Vol 376, 664-673, 1996
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., & Rosenberg, R. (2002).** Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol*, 43(3), 239-251.
- Salat DH, Fischl B, Kouwe AJW, Clarke RJ, Segonne F, Corkin S, Dale AM,** Age-related Changes in T1 Relaxation Times across the Surface of the Cortex, *Human Brain Mapping Conference*, 2002
- Schlösser, R.G.M., Wagner, G., Koch, K., Dahnke, R., Reichenbach, J.R., Sauer, H. (2008).** Fronto-cingulate effective connectivity in major depression: A study with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*, 43, 645-655.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., Davidson, R. J. (2011).** The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*, 12(3), 154-67.
- Soltysik, D. A., Peck, K. K., White, K. D., Crosson, B. and Briggs, R. W.** *Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas.* *NeuroImage*, 22, 2004.
- Stenberg, G., Wiking, S., & Dahl, M. (1998).** Judging Words at Face Value: Interference in a Word Processing Task Reveals Automatic Processing of Affective Facial Expressions. *Cognition and Emotion*, 12, 755-782.
- Thirion B.,** fmri data analysis : statistics, information and dynamics, Ph.D. Thesis, 2004
- Vasica N, Walter H, Höse A, Wolf RC.,** Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study, *Journal of Affective Disorders* 109 (2008) 107–116
- Viviani R, Gron G, Spitzer M.** Functional principal component analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp.* 2005 Feb;24(2):109-29.
- Vogt, B.A.,** “Structural Organization of Cingulate Cortex: areas, neurons, somatodendritic transmitter receptors“, pp. 19-70, in *Neurobiology of the cingulate cortex and limbic thalamus* (Ed: Vogt and Gabriel), 1993.

- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG**, 'Structural and Functional Dichotomy of Human Mid-cingulate Cortex', *European Journal of Neuroscience*, 2003, 18:3134-3144
- Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Reichenbach, J.R., Sauer, H., Schlösser, R. G. M. (2008)**. Enhanced rostral anterior cingulate cortex activation during cognitive control is related to orbitofrontal volume reduction in unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci*;33(3),199-208.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., McInerney, S. C., Jenike, M. A., et al. (1998)**. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry*, 44(12), 1219-1228.

**TÜBİTAK  
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

<b>Proje No:</b> 109E081
<b>Proje Başlığı:</b> Normal ve Major Depresyonlu Hasta Populasyonlarında Duygusal Çelişki Çözümlemenin Beyindeki Fonksiyonel Lokalizasyonu ve Etken Nöroanatomik Morfolojik Faktörlerin İncelenmesi
<b>Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar:</b> Y. Doç. Dr. Didem Gökçay (Yürütücü), Prof. Dr. Metehan Çiçek, Prof. Dr. Halise Devrimci-Özguven, Prof. Dr. Cem Atbaşoğlu, Doç. Dr. Meram Can Saka (Araştırmacı)
<b>Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:</b> Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Enformatik Enstitüsü
<b>Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:</b> Bilkent Üniversitesi, UMRAM Merkezi Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Merkezi
<b>Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:</b> Eylül 2009, Haziran 2012
<b>Öz (en çok 70 kelime)</b> Major Depresyonlu hasta populasyonlarında, duygusal çelişki çözümü süreci sorunludur. Bu projede, çelişki çözümü işlevinin odaklandığı beyin bölgesi olan Anterior Singulat Korteks (ACC)'in hasta ve sağlıklı bireylerde ne türden yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösterdiği incelenmektedir. Çalışmamızda çoklu kontrastta anatomik MR görüntüsü toplanmış ve çelişki çözümü işlevi deneyi fMR görüntüleme ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca dinlenme durumundaki gıyabi ağrı bölgeleri arasındaki bağlantılar da incelenmiştir. Hastalarda Dorsal, Rostral ACC ve Posterior Singulat'ta yapısal ve işlevsel farklar saptanmıştır.
<b>Anahtar Kelimeler:</b> Major depresyon, fMRI, MRI
<b>Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu mu?</b> Evet <input type="checkbox"/> <b>Gerekli Değil</b> × Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır
<b>Projeden Yapılan Yayınlar:</b> <b>Bildiriler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Başgöze Z., Gönül A.S., Devrimci Özguven H., Başkak B., Özel Kızıl E.T., Gökçay D., 'The contribution of the emotional conflict resolution difference between healthy and depressed populations to the psychiatric scales', 10' <i>Ulusal Sinirbilim Kongresi</i>, 2011, İstanbul</li><li>• <u>Gökçay, D.</u>, Başgöze Z, Turgut U.O., Metin, M.O., Katırcıoğlu, D., Kitiş, Ö, Gönül AS, 'Morphological differences in regions of the anterior cingulate cortex in female depression patients', <i>Human Brain Mapping</i>, 2010, Barcelona</li><li>• Başgöze, Z., Gönül, A., Devrimci Özguven, H., Başkak, B., Özel, T., <u>Gökçay, D.</u>, 'Emotional Conflict Resolution in Healthy and Depressed Population', <i>International Neuropsychological Society</i>, 2010, Krakow</li></ul>

## EK 1: FMRI DENEYİNDE KULLANILAN KELİME SIRALAMASI

Run1				Run 2			
congruency	words	faces	valence	congruency	words	faces	valence
cong	mayın	sad_m_1.bmp	negatif	cong	karakol	sad_m_2.bmp	negatif
incong	kuzu	sad_m_2.bmp	pozitif	cong	çimen	happy_f_1.bmp	pozitif
cong	hasar	sad_m_1.bmp	negatif	incong	ağrı	happy_f_2.bmp	negatif
incong	dede	sad_f_1.bmp	pozitif	cong	kirililik	sad_f_2.bmp	negatif
cong	komşu	happy_m_1.bmp	pozitif	incong	kumsal	sad_m_1.bmp	pozitif
incong	dayak	happy_f_1.bmp	negatif	cong	sakatlık	sad_m_1.bmp	negatif
cong	kitap	happy_m_2.bmp	pozitif	incong	pire	happy_f_1.bmp	negatif
incong	oyuncak	sad_m_2.bmp	pozitif	incong	muz	sad_m_1.bmp	pozitif
incong	kambur	happy_f_1.bmp	negatif	cong	pasta	happy_m_2.bmp	pozitif
cong	oyuncak	happy_m_2.bmp	pozitif	cong	ağrı	sad_f_2.bmp	negatif
incong	sahil	sad_m_1.bmp	pozitif	incong	çimen	sad_f_1.bmp	pozitif
cong	yatak	happy_f_1.bmp	pozitif	cong	nezle	sad_m_2.bmp	negatif
incong	ishal	happy_f_2.bmp	negatif	incong	sakatlık	happy_m_1.bmp	negatif
incong	komşu	sad_m_1.bmp	pozitif	incong	tatlı	sad_m_1.bmp	pozitif
cong	sigara	sad_m_2.bmp	negatif	cong	vergi	sad_f_1.bmp	negatif
incong	hasar	happy_m_1.bmp	negatif	incong	doğa	sad_f_1.bmp	pozitif
incong	erozyon	happy_m_1.bmp	negatif	incong	karakol	happy_m_2.bmp	negatif
cong	gökyüzü	happy_f_2.bmp	pozitif	incong	nezle	happy_m_2.bmp	negatif
cong	kuzu	happy_m_2.bmp	pozitif	cong	tiyatro	happy_f_2.bmp	pozitif
incong	sigara	happy_m_2.bmp	negatif	incong	esir	happy_m_2.bmp	negatif
cong	dayak	sad_f_1.bmp	negatif	cong	yıldız	happy_f_1.bmp	pozitif
incong	kitap	sad_m_2.bmp	pozitif	incong	yıldız	sad_f_1.bmp	pozitif
cong	ishal	sad_f_2.bmp	negatif	cong	doğa	happy_f_1.bmp	pozitif
incong	yatak	sad_f_1.bmp	pozitif	incong	kirililik	happy_f_2.bmp	negatif
incong	gökyüzü	sad_f_2.bmp	pozitif	cong	kumsal	happy_m_1.bmp	pozitif
cong	kambur	sad_f_1.bmp	negatif	cong	pire	sad_f_1.bmp	negatif
cong	erozyon	sad_m_1.bmp	negatif	incong	tiyatro	sad_f_2.bmp	pozitif
incong	mayın	happy_m_1.bmp	negatif	incong	vergi	happy_f_1.bmp	negatif
cong	dede	happy_f_1.bmp	pozitif	cong	muz	happy_m_1.bmp	pozitif
incong	ülser	happy_f_2.bmp	negatif	cong	esir	sad_m_2.bmp	negatif
cong	sahil	happy_m_1.bmp	pozitif	cong	tatlı	happy_m_1.bmp	pozitif
cong	ülser	sad_f_2.bmp	negatif	incong	pasta	sad_m_2.bmp	pozitif



### Run 3

congruency	words	faces	valence
cong	ziyafet	happy_m_2.bmp	pozitif
incong	ilaç	happy_m_2.bmp	negatif
cong	idrar	sad_m_1.bmp	negatif
incong	ziyafet	sad_m_2.bmp	pozitif
cong	bulut	happy_f_1.bmp	pozitif
incong	cenaze	happy_m_2.bmp	negatif
cong	ayna	happy_f_2.bmp	pozitif
cong	kırık	sad_m_2.bmp	negatif
incong	posta	sad_f_2.bmp	pozitif
cong	cenaze	sad_m_2.bmp	negatif
incong	hastane	happy_m_1.bmp	negatif
incong	kokteyl	sad_m_2.bmp	pozitif
incong	dilenci	happy_f_1.bmp	negatif
cong	çöplük	sad_f_1.bmp	negatif
incong	papatya	sad_m_1.bmp	pozitif
incong	gübre	happy_f_2.bmp	negatif
cong	ilim	happy_m_2.bmp	pozitif
incong	koşu	sad_m_1.bmp	pozitif
incong	ayna	sad_f_2.bmp	pozitif
cong	dilenci	sad_f_1.bmp	negatif
cong	papatya	happy_m_1.bmp	pozitif
incong	ilim	sad_m_2.bmp	pozitif
cong	hastane	sad_m_1.bmp	negatif
incong	idrar	happy_m_1.bmp	negatif
cong	koşu	happy_m_1.bmp	pozitif
cong	kokteyl	happy_m_2.bmp	pozitif
incong	kırık	happy_m_2.bmp	negatif
cong	gübre	sad_f_2.bmp	negatif
incong	bulut	sad_f_1.bmp	pozitif
incong	çöplük	happy_f_1.bmp	negatif
cong	posta	happy_f_2.bmp	pozitif
cong	ilaç	sad_m_2.bmp	negatif

### Run 4

congruency	words	faces	valence
cong	konser	happy_m_2.bmp	pozitif
incong	yazar	sad_f_1.bmp	pozitif
cong	masraf	sad_f_2.bmp	negatif
cong	şarap	happy_f_1.bmp	pozitif
cong	tütün	sad_f_2.bmp	negatif
incong	kucak	sad_m_1.bmp	pozitif
incong	gözyaşı	happy_f_1.bmp	negatif
incong	altın	sad_m_1.bmp	pozitif
cong	mezar	sad_f_1.bmp	negatif
cong	salata	happy_m_1.bmp	pozitif
incong	yara	happy_m_1.bmp	negatif
cong	okyanus	happy_f_1.bmp	pozitif
incong	çamur	happy_m_1.bmp	negatif
incong	leke	happy_f_2.bmp	negatif
cong	altın	happy_m_1.bmp	pozitif
incong	mikrop	happy_m_2.bmp	negatif
cong	bebek	happy_f_1.bmp	pozitif
incong	şarap	sad_f_1.bmp	pozitif
cong	leke	sad_f_2.bmp	negatif
cong	kucak	happy_m_1.bmp	pozitif
cong	çamur	sad_m_1.bmp	negatif
incong	mezar	happy_f_1.bmp	negatif
cong	yazar	happy_f_1.bmp	pozitif
cong	gözyaşı	sad_f_1.bmp	negatif
incong	salata	sad_m_1.bmp	pozitif
cong	yara	sad_m_1.bmp	negatif
incong	tütün	happy_f_2.bmp	negatif
incong	okyanus	sad_f_1.bmp	pozitif
cong	mikrop	sad_m_2.bmp	negatif
incong	konser	sad_m_2.bmp	pozitif
incong	masraf	happy_f_2.bmp	negatif
incong	bebek	sad_f_1.bmp	pozitif

## EK 2: HASTA KABUL KRİTERLERİ

### Kullanılan Klinik Değerlendirme Araçları

- DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder / SCID-I): SCID-I, DSM-IV eksen I tanılarının konulması için First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşmedir ve eğitilmiş görüşmeciler tarafından kullanılır. Altı modülden oluşmakta ve tamamlanması 25 - 50 dakika sürmektedir. Türkçe'ye Çorapçioğlu ve arkadaşları (1999) tarafından çevirilerek geçerlik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır.
- Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression / KGI): Herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirdiği bir ölçektir. Klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 1 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında puanlar (Guy 1976).
- İntihar Olasılığı Ölçeği: Cull ve Gill (1988) tarafından geliştirilmiş, 1-4 arası Likert tipi puanlanan, 36 maddelik kendini değerlendirme türü bir ölçektir. Ölçek, ergenler ve yetişkinlerde intihar riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. İntiharın davranışsal, bilişsel ve duygusal bileşenlerini belirlemeye yöneliktir. Puan ranjı 36-144'dür, ölçekten alınan yüksek puanlar intihar olasılığının yüksekliğine işaret eder. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (Batıgün, 2002; Batıgün ve Şahin, 2003).
- Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu (SDKBF): Hastaların temel sosyodemografik ve klinik özellikleri ve hastalık seyirleri ile ilgili bilgileri içermektedir.
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton Depression Rating Scale /HDDÖ): Hastalarda depresyon belirtilerinin şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan ve araştırmacı tarafından uygulanan 17 maddeli bir ölçektir (Hamilton 1960). Maddeler 0 ile 4 arasında değerler almakta olup, ölçekten alınan puan arttıkça depresyon belirtileri de artmaktadır. Kesim puanı 17 olarak kabul edilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

## SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

**Değerlendirme tarihi:**

**Değerlendirici:**

**Vaka numarası:**

### 1- HASTAYA DAİR SOSYO-DEMOGRAFİK VERİLER

**Adı – Soyadı:**

**TC Kimlik No:**

**Hastane protokol No:**

**Adres:**

**Telefon:** ev: cep:

**Cinsiyeti:** (1) erkek (2) kadın

**Doğum tarihi ve yaşı:**

**Eğitim durumu:** (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul  
(5) lise (6) yüksekokul (7) üniversite (8) yüksek lisans

**Eğitim süresi (yıl):**

**Medeni durumu:** (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrılı

**İşi:** (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) Memur (4) İşçi (5) Ticaret (6) Emekli (7) Öğrenci

### 2- ÇALIŞMAYA ALINMA VE ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA ÖLÇÜTLERİ

**ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ (Hepsine tik atılacak):**

- Sağ el dominanttir,
- 18-50 yaş arasındadır,
- 8 yıl ve üstü eğitimi tamamlamıştır,
- DSM-IV ölçütlerine göre major depresif atak ölçütlerini karşılamaktadır,
- HAM-D 17 skoru 20'nin üzerindedir,

- Son 3 ay içinde duygudurum değişikliğine sebep olabilecek herhangi bir ilaç kullanmamıştır,
- Hasta çalışmaya katılmaya sözlü ve yazılı olur vermiştir,
- Hastada, araştırma değerlendirmelerinin yapılmasına engel teşkil eden bir genel tıbbi durum bozukluğu ya da nörolojik bozukluk yoktur,
- En az 30 dakikalık bilinç kaybına neden olmuş kafa travması geçirmemiştir,
- Geçmişte ya da halihazırda herhangi bir psikotik bozukluğu yoktur,
- Geçmişte ya da halihazırda bipolar bozukluk tanısı yoktur,
- Son 2 ay içinde birinci derece yakınını kaybetmemiştir,
- Alkol/madde bağımlılığı yoktur,
- Ciddi bir göz bozukluğu yoktur (MR'a gözlüksüz girdiğinde ekrandaki yazıları okuyabilmelidir),
- Hastanın manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesine engel olacak tıbbi bir durumu yoktur (kalp pili, metal implant ya da ileri derecede klostrofobi).

### 3- DEPRESİF BOZUKLUĞA İLİŞKİN BİLGİLER

**DSM-IV tanısı:**

**Daha önce depresif epizot geçirmiş mi?**      -evet                      -hayır  
Evet'se: **Toplam kaç kere?** .....

**Toplam hastalık süresi (ay):**

**Son hastalık atağının süresi (hafta):**

**İntihar düşüncesi öyküsü var mı?**

(1) evet (2) hayır

**Evet ise kaç kez, ne zaman?**

**İntihar girişimi öyküsü var mı?:**

(1) evet (2) hayır

**Evet ise: Kaç intihar girişimi var?**

Girişimlerin tarihleri (yaklaşık):

#### **4- HASTALIK BELİRTİLERİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

**Skorlar**

**CGI:**

**HAM-D:**

**İÖÖ:**

**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)**

**Hastalık Şiddeti:** Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

- 1) Normal, hasta değil
- 2) Hastalık sınırında
- 3) Hafif düzeyde hasta
- 4) Orta düzeyde hasta
- 5) Belirgin düzeyde hasta
- 6) Ağır hasta
- 7) Çok ağır hasta

## **HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

<p><b>1. DEPRESE DUYGUDURUM</b> (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)</p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı? &amp; Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz? &amp; Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı? &amp; Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Hergün? Bütün gün? &amp; Hiç ağlıyor muydunuz?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor. 2= HAFİF Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var. 3= ORTA Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir. 4= AĞIR Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.</p>
<p><b>2. İŞ VE ETKİNLİKLER</b> (Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)</p> <p>&amp; Son 7 gündür zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)? &amp; Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız? &amp; Eskiden yapıpta şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? &amp; Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı? (TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)</p>	<p>0= Normal iş etkinlikleri 1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersiz duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir. 2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlere veya başka karşı kayıtsızlığı aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır. 3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3 saatten az katılmaktadır. 4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.</p>

<p><b>3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLĞİ)</b></p> <p>(bu konuda bilgi alınamazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.)</p> <p>(Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi)</p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı? (Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)</p> <p>&amp; Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu? (Çökkün olmadığınız döneme göre)</p> <p>&amp; Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?</p>	<p>0= Cinsel ilgi her zamanki gibi 1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk 2= Cinsel ilgide açık azalma</p> <p>Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri</p>
<p><b>4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESTİNAL)</b></p> <p>Anksiyetenin GIS belirtileri örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan örn. Barsaklarında haftalardır hareket yok-ayrıt edilmelidir. Aşırı yemek yemek ankseyete bulgusudur.</p> <p>&amp; Son 7 gün içinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığınızda nasıl?)</p> <p>&amp; Yemek için kendinizi zorlamak zorunda kaldınız mı?</p> <p>&amp; Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= VAR</p> <p>İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazan kabız.</p> <p>Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.</p>
<p><b>5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)</b></p> <p>&amp; Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?</p> <p>&amp; Geceleri uykuya dalmakta güçlük çektiniz mi?</p> <p>(Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ 2= VAR</p> <p>Hasta, son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.</p> <p>Hasta, son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.</p>

<p>&amp; Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz?</p>	
<p><b>6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)</b></p> <p>(Hasta gece yarısı ile saat 05.00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)</p> <p>&amp; Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz? EVET ise; Yataktan kalkıyor musunuz? &amp; Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya tuvalete mi gidersiniz?) &amp; Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz? &amp; Bazı geceler uykunuzun rahatsız veya huzursuz olduğ nu hissettiniz mi?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.</p> <p>2= VAR Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedden herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.</p>
<p><b>7. GEÇ UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)</b></p> <p>(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)</p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz? &amp; ERKEN ise; Saatin alarmıyla mı yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz? &amp; Genellikle ne zaman uyanırsınız (Yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Uyanır ama tekrar uykuya dalar</p> <p>2= VAR Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz</p>
<p><b>8- GENEL BEDENSEL BELİRTİLER</b></p> <p>(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular, Genel kas ağrıları)</p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı? &amp; Her zaman yoğun muydunuz? &amp; Bu hafta hiç sırt ağrınız, başağrısı ya da adale ağrınız oldu mu? &amp; Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bendensel rahatsızlıklar</p> <p>2= VAR Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma</p>
<p><b>9- SUÇLULUK DUYGULARI</b></p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz? EVET ise; Bu düşünceleriniz nelerdi?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.</p> <p>2= HAFİF</p>



<p>&amp; Yaptığınız ya da yapmadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?  &amp; Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?  &amp; Hasta olmakla cezalandırılıyormuş gibi hissediyor musunuz?</p>	<p>Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşünesi.  3= ORTA  Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebildiği sürece 3 işaretlenmelidir.  4= AĞIR  Suçlulukla ilgili varsanlar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanlar tanım ayabilir.</p>
<p><b>10. İNTİHAR</b>  8'lik puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)</p> <p>&amp; Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?  &amp; Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?  &amp; Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu  EVET ise; Neler düşündünüz?  &amp; Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?</p>	<p>0= YOK  1= ŞÜPHELİ  Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.  2= HAFİF  Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.  3= ORTA  İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.  4= AĞIR  Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.</p>
<p><b>11. RUHSAL ANKSİYETE</b>  (Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)</p> <p>&amp; Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?  &amp; Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi?  EVET ise; Örneğin ne gibi?</p>	<p>0= YOK  1= ŞÜPHELİ  Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.  2= HAFİF  Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğünü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.  3= ORTA  Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilenmektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.  4= AĞIR  Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilenmektedir.</p>

<p><b>12. BEDENSEL ANKSİYETE</b> Anksiyetenin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geçirme. Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, başağrıları Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, herbirinden sonra cevap için durakla) &amp; Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?) NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise-örneğin imipramine bağlı ağız kuruluğu-derecelendirmeyiniz.</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz. 2= HAFİF Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellenmez. 3= ORTA Belirgin ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler. 4= AĞIR Anksiyetenin bir çok fizyolojik belirtisini bir arada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.</p>
<p><b>13. HİPOKONDRIYAZİS</b> (Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.) &amp; Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerine toplanmıştı? (Normal düşüncenize kıyasla) &amp; Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder misiniz? &amp; Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi? EVET ise; Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkla oldu?</p>	<p>0= YOK 1= ŞÜPHELİ Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili 2= HAFİF Fizik sağlığı konusunda açık kaygılar var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor. 3= ORTA Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir. 4= AĞIR Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyaksanrıları açıkça nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb). Hasta ikna edilemez.</p>
<p><b>14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)</b> GÖZLEM ESASTIR &amp; Hastalığınız nasıl değerlendiriyorsunuz? &amp; Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?</p>	<p>0= Hasta depresif belirtilerin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder. 1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz başka şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar. 2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.</p>
<p><b>15. RETARDASYON</b> (Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)</p>	<p>0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri. 1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış olabilir. 2= Konuşma hızı belirgin olarak</p>

<p>GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN</p> <p>&amp; Konuşmanız her zamanki hızında mı?</p>	<p>yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.</p> <p>3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraklamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.</p> <p>4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.</p>
---	---

<p><b>16. AJİTASYON (ZAYIFLAMA)</b></p> <p>GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN.</p>	<p>0= YOK</p> <p>1= ŞÜPHELİ</p> <p>Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi.</p> <p>2= HAFİF</p> <p>Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.</p> <p>3= ORTA</p> <p>hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.</p> <p>4= AĞIR</p> <p>Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.</p>
--	---

<p><b>17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)</b></p> <p>(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)</p> <p>&amp; Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?</p> <p>EVET ise; Ne kadar?</p> <p>EMİN DEĞİL ise; &amp; Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?</p> <p>TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?</p>	<p>0= Kilo kaybı yok</p> <p>1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp</p> <p>20 İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.</p>
--	---

## İÖÖ – HASTAYA VERİLECEK FORM

Aşağıda insanların duygu ve davranışlarını anlatmada kullanabilecekleri bir dizi ifade verilmiştir. Lütfen her bir ifadeyi okuyarak, bunların size ne kadar uygun olduğuna karar veriniz. Örneğin okuduğunuz ilk ifade size %70 uygun ise %70'in altındaki kutunun içine (X) işareti koyunuz. Hiç uygun değilse %0'ın altındaki kutuyu (X) ile işaretleyin.

	Size Uygunluk Derecesi			
	% 0	% 30	%70	%100
1. . Kızınca birşeyler fırlatırım.	( )	( )	( )	( )
2. Beni gerçekten seven pek çok kişi var.	( )	( )	( )	( )
3. Ani kararlar vermeye ya da düşünmeden bazı davranışlarda bulunmaya eğilimliyim.	( )	( )	( )	( )
4. Başkalarına anlatılamayacak kadar kötü şeyler düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
5. Çok fazla sorumluluğum var.	( )	( )	( )	( )
6. Yapabileceğim pek çok faydalı şey olduğuna inanıyorum.	( )	( )	( )	( )
7. İntiharın başkalarını cezalandırmak için iyi bir yol olmadığına inanıyorum.	( )	( )	( )	( )
8. Başkalarına karşı düşmanca duygular içindeyim.	( )	( )	( )	( )
9. Kendimi insanlardan soyutlanmış hissediyorum.	( )	( )	( )	( )
10. İnsanların bana olduğum gibi değer verdiklerine inanıyorum.	( )	( )	( )	( )
11. Ölürsem pek çok insanın üzüleceğine inanıyorum.	( )	( )	( )	( )
12. Kendimi dayanılmayacak kadar yalnız hissediyorum.	( )	( )	( )	( )
13. İnsanların bana karşı düşmanca duygular içinde olduğunu sanıyorum.	( )	( )	( )	( )
14. Yeni baştan başlayabilsem, hayatımda pek çok değişiklikler yapabileceğimi düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
15. Pek çok şeyi iyi yapamadığımı düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
16. Sevdiğim kişilerle arkadaşlığımı sürdürmekte güçlük çekiyorum.	( )	( )	( )	( )
17. Ölürsem hiç kimsenin beni özlemeyeceğini sanıyorum.	( )	( )	( )	( )

**Size Uygunluk Derecesi****% 0      % 30      %70      %100**

	<b>% 0</b>	<b>% 30</b>	<b>%70</b>	<b>%100</b>
<b>18.</b> İşlerimin yolunda gittiğini düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>19.</b> İnsanların benden çok şey beklediklerini hissediyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>20.</b> Yaptıklarım ve düşündüklerim için kendimi cezalandırmayı düşünmüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>21.</b> Dünyanın yaşamaya değer bir yer olduğunu düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>22.</b> Geleceğim hakkında çok dikkatli bir şekilde plan yaptığımı sanıyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>23.</b> Güvenebileceğim pek fazla arkadaşımın olmadığını düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>24.</b> Ölümün insanları mutlu edeceğini sanmıyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>25.</b> Yaşananlar ne kadar kötü olursa olsun, ölümü düşündürecek kadar kötü olamayacağını düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>26.</b> Kendimi anneme yakın hissediyorum / hissediyordum.	( )	( )	( )	( )
<b>27.</b> Kendimi arkadaşlarıma yakın hissediyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>28.</b> Hiç bir şeyin düzeleceğini sanmıyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>29.</b> İnsanların beni ve yaptıklarımı doğru bulmadıklarını düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>30.</b> Kendimi nasıl öldüreceğimi düşünmedim.	( )	( )	( )	( )
<b>31.</b> Para konusu beni endişelendiriyor.	( )	( )	( )	( )
<b>32.</b> İntihar etmeyi hiç düşünmedim.	( )	( )	( )	( )
<b>33.</b> Kendimi yorgun hissediyorum ve hiçbir şeye ilgim kalmadığını düşünüyorum.	( )	( )	( )	( )
<b>34.</b> Kızınca bir şeyler kırarım.	( )	( )	( )	( )
<b>35.</b> Kendimi babama yakın hissediyorum/ hissediyordum.	( )	( )	( )	( )
<b>36.</b> Nerede olursam olayım mutlu olabileceğimi sanıyorum.	( )	( )	( )	( )

## EK 3: SPM GRUP ANALIZI AŞAMALARI

### Kontrollerde grup içi analizi

#### 1.Basamak: SPM’de istatistiki deseni seçmek

Grup içi analizi yapabilmek için SPM’in arayüzünde bulunan istatistiki desenler içinden faktöriyel desen analizi seçilerek deney desenine uygun bir veri seti oluşturulur. Bizim deneyimize uygun olarak oluşturulması gereken desen 2x2’lik tekrarlanan ölçümler deseni (2x2 repeated measures ANOVA). Bu deseni oluşturmak için SPM’de ‘flexible factorial design’ (esnek faktöriyel desen) seçilmeli oraya gerekli faktörler girilmelidir. Ancak SPM’in düzgün çalışabilmesi için var olan faktörlerimizin (uyumluluk ve değerlik) dışında bir de ‘denekler’ (subjects) faktörü girilmelidir. Burada faktörlerin bağımlılık dereceleri ve varyans durumları belirtilmelidir (Örn: uyumluluk faktörü için *bağımlılık*: Hayır, *varyans*: Eşit olarak girilmelidir).

Yine bu veri seti içinde grup analizine girecek olan her denek için önceden oluşturulmuş olan kontrast dosyaları (cong\_pos, cong\_neg, incong\_pos ve incong\_neg) girilmeli ve yine her denek için seçilen bu kontrast dosyalarının hangi koşula ait olduğunun anlaşılabilmesi için koşul matrisi oluşturulmalıdır. Örneğin, koşul matrisi bizim deneyimizde her denek için

1 1 (cong pos)  
1 2 (cong neg)  
2 1 (incong pos)  
2 2 (incong neg)

şeklinde olmalıdır.

Bu veri setine SPM’in bu desene göre hesaplamaları yapabilmesi için ‘model estimation’ modülü de eklenir ve çalıştırılır. Tüm bunların sonucunda bir SPM .mat dosyası oluşur.

#### 2.Basamak: Kontrastları oluşturmak

Sonuçlar SPM arayüzü içinde “Results”a basılarak görüntülenebilir; ancak bu işlem yapıldığında bireysel analizde olduğu gibi SPM hazır olarak kontrastları vermez. Dolayısıyla kontrastları elle girmek gereklidir. Burada Glascher ve Gitlemen’in Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects makalesinden faydalanılarak yine deney desenine uygun şekilde kontrastlar oluşturulur (Örn: uyumluluk ana etkisi için ‘1 -1 0 0 ½ ½ -1/2 -1/2’ şeklinde bir kontrast girilir).

#### 3.Basamak: Sonuçları görüntülemek

Sonuçlar yukarıda hazırlanan kontrastların çalıştırılmasıyla anında elde edilir. SPM arayüzü üzerinde, atlas beyin seçilerek üzerinde aktivasyonlar görüntülenebilir ve sonuç tablosu da yine arayüzden elde edilebilir.

## Gruplararası Analiz

### 1. Basamak: Kontrastları oluşturmak

Her deneyin bireysel sonuçlarına SPM üzerinden tek tek girilerek deneyin 4 farklı koşulu için 4 tane t kontrastı dosyası oluşturulur: uyumlu-pozitif (cong\_pos), uyumlu-negatif (cong\_neg), uyumsuz-pozitif (incong\_pos), uyumsuz-negatif (incong\_neg).

### 2. Basamak: .hdr & .img uzantılı dosyaları .nii uzantılı dosyaya çevirmek

Bir önceki basamakta oluşturulan kontrast dosyalarının her biri .hdr ve .img uzantılı iki dosya şeklinde oluşur; ancak grup analizi için kullanacağımız koda tek parça halindeki .nii uzantılı dosyalar girmek gerekmektedir. Dolayısıyla bu çift dosyaları tek dosya olan .nii uzantılı dosyaya çevirmek gereklidir. Bunu yapmak için SPM üzerindeki '3D to 4D conversion' (3D'den 4D'ye çevirme) opsiyonu kullanılır. Tüm deneklerin oluşturulmuş her kontrast dosyası için bu işlem tekrarlanır. Böylelikle oluşan .nii uzantılı dosyalar kodun çalıştırılacağı dizine kopyalanır.

### 3. Basamak: GLM Flex kodunu çalıştırmak

Matlab ortamında çalışan SPM programının arayüzünde grup analizi yapılamadığından, grup analizi yapabilmek için SPM'in geliştiricileri tarafından yaratılmış GLM Flex adlı kodu kullanmak gerekmektedir. Bu kod her türlü deney deseni için ayarlanabilir esnekliktedir. Bizim deneyimizde 2'şer seviyeli 2 denek içi faktör (uyumluluk ve değerlik) ve bir tane de 2 seviyeli denekler arası faktör (depresyon durumu) bulunmaktadır ve kod bu desene göre ayarlanmalıdır. Kod çalıştırıldıktan sonra kodun çalıştırıldığı dizinde deneyin faktörlerinin her biri ve onların etkileşimleri için .nii uzantılı dosyalar oluşur.

### 4. Basamak: OrthoView'da sonuçları görüntülemek

Oluşan .nii dosyalarını görüntülemek için Matlab ortamında OrthoView adlı program çalıştırılmalıdır. Bu program sayesinde uyumluluk ve değerlik etkilerini ortalama bir beyin atlası üzerinde gözlemleyebilir ve belirgin aktivasyon gösteren beyin bölgelerini ve faktör etkilerinin F değerlerini görebilir; istatistik düzeltmeler yapabilir ve eşik değerlerini değiştirebiliriz.

### 5. Basamak: Sonuç tablolarını oluşturmak

OrthoView'da aksiyonları gözlemleyebilmekle beraber ayrıntılı olarak hangi koşulda hani voxelin ne kadar aktif olduğunu ayrıntılı olarak görebilmek için sonuç tablolarını çıkarmalıyız. Bu tabloları çıkarmayı sağlayan başka bir kod, 'peak\_nii kodu' kullanılmalıdır. Bu kodu kullanabilmek için öncelikle bir parametre dosyası oluşturulmalı, buraya deneyin serbestlik dereceleri, eşik değeri, ne tür bir kontrast kullanıldığı (F veya t) gibi değerler girilmelidir. Matlab'a öncelikle bu parametre dosyası yüklenmeli, sonrasında da hangi etkiye bakılacaksa (örn: genel uyumluluk etkisi) GLM Flex sonucu oluşan .nii uzantılı o etkiye ait dosyanın (örn: F007\_congruency\_effect.nii) ve parametre dosyasının adını içeren peak\_nii kodu çalıştırılmalıdır. Bu işlemin sonucunda seçtiğimiz faktör söz konusu olduğunda hangi koordinatların hangi F değeriyle aktivasyon gösterdiğini içeren istediğimiz sonuç tablosu ortaya çıkmış olur. Diğer faktörler ve faktörlerin etkileşimi için de aynı işlem tekrar edilmelidir.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

<b>Proje No:</b> 109E081
<b>Proje Başlığı:</b> Normal ve Major Depresyonlu Hasta Populasyonlarında Duygusal Çelişki Çözümlemenin Beyindeki Fonksiyonel Lokalizasyonu ve Etken Nöroanatomik Morfolojik Faktörlerin İncelenmesi
<b>Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar:</b> Y. Doç. Dr. Didem Gökçay (Yürütücü), Prof. Dr. Metehan Çiçek, Prof. Dr. Halise Devrimci-Özguven, Prof. Dr. Cem Atbaşoğlu, Doç. Dr. Meram Can Saka (Araştırmacı)
<b>Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:</b> Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Enformatik Enstitüsü
<b>Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:</b> Bilkent Üniversitesi, UMRAM Merkezi Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Merkezi
<b>Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:</b> Eylül 2009, Haziran 2012
<b>Öz (en çok 70 kelime)</b> Major Depresyonlu hasta populasyonlarında, duygusal çelişki çözümü süreci sorundur. Bu projede, çelişki çözümü işlevinin odaklandığı beyin bölgesi olan Anterior Singulat Korteks (ACC)'in hasta ve sağlıklı bireylerde ne türden yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösterdiği incelenmektedir. Çalışmamızda çoklu kontrastta anatomik MR görüntüsü toplanmış ve çelişki çözümü işlevi deneyi fMR görüntüleme ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca dinlenme durumundaki gıyabi ağrı bölgeleri arasındaki bağlantılar da incelenmiştir. Hastalarda Dorsal, Rostral ACC ve Posterior Singulat'ta yapısal ve işlevsel farklar saptanmıştır.
<b>Anahtar Kelimeler:</b> Major depresyon, fMRI, MRI
<b><a href="#">Fikri Ürün Bildirim Formu</a> Sunuldu mu?</b> Evet <input type="checkbox"/> <b>Gerekli Değil</b> × Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır
<b>Projeden Yapılan Yayınlar:</b> <b>Bildiriler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Başgöze Z., Gönül A.S., Devrimci Özguven H., Başkak B., Özel Kızıl E.T., Gökçay D., 'The contribution of the emotional conflict resolution difference between healthy and depressed populations to the psychiatric scales', 10' <i>Ulusal Sinirbilim Kongresi</i>, 2011, İstanbul</li><li>• <u>Gökçay, D.</u>, Başgöze Z., Turgut U.O., Metin, M.O., Katırcıoğlu, D., Kitiş, Ö., Gönül AS, 'Morphological differences in regions of the anterior cingulate cortex in female depression patients', <i>Human Brain Mapping</i>, 2010, Barcelona</li><li>• <u>Gökçay D.</u>, Türkay K. D., 'Simulated fMRI Toolbox', <i>Human Brain Mapping</i>, 2010, Barcelona</li><li>• Baltacı, S., <u>Gökçay, D.</u>, 'Model-free analysis of fMR images based on Shannon entropy in a sliding window', <i>Human Brain Mapping</i>, 2010, Barcelona</li><li>• Başgöze, Z., Gönül, A., Devrimci Özguven, H., Başkak, B., Özel, T., <u>Gökçay, D.</u>, 'Emotional</li></ul>



Conflict Resolution in Healthy and Depressed Population', *International Neuropsychological Society*, 2010, Krakow