



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
RADYOLOJİK BİLİMLER ANA BİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİZMLİ HASTALARIN BEYİN  
GRİ-BEYAZ MADDE MİKTARINININ MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN FREESURFER  
PROGRAMI İLE VOLÜMETRİK ANALİZİ**

Doktora Tezi

**Zeynep YÜKSEL**

Danışman  
**Prof. Dr. Muzaffer ELMALI**

SAMSUN  
2021

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
RADYOLOJİK BİLİMLER ANA BİLİM DALI



**PRİMER HİPERPARATİROİDİZMLİ HASTALARIN BEYİN  
GRİ-BEYAZ MADDE MİKTARINININ MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN FREESURFER  
PROGRAMI İLE VOLÜMETRİK ANALİZİ**

Doktora Tezi

**Zeynep YÜKSEL**

Danışman

**Prof. Dr. Muzaffer ELMALI**

SAMSUN  
2021

## ÖZET

### PRİMER HİPERPARATİROİDİZMLİ HASTALARIN BEYİN GRİ-BEYAZ MADDE MİKTARININ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN FREESURFER PROGRAMI İLE VOLÜMETRİK ANALİZİ

Zeynep YÜKSEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Radyolojik Bilimler Ana Bilim Dalı

Doktora, Ekim/2021

Danışman: Prof. Dr. Muzaffer ELMALI

Bu çalışmada primer hiperparatiroidi ile ilişkili nöral disfonksiyonun altta yatan patofizyolojisine katkı sağlamak amacıyla beyindeki belirlenmiş bölgelerin hacimsel ölçümleri elde edildi. Erişkin hiperparatiroidi tanısı konulmuş bireyler (19 kişi) hasta, sağlıklı ve nöropsikiyatrik şikayeti olmayan yetişkin bireyler (15 kişi) ise kontrol grubu olarak ele alındı. Katılımcıların retrospektif olarak alınan beyin manyetik rezonans görüntüleri Freesurfer programı kullanılarak analiz edildi. Belirlenmiş beyin bölgeleri için normalize veriler kullanılarak yapılan analizler sonucunda PHP li hastalarda sol hemisfer lingual hacminde hacimsel artış gözlenirken sol hemisferde insula, sağ hemisferde ise paracentral, pars triangularis, posterior cingulate, transverse temporal bölgelerinde azalma olduğu tespit edildi. Ayrıca normalize edilmemiş veriler kullanılarak hacimsel değişim üzerinde cinsiyet ve yaşın etkisi araştırıldığında, sağ hemisfer pars opercularis hacminin hasta grubunda azaldığı tespit edildi. Beyin bölgelerinin hacimsel değerlendirilmesinde azalmanın olduğu bölgeler ele alındığında, PHP li hastaların klinik bulgularında ifade edilen kemik ağrısı, yorgunluk ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile bu bölgelerin işlevsel olarak ilişkili olduğu ifade edilebilmektedir.

Bu çalışmada ikincil amaç doğrultusunda hacimsel olarak değişiklik gösteren beyin bölgeleri ile PHP hastalığında değişkenlik gösteren serum parametreleri olan fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 düzeyleri arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile incelendiğinde sol hemisfer lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisfer superior temporal ve sağ hemisfer supramarginal hacimlerinin PHP li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre ve tüm katılımcılarda yaşın artmasıyla azaldığı tespit edildi. Fosfor kalsiyum ve vitamin D3 düzeylerinin ise bölgelere göre değişen; hacimsel azalma, artma yada anlamlı etkiye sahip olma şeklinde sonuçlanan genelleştirilebilecek bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışma PHP li hastalarda gözlenen (özellikle nöropsikiyatrik) şikayetlerin serum değerleri ile çok da ilişkili olmayıp beyindeki ilgili bölgelerdeki hacimsel azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Primer hiperparatiroidi, Freesurfer, Yapısal Manyetik rezonans görüntüleme, Volümetrik analiz

## ABSTRACT

### VOLUMETRIC ANALYSIS OF THE BRAIN GRAY-WHITE MATTER AMOUNT OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH THE FREESURFER PROGRAM ON MAGNETIC RESONANCE IMAGES

Zeynep YÜKSEL

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Radiological Sciences

Ph.D., October/2021

Supervisor: Prof. Dr. Muzaffer ELMALI

This study, volumetric measurements of designated regions of the brain were obtained to contribute to the underlying pathophysiology of neural dysfunction associated with primary hyperparathyroidism. Adult individuals diagnosed with hyperparathyroidism (19 people) were considered as the patient group, and healthy adults (15 people) without neuropsychiatric complaints were considered as the control group. Brain magnetic resonance images of the participants were analyzed with Freesurfer program. As a result of the analyzes using normalized data for the specified brain regions, it was determined that while there was a volumetric increase in the lingual volume of the left hemisphere in patients with PHP, there was a decrease in the insula in the left hemisphere and in the paracentral, pars triangularis, posterior cingulate, transverse temporal regions in the right hemisphere. In addition, when the effects of gender and age on the volumetric change were investigated using unnormalized data, it was found that the right hemisphere pars opercularis volume decreased in the patient group. Considering the regions where there is a decrease in the volumetric evaluation of the brain regions, it can be stated that these regions are functionally related to the bone pain, fatigue and neuropsychiatric disorders expressed in the clinical findings of patients with PHP.

In this study, the relationship between brain regions that vary in volume and serum parameters that can change in PHP disease, like phosphorus, calcium, parathormone and vitamin D3 levels, was examined by linear regression analysis for the secondary purpose. It was determined that left hemisphere lateral orbito frontal and rostral anterior cingulate, right hemisphere superior temporal and right hemisphere supramarginal volumes decreased with increasing age in patients with PHP compared to healthy controls and in all participants. In case the levels of Phosphorus, calcium and vitamin D3, vary according to regions, it is obtained that these parameters do not have a generalizable effect that resulted in volumetric decrease, increase or significant effect.

In conclusion, this study shows that the (especially neuropsychiatric) complaints observed in patients with PHP are not related to serum values but are related to volumetric reduction in the relevant regions of the brain.

**Keywords:** Primary hyperparathyroidism, Freesurfer, Structural Magnetic resonance imaging, Volumetric analysis

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve deneyimi ile bana her konuda destek olan çok değerli hocam danışmanım Prof. Dr. Muzaffer ELMALI'ya,  
Görüş ve önerileri ile çalışmama yön veren tez izleme komitesindeki hocalarım Prof. Dr. Ayşegül ATMACA ve Doç. Dr. Kerim ASLAN'a,  
Doktora süreci boyunca manevi desteklerini esirgemeyen iş arkadaşlarıma,  
Çalışmada kullanılan programın detayları konusunda başvurduğum Ulaş AY'a,  
Öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini üzerimde hissettiğim beni bugünlere getiren canım annem ve babama,  
Yoğun ders temposuna rağmen yürüttüğüm ikinci doktora sürecinde hep destekçim olan sevgili eşim ve biricik kızıma  
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep YÜKSEL

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Paratiroid Bezinin Histolojisi .....	4
2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi .....	5
2.3. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi.....	5
2.3.1. Parathormon ve Etkileri .....	6
2.3.1.1. Parathormonun kemik üzerine etkisi.....	6
2.3.1.2. Parathormonun böbrek üzerine etkisi .....	7
2.3.1.3. Parathormonun barsak üzerine etkisi .....	7
2.3.1.4. Parathormonun diğer etkileri .....	7
2.4. Paratiroid Bezi Hastalıkları .....	8
2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm.....	8
2.4.1.1. PHP klinik bulguları.....	8
2.4.1.2. Primer hiperparatiroidizmde tanı .....	10
2.4.2. Sekonder Hiperparatiroidizm.....	11
2.4.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm .....	11
2.5. Beyin Anatomisi .....	12
2.5.1. Serebrum (Prosencephalon).....	12
2.5.2. Serebellum (Beyincik) .....	13
2.5.3. Beyin Sapı.....	13
2.5.4. Beynin Lobları ve İşlevleri .....	14
2.6. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Volümetrik Ölçüm Yöntemleri.....	17
2.6.1. Freesurfer .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
3.1. Katılımcılar.....	21
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri.....	23
3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi.....	23
3.4. Bazı Serum Parametrelerinin (Fosfor, Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D3) İncelenmesi.....	24

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
4.1. Anatomik Hacimle İlişkili Bulgular .....	27
4.2. İlgilenilen Beyin Bölgelerinin Hacmi İle Fosfor, Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D3 Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Bulgular.....	52
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>60</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca, Ca++	Kalsiyum
CC	Gri cevher - (Cerebral Cortex)
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
FOV	Görüş alanı – (Field of View)
FS	Freesurfer
iPTH İntakt	İyonize parathormon
KEK	Kısmi Eta Kare –( partial eta squared)
MANOVA	Multi Analysis of Variance
MNI152	McConnell Brain Imaging Centre tarafından geliştirilen beyin atlası
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple skleroz
NifTİ	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PH	Parathormon
PHP	Primer Hiperparatiroidi
ROI	İlgilenilen Bölgeler (Region of Interest)
SPECT	Tek foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
TE	Eko zamanı (Time of Echo)
TR	Yineleme zamanı (Time of Repetition )
WM	Beyaz cevher (White Matter)
1,25OH2D	1,25 Dihidroksi Vitamin D
25OHD3	25hidroksivitamin D3



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Parathormonun etkileri	6
Şekil 2.2. Beynin bölümleri	12
Şekil 2.3. Beynin lobları	14
Şekil 3.1. Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı	22
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu için sol hemisfer lingual hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,004149 \pm 0,000528$ , kontrol grubu için $0,000439 \pm 0,003702$ )	32
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer insula hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,004404 \pm 0,000401$ , kontrol grubu için $0,000463 \pm 0,004684$ )	33
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer paracentral hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,002478 \pm 0,000249$ , kontrol grubu için $0,000337 \pm 0,002716$ )	34
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer pars triangularis hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,002448 \pm 0,000321$ , kontrol grubu için $0,000404 \pm 0,002799$ )	35
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer posterior cingulate hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,002050 \pm 0,000207$ , kontrol grubu için $0,000237 \pm 0,002217$ )	36
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer transverse temporal hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $0,000526 \pm 0,000064$ , kontrol grubu için $0,00011 \pm 0,000576$ )	37
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer pars opercularis hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta grubu için $3178,4 \pm 423,7 \text{ mm}^3$ , kontrol grubu için $3532,5 \pm 708,3 \text{ mm}^3$ )	49
Şekil 4.8. Erkek ve kadın grupları için sağ hemisfer medial orbito frontal hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri erkek grubu için $5188,6 \pm 564,3 \text{ mm}^3$ , kadın grubu için $4806,6 \pm 410,7 \text{ mm}^3$ )	50
Şekil 4.9. Erkek ve kadın grupları için sağ hemisfer temporal pole hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri erkek grubu için $2331,2 \pm 248,3 \text{ mm}^3$ , kadın grubu için $2138 \pm 137 \text{ mm}^3$ )	51
Şekil 4.10. Grup (erkek ve kadın) ve cinsiyet (erkek ve kadın) değişkenleri için sağ hemisfer caudal middle frontal hacmi (Ortalama $\pm$ ss değerleri hasta kadın grubu için $5718,5 \pm 741,0 \text{ mm}^3$ , hasta erkek grubu için $5078,5 \pm 441,2 \text{ mm}^3$ , kontrol kadın grubu için $5181,7 \pm 572,8 \text{ mm}^3$ , kontrol erkek grubu için $6009 \pm 1106,1 \text{ mm}^3$ )	52

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. PHP için tipik biyokimyasal bulgular (Lal & Clark, 2003).	10
Tablo 2.2. Belirlenen atlasla göre anatomik bölgelerin listesi (Desikan et al., 2006)	20
Tablo 3.1. Katılımcıların gruplara ve cinsiyetlere göre dağılımları	22
Tablo 3.2. Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlanma kriterleri	23
Tablo 3.3. Katılımcıların veri tabanından alınan kan tahlillerindeki kalsiyum, fosfor, vitaminD3 ve parathormon değerleri için tanımlayıcı istatistikler	25
Tablo 4.1. Beyinde ilgilenilen bölgelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz sonuçları	28
Tablo 4.2. İstatistiksel olarak anlamlı olan beyin bölgeleri için tanımlayıcı değerler	31
Tablo 4.3. Belirlenmiş beyin bölgelerinin cinsiyet ve grup değişkenine bağlı olarak elde edilen hacimsel ilişkisi	39
Tablo 4.4. Belirlenmiş beyin bölgelerinin cinsiyet ve grup değişkenine bağlı olarak elde edilen tanımlayıcı istatistiksel verileri	44
Tablo 4.5. Sol hemisfer lateral orbito frontal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları	54
Tablo 4.6. Sol hemisfer rostral anterior cingulate hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları	55
Tablo 4.7. Sağ hemisfer superior temporal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları	56
Tablo 4.8. Sağ hemisfer supramarginal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları	57
Tablo 4.9. Bu çalışmada elde edilen tüm sonuçların özeti	59

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her bir bilim dalına yön vermiş en değerli uzmanların birleştiği bir komite hayal edelim. Nasıl muhteşem bir yapı, istenilen bilginin en doğrusuna ulaşılabilir ne muazzam bir topluluk!.. Aynen buradaki gibi uzmanlar komitesi olarak karşımıza çıkan beyin evrenin en karmaşık ve gizemli nesnesidir. Yüzyıllar boyunca bu gizemi çözmeye çalışan birçok bilim insanı ve filozof için en etkileyici çalışma konusu olmuştur. Özellikle son yıllarda nöroloji ve davranış bilimi alanlarındaki araştırmaların hızlanmasıyla beyin hakkındaki gizem, meraklısına daha çok kapılarını aralamıştır. Bu araştırmalarda kullanılan yöntemlerin gelişmesi beyin hakkında daha kapsamlı anatomik ve fonksiyonel bilgiye ulaşılmasına olanak tanımıştır. Böylelikle hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli rol oynayan beyindeki hacimsel farklılıklar daha doğru yaklaşımla tespit edilerek kullanılmaktadır. Alzheimer, multiple skleroz (MS), epilepsi, otizm ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozuklukların görüldüğü hastalıklarda beyin hacim değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Klinik seyrinde nöropsikiyatrik semptomların görüldüğü primer hiperparatiroidi (PHP) hastalığının da beyinde fonksiyonel ve anatomik değişikliklere sebep olacağı öngörülmektedir.

Primer hiperparatiroidizm hiperkalsemi, hipofosfatemi ve yüksek serum paratiroid hormonu ile karakterize bir durumdur. PHP nin klinik semptomları arasında kemik ağrısı (%74.8), ürolitiazis (%25.5), yorgunluk (%17.5), patolojik kırık (%13.1), polidipsi ve poliüri (%10.8) ve nöropsikiyatrik bozukluklar (%7.0), sıklıkla görülmektedir. Çarpıntı ve göğüs sıkıntısı (%5,1), mide bulantısı ve kusma (%4,5), kabızlık (%1,3) ve kaşıntı (%0,6) ise PHP ile ilişkili diğer durumlar olarak belirtilmektedir (J. P. Bilezikian & S. J. Silverberg, 2004; Lin, Fan, Zhang, & Yue, 2021). PHP li hastalarda nöropsikiyatrik semptomların sıklığı oldukça yüksektir ve beyinde fonksiyonel veya yapısal değişiklikleri yansıtabilir. Literatüre bakıldığında tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography - SPECT) kullanılarak yapılan çalışmada PHP li hastaların beyinlerindeki bazı kortikal alanlarda hipoperfüzyon olduğunu ve bu hipoperfüze alanların toplamı ile serum parathormon (PH) ve kalsiyum seviyelerindeki artış arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösterilmiştir (Çermik et al., 2007). Primer hiperparatiroidizm hastalarında gözlenen uyku bozukluğu ve kognitif bozuklukların serebral metabolizmada oluşturduğu değişiklikler fonksiyonel nörogörüntüleme ile

belirlenmiştir. Tedavi sonrasında bu hastalarda bilişsel testlerdeki işlem hızında artış, daha az yorgunluk hissi, uyku ve sosyal davranışlarda iyileşme gözlenmiştir (Perrier et al., 2006). Yetişkin hipertiroidi hastaları ile voksel bazlı morfometri (VBM) kullanılarak yapılan çalışmada hafıza, dikkat, duygu ve görme alanları ile ilişkili bölgelerde azalmış gri madde hacmi bulunmuştur (W. Zhang et al., 2014). Burada ifade edilen çalışmalarda primer hipertiroidi hastalarında yapısal ve fonksiyonel analizlerin yapıldığı görülmektedir. literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PHP li hastalarda beyindeki morfolojik değişiklikleri ve bu değişiklikler ile serum parathormon seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur.

Beyindeki morfolojik değişikliklerin ortaya konmasında birçok kantitatif yöntem bulunmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen beyin görüntülerinin analizinde kullanılan yöntemleri en genel yaklaşımla manuel veya otomatik analizler olarak sınıflandırabiliriz. Bu çalışmada nöroanatomik sınırların belirlenmesinde otomatik analizlerden biri olan Freesurfer (FS) programı kullanılmıştır. Freesurfer, MR verileri için gri-beyaz madde segmentasyonu, kortikal kalınlık, subkortikal beyin yapılarının etiketlenmesi ve grup morfometri farklılıklarının istatistiksel analizi gibi işlemler için sonuç verebilen bir programdır. Morfolojik değişikliklerin ortaya konulmasında kullanılan beyin analiz programları arasında Freesurfer yazılımının daha doğru yaklaşımla sonuç verdiği bilinmektedir.

Bu çalışmada primer hiperparatiroidi ile ilişkili nöral disfonksiyonun altta yatan patofizyolojisine katkı sağlamak amacıyla, Freesurfer analiz programı kullanılarak erişkin primer hiperparatiroidili hastalar ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrolleri üzerinde gri-beyaz madde miktarındaki değişikliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yani bu çalışmanın birincil hipotezi 'primer hiperparatiroidi hastalığının beyinde morfolojik değişikliklere yol açabileceği' yönünde kurulmuştur. Bu çalışmanın ikincil hipotezi ise 'PHP li hastaların bazı beyin bölgelerinde gözlenen hacimsel değişiklikler kalsiyum, fosfor, vitamin D3 ve parathormon değerleri ile ilişkilidir' şeklinde kurulmuştur. Birincil hipotezin ispatlanması neticesinde beyinde hacimsel değişiklik oluşabilecek bölgelerin kalsiyum, fosfor, vitamin D3 ve parathormon değerleri ile ilişkisinin incelenmesi ile ikincil hipotezin doğruluğunun araştırılması amaçlanmaktadır.

Tezin amaçları doğrultusunda tezin 1. Bölümünde giriş kısmında konu ve kullanılan yöntemlere kısaca değinilmektedir. 2. Bölümde Primer paratiroid, beyin anatomisi ve kullanılan volümetrik ölçüm yöntemleri hakkında literatür ışığında

kapsamlı bilgi verilmektedir. 3. Bölümde çalışmanın örneklemini oluşturan katılımcıların verileri ve istatistiksel metodlara değinilerek, 4.Bölümde Freesurfer programı kullanılarak elde edilen hacimsel sonuçlar ile istatistiksel analiz sonuçları ifade edilmiştir. 5. Bölüm olan Tartışma kısmında ise tüm sonuçlar literatür ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek ortaya konmuştur.



## 2. GENEL BİLGİLER

Endokrin sistemi, vücudun çok çeşitli işlevler için kullandığı hormonları üreten ve salgılayan bir dizi bezden oluşur. Salgılanan hormonların kan dolaşımına katılması ile ruh hali, büyüme ve gelişme, organların çalışma şekli, üreme ve metabolizmanın kontrolü sağlanır. Endokrin sistem hipotalamus ve hipofiz bezi, tiroit bezi, paratiroid bezleri, böbrek üstü bezler ve pankreasın oluşur. Ayrıca erkeklerde testisleri ve kadınlarda yumurtalıkları ve plasentayı (hamilelik sırasında) içerir (Capen et al., 2001; Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998).

### 2.1. Paratiroid Bezinin Histolojisi

Paratiroid bezlerinin histolojik yapısı üç tip epitelyal hücreden meydana gelir: esas hücreler, oksifil hücreler, water-clear hücreler. Esas hücreler paratiroid bezinin büyük kısmını oluştururlar ve bütün hayat boyunca varlık gösterirler. Bu hücreler parathormon içeren membranla kaplı çok sayıda salgı vezikülünü barındırırlar (DeLellis, Research, & Pathology, 1993a; Eroschenko & Di Fiore, 2013). Böylece bu hücreler kalsiyum homeostazisinde önemli rol oynarlar. Pek çok memeli hayvan grubunda ve genç yaştaki insanlarda bulunmayan oksifil hücrelerin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Ritter, Haughey, Miller, & Brown, 2012). Water-clear hücreler ise normal, yetişkin bezlerinde nadiren görülür, daha büyüktür (Chen, Emura, & Shoumura, 2006).

Paratiroid stroması; yağ hücreleri, kan damarları ve bağ dokusundan oluşur. Normal bezde stromal yağ fazla iken hiperparatiroidide azalır veya tamamen kaybolur. Ayrıca normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez (DeLellis, Research, & Pathology, 1993b).

Paratiroid bezleri içerdikleri yağ dokusu miktarı, oksifilik hücrelerin sayısı ve kanlanmaya bağlı olarak kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengine kadar değişik renklerde olabilir. Genellikle yağ dokusu ile örtülü paratiroid bezleri bu renkleri ile daha sarı olan yağ dokusundan ve gri olan lenf nodlarından ayrılabilirler (Goldblum, Lamps, McKenney, & Myers, 2017). Yumuşak ve kıvrılabilir yapıları sayesinde komşu dokunun şeklini alabilirler. Bu özelliklerinden dolayı sıklıkla oval olmakla birlikte, yaprak veya damla gibi şekillerde de olabilirler (Esmer, Mansiroglu, Akan, & Tazeoglu, 2020; Graif et al., 1987).

## 2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezleri, çoğu hastada tiroit bezi ile yakın ilişki içinde bulunan endokrin bezlerdir. Genellikle ikisi altta, ikisi de üstte yer alan dört ayrı paratiroid vardır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda %13'ü varan oranlarda fazla paratiroid bezi olduğu ve farklı bölgelerde ektojik yerleşimde olabileceği de gözlenmiştir (Gilmour, 1938; Tattera et al., 2019; Wang, 1976). Çoğu zaman üst bezler alt bezlere kıyasla küçüktür (Sadler, Clark, Van Heerden, & Farley, 1999). Her bir bezin ağırlığı 10-80 mg aralığında değişmekle birlikte ortalama 35-40 mg'dır (Gilmour, 1938). Büyüklükleri ise 12 x 2 x 1 mm - 2 x 2 x 1 mm aralığında olup ortalama 5 x 3 x 1 mm'dir.

Paratiroid bezlerinin beslenmesi süperior ve inferior tiroid arterler tarafından gerçekleştirilmektedir (Flament, Delattre, & Pluot, 1982; Johansson, Ander, Lennquist, & Smeds, 1994). Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venleri yoluyla. derin juguler vene dökülür. Paratiroidlerin lenfatik drenajı, tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olmaktadır (J. Bilezikian & S. Silverberg, 2004; F. R. Miller, 2003).

## 2.3. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi

Paratiroid bezinin fizyolojik görevi kandaki, kalsiyum ve fosfat homeostaz sürecinin sağlanmasıdır. Paratiroid bezi, kanda tespit edilen düşük kalsiyum seviyelerine yanıt olarak bir polipeptit olan paratiroid hormonu salgılar. PH 9500 mol ağırlıklı, 84 aminoasitten oluşan düz zincirli bir polipeptid hormondur. PH, böbreklerde aktif D vitamini, kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol veya D3 vitamini) sentezini kolaylaştırır. Kalsitriol ile birlikte PH, kalsiyum ve fosfatı düzenler (Khan, Jose, & Sharma, 2021; Rudin, McKenzie, Wermer, Thompson, & Lyden, 2019).

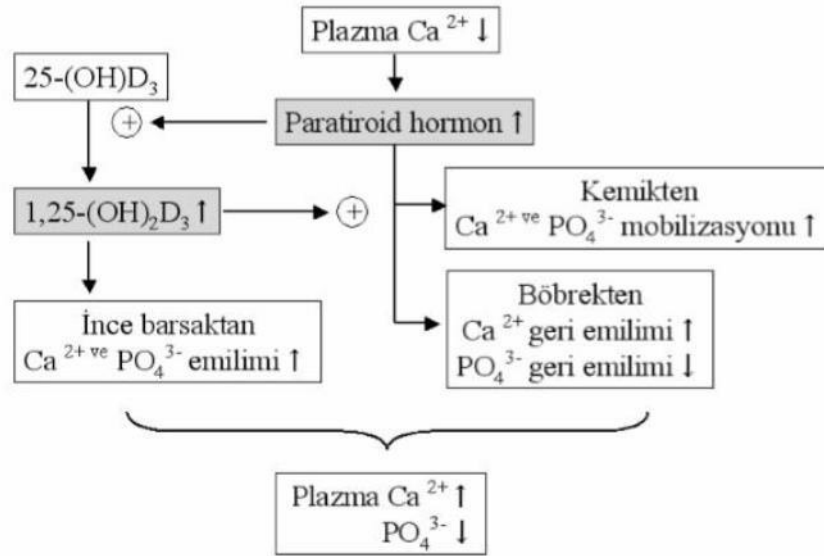
PH; kemik, böbrekler ve bağırsaklar yoluyla kandaki kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde rol oynar. Kan kalsiyum seviyeleri belirli bir noktanın altına düştüğünde paratiroid bezindeki kalsiyum algılayıcı reseptörler aktive olur ve paratiroid bezi tarafından PH salgılanması artar. Serumdaki artan kalsiyum seviyeleri, PH salınımını durdurmak için paratiroid bezlerine sinyal gönderen bir negatif geri besleme döngüsü görevi görür (Brown & Juppner, 2006; Khan & Sharma, 2018; Lofrese, Basit, & Lappin, 2018). Serum kalsiyum ile parathormon arasında ters bir lineer ilişki vardır. Ayrıca PH, kalsiyum homeostazını korumak için tiroid tarafından üretilen başka bir hormon olan kalsitonin ile uyum içinde çalışır.

Paratiroid hormonu kandaki kalsiyum düzeyini artırmaya, kalsitonin ise kandaki kalsiyum düzeyini düşürmeye etki eder.

### 2.3.1. Parathormon ve Etkileri

PH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. Paratiroid hormonu esas olarak kandaki kalsiyum seviyelerinin paratiroid bezlerine negatif geri bildirim ile kontrol edilir. Kandaki düşük kalsiyum seviyeleri paratiroid hormonu salgılanmasını uyarır, kandaki yüksek kalsiyum seviyeleri ise paratiroid hormonunun salgılanmasını engeller.

Kalsiyum seviyesi düştüğünde PH; böbrekler, kemikler ve bağırsaklar üzerine etki eder. PTH, böbreklerde kalsiyum geri emilimini artırır ve tübüllerden fosfat geri emilimini bloke eder. Kemikte osteoblast aktivitesini inhibe eder ve osteoklast aktivitesini uyarır. Böylece kemik rezorpsiyonu uyarılarak dolaşıma  $Ca^{++}$  ve fosfat (P) geçmesini sağlar. D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin sentezini uyararak gastrointestinal sistemden  $Ca^{++}$  ve P emilimini dolaylı olarak artırır. Bu etki mekanizması Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Parathormonun etkileri

#### 2.3.1.1. Parathormonun kemik üzerine etkisi

PH sürekli uygulandığında net kemik kaybına (rezorpsiyon) ve aralıklı olarak uygulandığında net kemik oluşumuna neden olur (Kroll, 2000; Lombardi et al., 2011). Düşük konsantrasyonlarda; organik matriksin oluşmasını, minerallerin depolanmasını, osteoblast sayısının ve kollajen sentezinin artmasını sağlar



(Walgenbach, Hommel, & Junginger, 2000). Fizyolojik sınırlarda ise hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu uyarır. PH geçici olarak osteoblastik aktiviteyi de uyarır. Ancak uzun vadede osteoklastik rezorbsiyona bağlı olarak osteoblastik aktivite de artar. Parathormonun geç etkisi hem osteoblastların hem de osteoklastların aktive olması şeklindedir. Ancak geç dönemlerde daha çok kemik rezorbsiyonu olur. Tüm bu etkiler uzun süreli hiperparatiroidide görülür. Bu süreç kemikte belirgin absorpsiyonla ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler oluşması ile sonuçlanır (Walgenbach et al., 2000).

### **2.3.1.2. Parathormonun böbrek üzerine etkisi**

Böbreklerde kalsiyum geri emiliminin çoğu proksimal kıvrımlı tübülde ve Henle'nin çıkan kulpunda gerçekleşir. Dolaşımdaki paratiroid hormonu, doğrudan kalsiyum geri emilimini artırarak, distal kıvrımlı tübül ve toplama kanalını hedef alır. PH proksimal kıvrımlı tübülde fosfat geri emilimini ise azaltır, böylece idrarla fosfat atılımı artar. Bununla beraber fosfat emilimi azalırken kalsiyum emilimi artar. PH; fosfata benzer şekilde sodyum, potasyum iyonlarının ve amino asitlerin geri emilimini de azaltır. Öte yandan magnezyum ve hidrojen iyonlarının geri emilim hızını artırır. Ayrıca PH, ürik asitin renal klirensini azalttığı için hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut benzeri durumda görülebilir.

### **2.3.1.3. Parathormonun barsak üzerine etkisi**

Sağlıklı bir yetişkin günde 1000 mg kalsiyum alır ve bunun 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. PH, böbreklerden başlayarak proksimal kıvrımlı tübülde 1alfa-hidroksilaz üretimini uyarır. Bu enzim, renal kortikal hücrelerde aktif vitamin D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. D vitamini, kalsiyumun mukoza hücrelerine girişini ve kana geçişini kolaylaştırır. PTH'nın bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi (vitamin D bağımlı olduğu için) uzun sürede ortaya çıkar (>24 saat). PTH, 1-25(OH)2D3 sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat absorpsiyonunu da arttırır (Sadler et al., 1999).

### **2.3.1.4. Parathormonun diğer etkileri**

PH karaciğer ve böbrekte glikoneojenezin, meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunun ve izole yağ hücrelerinde lipolizisin artmasına sebep olabilir. PH eksikliği veya fazlalığı durumlarında serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve

diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, bazı patolojik durumlar görülmesine sebep olabilir. Ciddi hipokalsemi miyokard performansının bozulmasıyla kalp yetmezliği görülmesi veya uzun süreli hiperkalsemi kardiak anomalilerine sebep olması parathormonun kardiak etkilerine örnek gösterilebilir.

## **2.4. Paratiroid Bezi Hastalıkları**

Paratiroid bezi hastalıkları, paratiroid hormonu üretiminin yetersizliğinde hipoparatiroidi, fazlalığında ise hiperparatiroidi olarak karşımıza çıkar. Hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizme göre çok daha sık görülür. Hiperparatiroidi genellikle primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkla tersiyer hiperparatiroidi de görülebilir. Bu tezde özellikle primer paratiroidi konusu ele alınarak diğerlerine kısaca değinilecektir.

### **2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm**

“Primer” ifadesi bozukluğun böbrek yetmezliği gibi başka bir sağlık probleminde kaynaklanmaktan ziyade paratiroid bezlerinde başladığı anlamını taşır. Primer hiperparatiroidizmde paratiroid bezlerinden biri veya birkaçı aşırı aktiflik gösterir. Kontrolsüz şekilde fazla salgılanan parathormon sonucunda fosfokalsemik metabolizma değişikliği gözleendiği bu duruma primer hiperparatiroidi denir.

Primer hiperparatiroidizm genellikle ileri yaşlardaki (50 yaş ve üzeri) popülasyonda daha yüksek oranda görülür: Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür ve postmenopozal kadınlarda daha yüksek prevalansa sahiptir (N. Cusano et al., 2011; Tassone et al., 2012). 1970’lerin başında serum biyokimyasal taramasının yapılması hastalığın insidansını ve prevalansını önemli ölçüde artırmıştır (Percivale et al., 2015). Ayrıca rutin biyokimya incelemeleri sayesinde böbrek taşları veya ağır kemik lezyonları gibi hastalığın ileri belirtileri görülmezsizin asemptomatik dönemde erken tanı konulmaktadır. Endokrin hastalıkları arasında üçüncü sırada görülen PHP, ayaktan tedavi edilen hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir. Hastanede yatan hastalarda ise malignitelere sonra hiperkalseminin en sık ikinci nedenidir (Wermers et al., 2006). PHP olgularının yaklaşık %80’inde soliter paratiroid adenomu, %15-20’sinde paratiroid hiperplazisi ve %1’inde paratiroid karsinomu vardır (Bilezikian & Silverberg, 2000; Felger & Kandil, 2010).

#### **2.4.1.1. PHP klinik bulguları**

PHP’li hastaların %75-80’i asemptomatiktir ve rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi gözlenir. Buna bağlı olarak görülen genel belirtiler kemik ağrısı, böbrek taşları, dispepsi, kas güçsüzlüğü ve aşırı yorgunluktur.

Hastaların iskelet sistemi bulgularında; % 5-15’inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu, %5’ten az olguda ise osteitis fibroza sistika adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı görülür. Artralji (eklem ağrısı), kemiklerde ağrı, fraktür, el falanklarında subperiostal rezorbsiyon, kafatasında tuz biber görünümü, skolyoz ve boy kısalması kemiklerde görülen diğer patolojik değişikliklerdendir. İskelet sisteminde oluşturduğu hasarlardan dolayı primer hiperparatiroidinin rutin tetkikleri arasında kemik dansite ölçümü yer alır.

Hastaların %40’ında idrarda kalsiyum (hiperkalsiüri) görülür. Hem kalsiyumun üriner atılımının hem de parathormon yüksekliğine bağlı olarak fosfat atılımının artması ile böbrek taşı oluşur. Olguların %20’sinde böbrek taşı, %5-10’unda ise böbrek parankim kalsifikasyonu saptanır (Bilezikian et al., 2014). Kandaki kalsiyum miktarının azalması için böbrek klirensinin artması sonucunda, sıklıkla susuzluk ve sık idrara çıkma belirtileri gözlenir.

Primer paratiroidizm hastalarının gastrointestinal sistem bulguları ele alındığında %10 oranında peptik ülser benzeri yakınmalar veya pankreatit saptansa da genel belirtilerin bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık olduğu görülmektedir. Serum kalsiyum yüksekliği mide asit salgısını uyarak bunlara sebep olduğu gibi safra taşı görülme sıklığının artmasına da sebep olmaktadır.

PHP’in psikiyatrik bulguları ele alındığında %5 olguda konfüzyon ve deliryum gibi belirtiler görülmekle birlikte genelinde hafif kişilik değişiklikleri, yorgunluk, paranoyak durum, hafıza kaybı ve uyku bozukluğu görülmektedir. Konfüzyon, demans, kognitif bozukluk ve letarji görülen diğer belirtilerdendir.

Primer hiperparatiroidi tanısı için klinik bulguların gözlenmesi ardından rutin laboratuvar ölçümleri yapılır (Perrier, Dickson, Figueroa, & Rosen, 2013). En önemli biyokimyasal kriterler serum kalsiyum ve intakt parathormon (iPH) ölçümleridir (Böhm, 2001). Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl’nin üzerinde bulunması ilk olarak hiperkalsemi şüphesini uyandırmalıdır. PHP tanısında hem PHP’nin alt grupları hem de hiperkalsemi yapan diğer nedenler değerlendirilmelidir. Örneğin normokalsemik hiperparatiroidi diye adlandırılan durumda parathormon düzeyi yüksek olmasına rağmen toplam kalsiyum düzeyinin normal çıktığı gözlenir. Hipoalbuminemi, asidoz ve D vitamini eksikliği durumlarında gözlenen bu alt hiperparatiroidi grubu için total kalsiyum düzeyi yerine iyonize kalsiyum değerlerinin yüksek olduğu dikkate alınarak tanı konulmalıdır. Ayrıca hiperkalsemi hastalarında da serum parathormon düzeyi çalışılmalıdır (Gardner & Temel, 2009).

PHP tanısı için gerekli labaratuvar bulguları Tablo 2.1’de gösterilmektedir (Lal & Clark, 2003). Burada PH artışına bağlı olarak Ca<sup>++</sup> düzeyinin yüksek ve fosfor düzeyinin düşük olduğu görülmektedir. Parathormon düzeyi ile 1,25-OH vitamin D düzeyi arasında ters bir orantı vardır. Alkalen fosfotaz kemik hastalığı görülen hastalarda PH düzeyi yüksek bulunur. Glomerül filtrasyon oranının 60cc/dk’nın altına düşmesi de PH düzeyini artırır (Group, 2009). Bunlara ek olarak tiyazidler, bifosfonatlar, denosumab ve loop diüretikleri kullanımı da PH düzeyinin artmasına sebep olur (Richard Eastell et al., 2014) .Kalsiyumun yetersiz emiliminden kaynaklanan bazı gastrointestinal sistem hastalıkları da PH artışına sebep olabilir.

Tablo 2.1. PHP için tipik biyokimyasal bulgular (Lal & Clark, 2003).

Tanısal Test	Değişim
<u>Kan testleri</u>	
Ca <sup>++</sup>	↑
İntact PTH	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/ Fosfat oranı	↑ (>33)
Magnezyum	↔ veya ↓
Ürik asit	↑
Alkalen fosfanez	↑ (kemik hastalığı varsa)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca <sup>++</sup> /kreatinin oranı	>0,02
1,25(OH)vitD	↔ veya ↓
<u>İdrar Testleri</u>	
24 saatlik idrar kalsiyum	↔ veya ↑

#### 2.4.1.2. Primer hiperparatirodizmde tanı

PHP hastalığında klinik semptom ve bulgulara bağlı olarak 4 alt grup ifade edilmektedir:

*Semptomatik PHP:* Hastaların 2/3’ünde nefrolitiazis ve nefrokalsinoz 1/3’ünde ise osteitis fibroza sistika ve kemik anormallikleri ile karakteridir. Bunlara ek olarak, psikiyatrik, nörolojik, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri etkileyen belirti

ve semptomlar gözlenir (Albright, Aub, & Bauer, 1934; J. P. Bilezikian & S. J. Silverberg, 2004).

*Asemptomatik PHP:* Hastalarda hiperkalsemi ve/veya PH fazlalığı olmasına rağmen, hiperkalsemi ya da PH fazlalığına atfedilecek belirti ve semptomlara rastlanmaz.

*Normokalsemik PHP:* PHP hastalarının yaklaşık %6-8'inde gözlenir. PH yüksekliğine sebep olabilecek sekonder nedenler dışlandığında, yüksek PH varlığında normal bir kalsiyum seviyesi ile karakterizedir (Corbetta, 2019; N. E. Cusano, Silverberg, & Bilezikian, 2013). Hiperkalsemi olmamasına rağmen PH yüksekliği; D vitamini yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği ve idiyopatik hiperkalsiüri gibi böbrek, kemik ve kardiyovasküler bozukluklara yol açabilir (R Eastell et al., 2009).

*Hafif PHP:* Artan sıklıkta teşhis edilen asemptomatik bir hastalıktır. Kalsiyum ve/veya PH düzeylerinin normalin üzerinde olduğu ancak sadece hafifçe yükseldiği PHP olarak tanımlanır ve tedavi önerileri tek tip değildir. Hastalığın biyokimyasal olarak hafif doğasının tanı ve tedaviyi geciktirdiği bulunmuştur, ancak tespit edildikten sonra cerrahinin yaşam kalitesinde ve kemik sağlığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Applewhite & Schneider, 2014).

#### **2.4.2. Sekonder Hiperparatiroidizm**

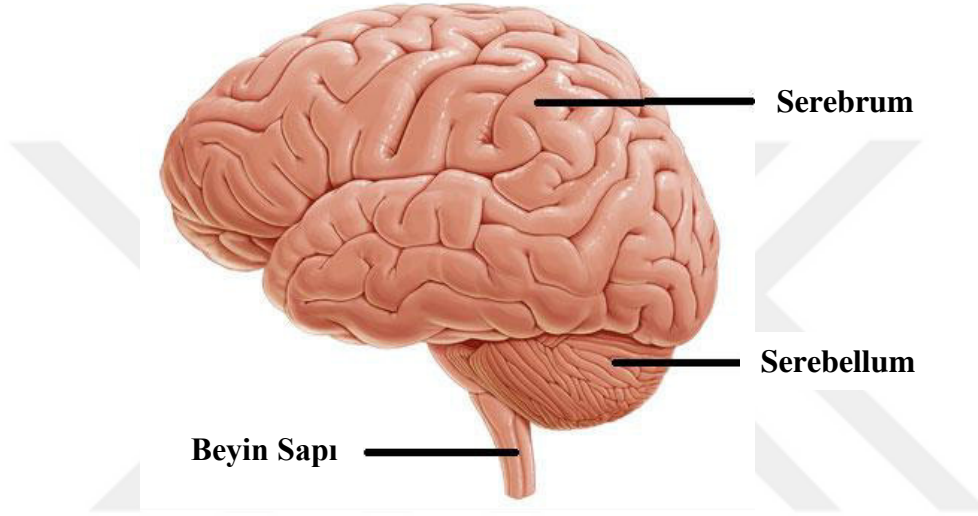
Kronik böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği gibi durumlarda kandaki kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmak için paratiroid bezinin uyarılarak fazla hormon salgılaması ile oluşan duruma sekonder hiperparatiroidi denir. Kronik böbrek yetmezliği başta olmak üzere idiyopatik hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük vitamin D düzeyi ile sekonder hiperparatiroidizimin nedenlerindedir.

#### **2.4.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm**

Sekonder hiperparatiroidi hastalarında parathormonun aşırı uyarılması sonucunda altta yatan hastalığın düzeltilmesine rağmen aşırı miktarda parathormon salınımının devam etmesi durumuna Tersiyer Hiperparatiroidi denir. Böbrek transplantasyonu ile sekonder hiperparatiroidinin düzelmesi durumunda genellikle cerrahi gereksizdir 12 ay içinde normokalsemik duruma dönüş gözlenmektedir. Ancak cerrahinin gerektiği durumlarda ise total paratiroidektomi ve ototransplantasyon veya subtotal paratiroidektomi çok iyi sonuçlar vermektedir (Elaraj et al., 2002; Stephen & Hodin, 2004).

## 2.5. Beyin Anatomisi

Kafatası boşluğunda yer alan beyin, yaklaşık 1400 gr ağırlığında olup vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur. Beyin (encephalon), omuriliği saran sinir dokularıyla birlikte merkezi sinir sistemini oluşturur. Düşünce, hafıza, motor beceriler, duygu, görme, nefes alma, sıcaklık ve açlık gibi vücudumuzu düzenleyen her süreci kontrol eden karmaşık bir organdır. Beyin serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Makroskobik olarak beyin bölümleri Şekil 2.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Beynin bölümleri

### 2.5.1. Serebrum (Prosencephalon)

Serebrum beyin %85'ini oluşturur. Sağ ve sol olmak üzere iki hemisferden meydana gelir. Bu hemisferler fissura longitudinalis cerebri denilen yarıkla birbirinden ayrılır ve bu yarığın derinliklerinde corpus callosum ve commissural demetlerle birbirine bağlanır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

Serebrumun yüzeyine korteks denilmektedir. Serebrumun dış kısmında cerebral cortex (CC) olarak bilinen gri cevher (Gray Matter) ve daha derinlerde beyin büyük kısmını oluşturan beyaz cevher (White Matter) bulunur. Sinir hücresi gövdeleri korteksi histomorfolojik olarak gri-kahverengiye boyar ve ona gri madde adını verir. Korteksin altında yer alan beyaz madde ise beyin bölgelerini birbirine bağlayan uzun sinir liflerinden (aksonlar) oluşur (Putz & Pabst, 2006).

Serebral korteks çeşitli kaynaklardan gelen girdilerin algılanması, yorumlanması ve bilişsel işlevlerin sürdürülmesinden sorumludur. Kalınlığı

bölgelere göre değişmekle birlikte 2-5 mm'dir. Ağırlık olarak beyin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Korteks kıvrımlı bir görünüme sahiptir. Her kıvrıma girus, kıvrımlar arasındaki her oluğa sulkus denir (Champney, 2015). Bu kıvrımlı yapı, kortekse hacmi küçük olmasına rağmen daha fazla alan ve bu alanda daha fazla nöronu bulundurma imkanı sağlar.

Serebral korteks en genel anlamda beyin sağ ve sol yarım küresi olarak da bilinen iki kısma ayrılır. Yapısal olarak ele alındığında her yarım kürenin 5 lobu vardır: frontal, temporal, parietal, oksipital ve insular. Bu konu 'beynin lobları ve işlevleri' başlığında ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

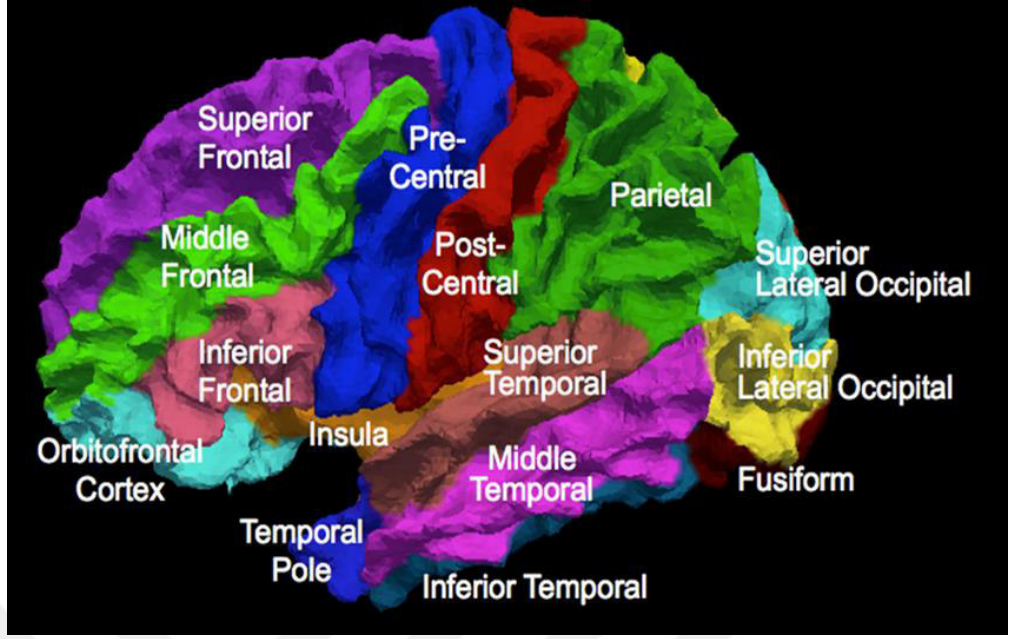
### **2.5.2. Serebellum (Beyincik)**

Beyincik, beyin sapının dorsalinde, serebral hemisferlerin oksipital kutbunun altında, kafatasının arka çukurunda bulunur. Toplam beyin ağırlığının sadece %10'unu oluşturmasına rağmen, beyindeki tüm nöronların yarısından fazlasını içerir (Rapoport, van Reekum, & Mayberg, 2000). Anatomik olarak anterior, posterior ve flokülodüler loblar olmak üzere 3 kısma ayrılır. Serebellum bazal çekirdek ve beyin korteksinden gelen iletilerin uyum içinde düzenlenerek iskelet kas hareketlerinin koordinasyonunu sağlayan denge organıdır. Karmaşık motor hareketlerinin planlanması ve zamanlamasının yapılmasının yanısıra, hareket hatalarının otomatik olarak düzeltilmesinden de sorumludur.

### **2.5.3. Beyin Sapı**

Beyin sapı, beyin ve omuriliği birbirine bağlar. Hacimsel olarak küçük olmakla birlikte, beyin ile vücudun geri kalan kısmı arasındaki bütün sinir bağlantısı buradan geçtiğinden hayati öneme sahip bir bölgedir. Solunum, yutkunma, kalp atışı, kan basıncı, bilinç kontrolü ve uyku gibi hayati önemdeki beyin fonksiyonlarından sorumludur. Orta beyin (mezensefalon), pons (metensefalon) ve medulla oblongata (omurilik soğanı) olmak üzere 3 kısımdan oluşur.

#### 2.5.4. Beynin Lobları ve İşlevleri



Şekil 2.3. Beynin lobları

Beyin, yüzeyinde bulunan derin oluklar ile anatomik olarak 5 ayrı loba ayrılır (Casillo, Luy, & Goldschmidt, 2020). Bunlar frontal, temporal, parietal, oksipital ve insular loblardır. Her bir lobun farklı işlevsel görevleri vardır. Örneğin frontal lob; motor hareketlerinin başlatılıp düzenlenmesinde, temporal lob; ses ve koku duyularının alınmasında, parietal lob; duyu organlarından elde edilen bilgilerin değerlendirilmesinde, oksipital lob; görme işlevinin gerçekleşmesinde, insular lob; uzun süreli belleğin kontrol edilmesinde görev alır. En genel anlamda lobların görevleri bu şekilde ifade edilebilse de çalışma süreci bu kadar basit değildir. Her bir lobun hem kendi içerisinde hem de diğer loblarla bağlantılı çalıştığı karmaşık bir süreç hakimdir.

*Frontal lob*; beyindeki lobların en büyüğü olup beyin 2/3'ünü oluşturur. Anatomik olarak santral sulkusun önünde lateral sulkusun sol çaprazındadır. Frontal korteks; ön kısımda prefrontal korteks ve arka kısımda motor korteksten oluşmaktadır. Beynin en geç olgunlaşan bölgesi olup insanlarda 30'lu yaşlara kadar gelişim gösterebilir. Frontal lob hareket etme, dikkatin sürdürülmesi, akıl yürütme ve youmlama kabiliyeti, problem çözme, ileriye dönük düşünebilme, hafıza gibi birçok üst düzey işlevde rol alır. Frontal lob hasarlanma/yaralanmaya en fazla maruz kalan bölge olarak ifade edilir (Levin et al., 1987). Frontal lob hasarında kişide; çevreden gelen bildirimleri yorumlamada zorluk, dikkatini toparlayamama, dil ifadesinde



güçlük, ruh hali dengesizliği, bir tepkiyi veya dürtüyü engelleme veya kontrol etme zorluğu, düşünmede esneklik kaybı, tek bir fikir veya davranışta ısrar etme hali, kişilik bozuklukları gibi fonksiyonel kayıpların oluşmasına neden olabilir (Drewe, 1975; L. Miller, 1985).

*Temporal lob*; beynin ikinci büyük lobudur. Lateral sulkusun hemen altında yer alır ve beynin her iki sulkusunu (lateral ve merkezi sulkus) çaprazlayacak şekilde konumlanır. Şakak kemiği anlamına gelen temporal sözcüğünden ismini alan temporal lob beynin işitme merkezidir. Sağ ve sol hemisferde yer almalarına göre daha baskın özelliklere sahip olurlar. Sol temporal lob dili anlama, konuşma ezberleme ve sözlü bilgilerin hatırlanması ile, sağ temporal lob ise sözel olmayan bilgilerin öğrenilmesi ve algılanmasında baskındır. Temporal lobda yer alan temel yapılar Wernicke alanı, Broca alanı ve limbik sistem olarak ifade edilebilir. Bu yapıların kısımları diğer lobları da kapsar. Broca alanı konuşmanın üretilmesinden sorumlu iken Wernicke alanı dili anlamada rol alır. Limbik sistem ise duygu, hafıza ve motivasyonun işlenmesi ve bilinçli anıların oluşumunda görevlidir. Temporal lobda oluşabilecek bir hasar sonucunda konuşmanın bozulması, dili anlamada problem, hafıza kaybı, planlama ve yön bulmada zorluk, sağlıklık, zayıf dürtü kontrolü, bilindik nesnelere ve yüzlerin tanımada zorluk gibi problemler ortaya çıkabilir. Ayrıca açlık, susuzluk, iştah ve uyku gibi görünüşte bilinçsizce ve otomatik verilerin tepkilerin kontrol edilmesinde de problemler çıkabilir (Gloor & Guberman, 1997).

*Parietal Lob*; oksipital ve temporal lobların üzerinde, ön lobun hemen arkasında bulunur. Temporal lobdan silvian fissür ile, frontal lobdan parietookspital sulkus ile ayrılır. Parietal lob duyuusal bilgilerin işlenip yorumlandığı alandır. Diğer beyin lobları ile birlikte çalışarak dokunma, tat, sıcaklık, sertlik ve ağrı gibi duyuların algılanıp yorumlanmasını sağlar. Vücudun uzaydaki konumunun bilinmesinde, boyut mesafe ve şekil algılarının yorumlanmasında, işitme ve görsel algılamada, tat ve koku ile ilgili hafıza ve mantık işlevlerinin yürütülmesinde görev alır. İşlevsel olarak ele alındığında; postcentral girus, posterior parietal korteks, superior parietal lobül ve alt parietal lobül önemli alt alanlar olarak ifade edilebilir. Post central girus; istemli kas hareketlerimizin hemen hepsini kontrol edilmesinden, posterior parietal korteks; hareket ve uzamsal akıl yürütmeyi koordine etmede, superiorparietal lobül; uzaydaki konumumuzun algılanmasında ve ince motor becerilerin ve ellerden gelen duyuusal

girdileri koordinasyonundan sorumludur. Alt parietal lobül ise angular girus ve konuşma için önemli olan Wernicke bölgesinin bulunduğu supramarginal girusdan oluşur (Blakemore & Frith, 2005).

*Oksipital Lob*; temporal lobun üstünde ve parietal lobun altında yer alır. Kafatasında oksipital kemiğin altında kalmasıyla bu ismi alan oksipital lob renk, biçim ve hareketi de kapsayan görsel algıdan sorumludur. Oksipital lobda bazı önemli yapılar işlevlerinden kaynaklı ön plana çıkar. Bunlar; birincil görsel korteks, ikincil görsel korteks, dorsomedial akım ve lateral genikülat cisimler olarak sayılabilir. Göze dışarıdan gelen ışık elektrik sinyaline dönüştürüldükten sonra optik sinirler vasıtasıyla birincil görsel korteksinde (V1 veya Brodmann alanı 17 ) işlenir. İşlenen sinyaller ikincil görsel kortekse (V2 veya Brodmann alanı 18 ve 19) iletilir. Burada birincil görsel kortekste görülen nesnenin bilinçli farkındalık ile anlamlandırılması gerçekleşir. Yani V2 alanı olmadan da insan görebilir fakat ne gördüğünü anlamlandırmakta sorun yaşar diyebiliriz. Dorsomedial akım bir nesnenin konumu hakkındaki bilginin parietal loba taşınmasını sağlar. Lateral genikülat cisimler, ise retinanın dış kısmından görsel kortekse kadar ham bilginin bir kısmını alınmasında rol oynar. Lateral genikülat cisimlerden ve linguladan gelen bilgilerin kombinasyonu görmeye üçüncü boyut getirerek görsel derinlik sağlar. Oksipital lob hasarının en belirgin etkisi körlüktür. Buna ek olarak nesnelerin renklerini, şekillerini, boyutlarını algılamayama, okuma ve yazmada zorluk, hareket algısının farklılaşması, halüsinasyonlar ve ortamdaki nesnelere bulmada zorluk çekme sıralanabilir (Alves, Ribas, Parraga, & de Oliveira, 2012; Loh, 2015).

*İnsular Lob*; frontal, temporal, parietal lobların altında içeride yer alır. Lateral sulkusunun derinliklerinde konumlanan, yüzeyden görülemeyen bir korteks bölgesidir. Görünmez olmasına rağmen insan bilişi ve davranışı için kritik öneme sahip birçok işlevsel özellikleri vardır. Öncelerde ayrı bir alan olarak değerlendirilmiş olsa da son yıllarda fonksiyonel özelliklerinin keşfindeki ivme sayesinde telensefalonun beşinci lobu olarak kabul edilmektedir (Casillo et al., 2020). Üçgen bir şekle sahip olup, ön, parietal ve zamansal operkulum olmak üzere üç bölümde ele alınır. Ağrı algısı, sevinç, mutluluk, öfke ve tikslenme gibi temel duygular, bağımlık ve diğer bilinçli arzular, kalp atışını hissedebilme gibi içsel farkındalık, motor kontrolü, benlik duygusu, duyguları ve sosyal ipuçlarını okumak gibi üstün işlevsel özelliklerin yürütülmesinde rol oynar. Motivasyon, hafıza,

öğrenme gibi işlevlerin gerçekleştiği limbik sistem ile insuladaki bir dizi yapı ve bölüm arasında ya direk ya da sinyaller aracılığıyla yakından ilişkili bulunmaktadır (Benarroch, 2019; Uddin, Nomi, Hébert-Seropian, Ghaziri, & Boucher, 2017).

## **2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme Volümetrik Ölçüm Yöntemleri**

İnsan vücudunda bulunan yapıların hacminin doğru olarak saptanması klinik uygulamalar için önem arz etmektedir. Örneğin karaciğer hacminin doğru saptanabilmesi, hepatomegali (karaciğer büyümesi) kararının verilmesinde veya karaciğer nakillerinde gereklidir. Alzheimer, MS, epilepsi gibi nörolojik hastalıkların beyinde oluşturduğu hacimsel değişikliklerin belirlenmesi, hastalığın teşhisi ve takibi açısından önem taşımaktadır. Bu örnekler çoğatılabilir fakat burada bu çalışmanın sınırları çerçevesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği ile beyindeki hacimsel değişikliklerin ele alınacağı bir yaklaşım sergilenecektir.

MRG de kantitatif yöntemler manuel veya otomatik olarak ele alınabilir Manuel yöntemler nöroanatomik sınırları belirlemek için araştırmacı uzmanlığına ihtiyaç duyarken, otomatik yöntemler bir uzman ihtiyacını büyük ölçüde ortadan kaldırır.

Manuel yöntemlerde beyin hacminin hesaplanması için stereoloji teknikli yaklaşımlar kullanılır. Görüntülerde belirli kesit kalınlığı ile alınan dilimler iki boyutlu ele alınır ve Cavalieri yöntemi ile hacimsel ölçüm yapılır (Sonmez et al., 2010). Bu yöntem nokta sayım yöntemi olarak da bilinir. İzleme yöntemi olarak bilinen diğer bir teknikte araştırmacının belirli sayıda MR kesiti boyunca fareyle yönlendirilen bir imleç kullanarak ilgilenilen beyin bölgesini izlemesi gerekir. İzlenen bölge içinde piksel sayımı ile belirlenen çapraz alanlar toplanır ve izlenen ardışık bölümler arasındaki mesafe ile çarpılarak hacim tahmin edilir (Geuze, Vermetten, & Bremner, 2005).

Otomatik yöntemlerde beyindeki yapılar, çeşitli atlaslar ile geometrik şablon eşleştirme yöntemleri kullanılarak kullanıcıdan bağımsız olarak hesaplanır. Yarı otomatik yöntemlerde bazı anatomik belirteçlerin (sağ-sol yönü gibi) manuel olarak işaretlenmesi gerekebilir. Otomatik yöntemlerde normal ve hastalıklı bireylerin MR görüntülerinin uzamsal normalizasyonu, segmentasyonu ve kortikal rekonstrüksiyonunu sağlayan süreçler bulunmaktadır. Hatta kortikal yüzeyin rekonstrüksiyonu, gri ve beyaz madde segmentasyonuna bağlı olarak da elde edilebilir.

Manuel segmentasyon için geçen süre, gözlemlerin uzamsal bağımlılığı ve ölçümün güvenilirliğini doğrulamak için iki veya daha fazla gözlemci arasında kör bir karşılaştırma gerektirmesi bakımından manuel yöntemler zorluk barındırmaktadır. Otomatik yöntemler bu zorluğu ortadan kaldırarak, emekten ve zamandan kazanç sağlama gibi pratik avantajlara sahiptir. Ayrıca denek grupları arasında beyin morfolojinin nicel karşılaştırmalarına olanak tanır.

Son yıllarda otomatik analiz yöntemleri üzerine geliştirilmiş birçok yazılım paketi bulunmaktadır. Kantitatif MRG de beyin için sıklıkla kullanılan bazı yazılım paketleri şunlardır; ANALYZE, SPM, BrainVoyager, FSL, MRICro, ImageJ ve Freesurfer. Keller ve Roberts, ortaya koydukları çalışmada kantitatif bir MRG çalışması planlanırken kullanılacak yazılım paketleri için oluşturduğu akış diyagramı bir araştırmacının yön belirlemede kolaylık sağlayacaktır (Keller & Roberts, 2009). Bu tezde Freesurfer yazılım paketi kullanılarak analizler ortaya konulmuş olup kısaca bu konuda bilgi verilecektir.

### **2.6.1. Freesurfer**

FreeSurfer, yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme verilerinin analizini ve görselleştirilmesini yapabilen otomatik yazılım paketidir. Açık kaynak kodlu ve ücretsiz bir yazılımdır. Unix ve Linux tabanlı işletim sistemlerine uygun şekilde Harvard Harvard Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği tarafından geliştirilmiştir. Beyin MR görüntülerinde beyaz madde, gri madde, beyin omurilik sıvısı (BOS), pial yüzey ayrımı, kafatası ve beyinciğin görüntüden çıkartılması gibi işlemler otomatik olarak gerçekleştirilmektedir (Fischl, 2012).

Freesurfer programında anatomik analizlerin yapılmasında gerçekleşen süreçlerden bahsedecek olursak ilk adım hastaların T1 MR görüntülerinin Freesurfer ortamına aktarılması ve NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülmesidir. Görüntüler işlenmeye hazır hale geldikten sonra Freesurfer aracılığıyla kafatası ve beyinciğin çıkartılması, beyaz ve gri madde segmentasyonu ve kortikal yüzey parselasyonu işlemleri yapılır. Bu işlem dizisinin çıktısı 3 boyutlu modellenmiş kortikal yüzeydir. Sonraki aşama, hastanın modellenmiş kortikal yüzeyinin çakıştırılacağı atlası oluşturmaktır. Kolay bir şekilde hemisferleri çakıştırmak yanılmalara yol açabilir. Bu yüzden her hemisfer için şablon oluşturmak gerekmektedir. Bu işlem 2 farklı şekilde yapılabilir:

(1)sağ ve sol hemisferlerin ayna görüntüsünü alarak düzgülendirme ve yumuşatma işlemleri ile görüntüleri birbirine eşitleyerek şablon oluşturma,

(2) hemisferlerin yerlerini değiştirerek atlas olarak kullanılabilir yeni bir nesne oluşturma.

İlk yol daha kolay ve daha popöler olmakla beraber görüntünün düzgünleştirilmesi ve yumuşatılmasını içerdiği için veri kaybına yol açabilir. İkinci yol ise uygulaması daha zor ama daha net sonuçlar vermektedir. Çalışmaya dâhil hastaların görüntülerini kullanıp grup atlası oluşturmak yerine her hastaya kendi MR görüntülerinden şablon oluşturulmuştur.

Şablon oluşturma işlemi birkaç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak hasta görüntüleri Freesurfer ortamında hazır bulunan “fsaverage-sym” adlı şablona kaydedilerek çakıştırma işlemine uygun hale getirilir. Sonra bu bilgiler yeni oluşturulan bir şablona aktarılır. Yeni şablon oluşturulmasındaki amaç daha hassas sonuçlar elde etmek içindir. Hasta görüntülerinin şablonlara çakıştırılması sonrası beyaz ve gri maddedeki farklılıkların saptanmasıyla beraber korteks kalınlıkları ölçölür ve asimetric unsurlar ısı haritası ile görselleştirilmek üzere, ilgili kortikal yüzeyin üstünde görüntülenebilmesi için katman olarak “.mgh” uzantılı dosyalara kaydedilir. “.mgh” uzantılı dosyalar Tksurfer adlı programda görüntülenebilir. Freesurfer bünyesinde bulunan Tksurfer, yüzey görüntüleme aracıdır ve bu çalışmada asimetric unsurları ilgili yüzeyde katman olarak görüntülemeye olanak sağlar ("Freesurfer Software Suite,").

Freesurfer beyin yapısının anatomik analizleri ve istatistiksel olarak değerlendirilmesinin yanı sıra ileri düzey olarak tanımlanan analizlerin yapılmasına da olanak tanır. Bunlar; Fonksiyonel MR (FS-FAST), DWI Traktografi (TRACULA) ve PETSurfer' dir.

Freesurfer programında analizlerin yapılmasında kullanılan iki önemli atlas Desikan-Killiany ve Destrieux atlası'dır. Desikan-Killiany Atlası 34 kortikal bölgeden, Destrieux atlası ise 148 anatomik bölgeden oluşmaktadır (Destrieux, Fischl, Dale, & Halgren, 2010). Bu tezde temel alınan Desikan-Killiany Atlası kortikal alanların giruslar aracılığıyla nöroanatomik bölgelere ayrılmasıyla oluşturulmuştur. Bu atlasa göre ifade edilen anatomik bölgelerin isimleri Tablo 2.2.'de gösterilmektedir (Desikan et al., 2006)

Tablo 2.2. Belirlenen atlası göre anatomik bölgelerin listesi (Desikan et al., 2006)

No	Uzun isim	Kısa isim
1	Banks superior temporal sulcus	bankssts
2	Caudal anterior-cingulate cortex	caudalanteriorcingulate
3	Caudal middle frontal gyrus	caudalmiddlefrontal
4	Cuneus cortex	cuneus
5	Entorhinal cortex	entorhinal
6	Fusiform gyrus	fusiform
7	Inferior parietal cortex	inferiorparietal
8	Inferior temporal gyrus	inferiortemporal
9	Isthmus – cingulate cortex	isthmuscingulate
10	Lateral occipital cortex	lateraloccipital
11	Lateral orbital frontal cortex	lateralorbitofrontal
12	Lingual gyrus	lingual
13	Medial orbital frontal cortex	medialorbitofrontal
14	Middle temporal gyrus	middletemporal
15	Parahippocampal gyrus	parahippocampal
16	Paracentral lobule	paracentral
17	Pars opercularis	parsopercularis
18	Pars orbitalis	parsorbitalis
19	Pars triangularis	parstriangularis
20	Pericalcarine cortex	pericalcarine
21	Postcentral gyrus	postcentral
22	Posterior-cingulate cortex	posteriorcingulate
23	Precentral gyrus	precentral
24	Precuneus cortex	precuneus
25	Rostral anterior cingulate cortex	rostralanteriorcingulate
26	Rostral middle frontal gyrus	rostralmiddlefrontal
27	Superior frontal gyrus	superiorfrontal
28	Superior parietal cortex	superiorparietal
29	Superior temporal gyrus	superiortemporal
30	Supramarginal gyrus	supramarginal
31	Frontal pole	frontalpole
32	Temporal pole	temporalpole
33	Transverse temporal cortex	transversetemporal
34	Insula cortex	insula

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcılar

Bu tez çalışmasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı arşivinden alınan MR görüntüleri ve katılımcıların bazı biyokimyasal verileri için hastane laboratuvar kayıtları kullanılmıştır. Primer hiperparatiroid tanısı almış bireyler hasta grubu; parathormon düzeyi normal, nöropsikiyatrik şikayeti olmayan başka amaçla çekilmiş MR görüntüleri olan bireyler ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. 19 hasta ve 15 kontrol grubu olmak üzere 34 kişinin cinsiyet dağılımları Şekil 3.1.'deki gibidir. Katılımcı yaş aralığı 18-65 olup, katılımcılar için yaş dağılım grafiği Şekil 3.2.'de verilmiştir. Çalışmadaki katılımcılara ait tüm veriler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanan Prof. Dr. Muzaffer Elmalı'nın sorumlu araştırmacı olduğu "Primer Hiperparatiroidizmli Hastaların Beyin Gri-Beyaz Madde Miktarınının Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Freesurfer Programı ile Volümetrik Analizi" başlıklı çalışmadan kullanılmıştır. Aynı katılımcıların olduğu grup daha önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanan Doç. Dr. Kerim Aslan'ın sorumlu araştırmacı olduğu "Primer Hiperparatiroidizmli Hastalarda Beyinde Mikroyapısal ve Morfolojik Değişiklikler: Voksel Tabanlı Morfometri ve Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları" başlıklı çalışmada farklı amaçlar için kullanılmıştır.

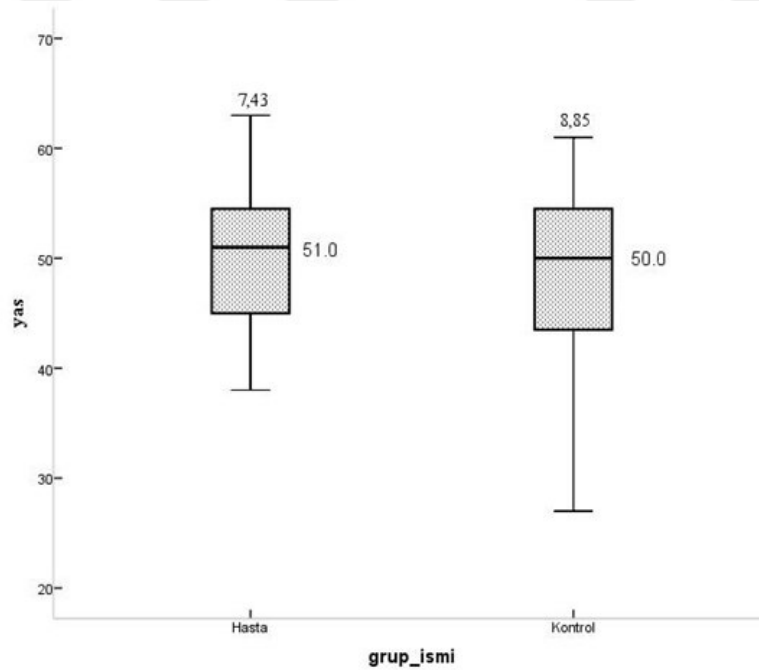
Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (KAEK) 25.05.2018 tarih ve OMÜ KAEK2018/252 karar nolu araştırma projesi olarak görüşülerek amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem açısından etik yönden uygun bulunmuştur.

Katılımcılar için gruplara ve cinsiyetlere göre dağılımlar incelenmiş olup verilerin normal dağılım gösterdiği gözlenmektedir. Tüm katılımcılar (n=34), hasta 55,9% (n=19) ve kontrol 44,1% (15) grubu olmak üzere 2 gruptan oluşur. Hasta grubundaki kadın sayısı katılımcıların %59'unu, kontrol grubundaki kadın sayısı ise katılımcıların %40,9'unu oluşturmaktadır. Hasta ve kontrol grubu olmak üzere her iki gruptaki erkeklerin sayısı tüm katılımcıların %50,0'sini oluşturmaktadır. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları Tablo 3.1.'de verilmektedir.

Tablo 3.1. Katılımcıların gruplara ve cinsiyetlere göre dağılımları

		Hasta	Kontrol	Toplam	
Cinsiyet	Sayı	13	9	22	
	Kadın	Cinsiyet içindeki % oran	59,1 %	40,9 %	100,0 %
	Erkek	Sayı	6	6	12
		Cinsiyet içindeki % oran	50,0 %	50,0 %	100,0 %
Toplam	Sayı	19	15	34	
	Cinsiyet içindeki % oran	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Hasta ve kontrol grubu açısından yaş dağılımları incelendiğinde verilerin normal dağılım sergilediği görülmektedir. Tanımlayıcı istatistikler sonrasında aritmetik ortalama±standart sapma, ortanca(minimum-maksimum) değerleri sırasıyla hasta grubu için 50,16 ±7,43, 51(38-63) kontrol grubu için 48,80 ±8,85, 50(27-61) olarak bulunmuştur. Elde edilen tanımlayıcı istatistiksel verilerin gösterimi Şekil 3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı



Primer hiperparatiroidizmin kadınlardaki insidansı daha yüksektir ve özellikle 55 yaşından büyük popülasyonda daha sık görülmektedir. Bu bilgiler ışığında katılımcı seçiminde kadın oranı yüksek tutulmuştur. Ayrıca katılımcıların yaş ortalaması yaklaşık 50 olarak belirlenmiştir.

Katılımcılar araştırmaya dahil edilirken hasta (denek) ve sağlıklı (kontrol) grubu olarak ele alınmıştır. Tablo 3.2.'de katılımcıların araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlanma kriterleri bu iki grup da dikkate alınarak ifade edilmiştir.

Tablo 3.2. Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlanma kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak</li><li>▪ 18-65 yaş aralığında olmak</li></ul>	
<u>Hasta grubu için</u>	<u>Sağlıklı Kontrol grubu için</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Primer hiperparatiroid tanısı almış olmak</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Parathormon düzeyinin normal olması</li><li>▪ Beyin MR görüntülerinin PHP ile ilişkili olmayan nedenlerle çekilmiş olması</li></ul>
Araştırmadan dışlanma kriterleri	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Çalışmaya katılmak için gönüllü olmaması.</li><li>▪ MR çekimi için risk teşkil edecek metal, ya da MR'a uyumlu olmayan herhangi bir parçanın vücudunda bulunması</li><li>▪ Kapalı alan korkusunun olması</li></ul>	

### 3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri

MRG verileri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalında bulunan 1,5T MR (Gyrosan Intera; Philips Healthcare, Best, Hollanda) tarayıcısında 8 kanallı kafa koili ile elde edilmiştir. Beyin anatomisine yönelik yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı 3D MP-RAGE sekansı kullanıldı. Görüntüler aksiyel düzlemde alınmıştır. Bu sekansın parametreleri TR/TE = 8.6/4.0 ms, görüntü matrisi 256x256, FOV=256x256, kesitler arası boşluk verilmeden kesit kalınlığı 1 mm, kesit sayısı 160, yatırma açısı (flip angel) 8 derece; ortalama kayıt süresi 5 dakika 26 saniye olarak ele alınmıştır.

### 3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

MRG verileri DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) veri formatında alındı. Hacimsel analizlerinin yapılabilmesi için veriler NIfTI formatına

dönüştürüldü. Verilerin volümetrik analizinde Freesurfer (version 6.0.0) kullanıldı. Bu programda öncelikli olarak gri ve beyaz madde segmentasyonu yapılmaktadır. Sonrasında subkortikal yapılar için segmentasyon işlemi gerçekleştirilir. Tüm bu işlemler görüntülerde gözle görülebilecek kalite ve artefakt hatası olmadığında “recon-all” scripti kullanılarak yapılmaktadır. Görüntüler otomatik segmentasyon işlemi sırasında MNI152 (McConnell Brain Imaging Centre) atlas uzayına kayıtlanır ve atlastaki referans noktalar kullanılarak anatomik parselasyon işlemi gerçekleştirir (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004). Burada kullanılan referans noktalar Desikan ve arkadaşlarının oluşturduğu atlastaki noktalar olup her iki hemisfer için 34 bölge olmak üzere toplamda 68 anatomik bölgeyi tanımlar (Desikan et al., 2006). Freesurfer analizlerine geçilmeden önce ilgili sitede; kafatası sıyırma, segmentasyon, yoğunluk normalizasyonu, pial yüzey hataları ve topolojik defektler diye tanımlanan düzeltmelerin yapılması istenmektedir. (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/TroubleshootingDataV6.0>.)

Fakat Ay U. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu hataların düzeltilmesinin hacim üzerine anlamlı etkisinin olmadığı ifade edildiği için bu düzeltmeler yapılmamıştır. Analiz öncesinde her bir kesit kontrol edilerek büyük hatalara sebep olabilecek anatomik bir hata olmadığı tespit edilmiştir. Analiz işlemleri sonucunda her bir birey için 68 bölgenin hacmi ve toplam intra-kranial hacmi elde edilmiştir.

### **3.4. Bazı Serum Parametrelerinin (Fosfor, Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D3) İncelenmesi**

Fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 düzeyleri ile beyin gri-beyaz cevher madde miktarındaki değişim arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla laboratuvar verileri Ondokuz Mayıs Üniversitesi ‘nucleus’ veri tabanından alınmıştır. MR görüntülerinin toplandığı tarihlerde katılımcılardan alınan kan tahlillerinde parathormon, fosfor, vitamin D3 ve kalsiyum parametreleri çalışmada kullanılmak üzere kaydedildi. Veri tabanından alınan değerlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri (ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri) Tablo 3.3.’te verilmektedir.

Tablo 3.3. Katılımcıların veri tabanından alınan kan tahlillerindeki kalsiyum, fosfor, vitaminD3 ve parathormon değerleri için tanımlayıcı istatistikler

		Sayı	Standart					
			Ortalama	Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	
Hasta	Kadın	Kalsiyum	7	9,89	0,60	9,60	9,30	10,70
		Fosfor	7	2,95	0,42	3,02	2,20	3,48
		vitaminD3	6	31,27	5,68	31,85	24,62	37,90
		Parathormon	7	107,57	38,25	99,45	62,15	160,50
Hasta	Erkek	Kalsiyum	4	9,53	0,46	9,55	9,00	10,00
		Fosfor	4	3,66	0,12	3,69	3,49	3,75
		vitaminD3	4	22,11	9,49	24,47	9,26	30,24
		Parathormon	4	39,59	19,42	39,24	19,99	59,89
Hasta	Toplam	Kalsiyum	11	9,75	0,56	9,60	9,00	10,70
		Fosfor	11	3,21	0,49	3,28	2,20	3,75
		vitaminD3	10	27,61	8,39	28,38	9,26	37,90
		Parathormon	11	82,85	46,56	83,68	19,99	160,50
Kontrol	Kadın	Kalsiyum	4	9,63	0,39	9,65	9,20	10,00
		Fosfor	4	3,58	0,43	3,51	3,14	4,16
		vitaminD3	4	24,99	12,73	27,38	8,00	37,20
		Parathormon	2	66,22	38,80	66,22	38,78	93,65
Kontrol	Erkek	Kalsiyum	2	9,60	0,42	9,60	9,30	9,90
		Fosfor	1	3,73	0,00	3,73	3,73	3,73
		vitaminD3	2	13,46	7,71	13,46	8,00	18,91
		Parathormon	3	59,44	30,24	48,38	36,29	93,65
Kontrol	Toplam	Kalsiyum	6	9,62	0,35	9,65	9,20	10,00
		Fosfor	5	3,61	0,38	3,60	3,14	4,16
		vitaminD3	6	21,14	12,03	20,98	8,00	37,20
		Parathormon	5	62,15	29,11	48,38	36,29	93,65
Toplam		Kalsiyum	17	9,71	0,49	9,60	9,00	10,70
		Fosfor	16	3,33	0,48	3,45	2,20	4,16
		vitaminD3	16	25,18	10,04	26,95	8,00	37,90
		Parathormon	16	76,38	42,06	72,92	19,99	160,50

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Beyin MR görüntülerine ait hacimlerin istatistiksel analizleri için SPSS 20 programı kullanılmıştır. Veriler Shapiro-Wilk testi ile normallik açısından değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel methodlar kullanılmıştır. Analizlere geçilmeden önce katılımcıların anatomik verilerine normalizasyon işlemi yapılmıştır. Bunun için her bir hasta ve kontrol grubu için elde edilen bölgenin hacmi, toplam intra-kranial hacme bölünmüştür. Hasta ve kontrol

grubu arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmek için bağımsız örnekler T-testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel analiz sonrasında anlamlı farklılık tespit edilen anatomik bölgeler için laboratuvar bulguları ile regresyon analizi yapılmıştır. Normalize edilmiş veriler kullanılarak yapılan regresyon analizi sonucunda değişen hacim bölgelerinin fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 düzeyleri ile arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bazı beyin bölgelerindeki hacimsel değişiminin yukarıda ifade edilen laboratuvar bulguları ile ilişkisinin ortaya konulabileceği normalize edilmemiş (cinsiyet ve yaş faktörü gözetilen) veriler kullanılarak MANOVA (Multi Analyse of Variance) istatistiksel analizi yapıldı. Bu analiz sonrasında anlamlı farklılık bulunan beyin bölgelerinin burada ifade edilen laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin ifade edildiği lineer regresyon analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında PHP li hastalarda normal hastalara göre beyinde hacim değişikliklerinin olacağı hipotezi öne sürülmüştü. Bu değişiklikliklerin fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 seviyeleri ile ilişkili olabileceği fikri ise ikincil hipotez olarak ifade edilmişti. Bu hipotezleri ispatlamak adına ortaya konulan analizlerin sonuçları bu çerçeve ile iki başlıkta ele alınacaktır.

### 4.1. Anatomik Hacimle İlişkili Bulgular

Anatomik hacmin hasta ve kontrol grubu ile ilişkisini incelemek adına ilgilenilen her bir hacmin (ROI) normalize değeri kullanıldı. Verilerin normalize edilmesiyle cinsiyet ve yaş parametrelerinin etkisinin dışlanması sağlandı. Böylelikle ilgilenilen anatomik hacimlerin sadece hastalığa göre değişip değişmediği incelendi. Bağımsız örnekler T testi uygulanarak hasta ve kontrol grubundaki bireylerin beyin hacimleri arasındaki farkları ortaya koymak için kullanılmıştır. Her bir hacim için elde edilen sonuçlar Tablo 4.1.'de verildiği gibidir. Tabloda koyu olarak yazılan ve “\*” işareti bulunan hacimler gruplar bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark barındırmaktadır ( $p \leq 0.5$ ). Burada test istatistiği olarak ifade edilen t değeri hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiyi yansıtmakta olup (hasta ortalamaları-kontrol ortalamaları) formülü ile belirlenir. Tablonun alt kısmında da belirtildiği gibi ‘lh’ kısaltması sol hemisferi, ‘rh’ kısaltması ise sağ hemisferi belirtmektedir.

Analiz sonucunda lh\_lingual ( $p=0,018^*$ ,  $t=2,503$ ), lh\_insula ( $p=0,033^*$ ,  $t=-2,230$ ), rh\_paracentral ( $p=0,027^*$ ,  $t=-2,322$ ), rh\_parstriangularis ( $p=0,042^*$ ,  $t=-2,119$ ), rh\_posteriorcingulate ( $p=0,045^*$ ,  $t=-2,088$ ), rh\_transversetemporal ( $p=0,047^*$ ,  $t=-2,069$ ) bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.1. Beyinde ilgilenilen bölgelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz sonuçları

Bağımsız Örnekler T Testi

Beyinde İlgilenilen Bölgeler (ROI)	Test ist.(t)	p
lh_bankssts	-0,724	0,475
lh_caudal anterior cingulate	-0,337	0,738
lh_caudal middle frontal	0,023	0,982
lh_cuneus	1,856	0,073
lh_entorhinal	-0,299	0,767
lh_fusiform	-0,233	0,817
lh_inferior parietal	-0,428	0,671
lh_inferior temporal	-0,489	0,628
lh_isthmus cingulate	-0,919	0,365
lh_lateral occipital	-0,276	0,784
lh_lateral orbito frontal	-1,324	0,195
lh_lingual	<b>2,503</b>	<b>0,018*</b>
lh_medial orbito frontal	-0,493	0,626
lh_middle temporal	-0,340	0,736
lh parahippocampal	-0,282	0,780
lh_paracentral	-0,952	0,348
lh_pars opercularis	-0,422	0,676
lh_pars orbitalis	-0,247	0,807
lh_pars triangularis	-1,077	0,290
lh_pericalcarine	0,991	0,329
lh_postcentral	-0,304	0,763
lh_posterior cingulate	-1,807	0,080
lh_precentral	-0,800	0,430
lh_precuneus	-1,233	0,227
lh_rostral anterior cingulate	-0,385	0,702
lh_rostral middle frontal	-0,514	0,611
lh_superior frontal	-0,796	0,432
lh_superior parietal	-1,867	0,071
lh_superior temporal	-0,805	0,427

lh_supramarginal	-2,634	0,013
lh_frontal pole	0,394	0,696
lh_temporal pole	-0,791	0,435
lh_transverse temporal	-0,275	0,785
lh_insula	<b>-2,230</b>	<b>0,033*</b>
rh_bankssts	-0,201	0,842
rh_caudal anterior cingulate	0,769	0,448
rh_caudal middle frontal	-0,283	0,779
rh_cuneus	0,638	0,528
rh_entorhinal	0,944	0,353
rh_fusiform	-1,352	0,186
rh_inferior parietal	-0,787	0,437
rh_inferior temporal	-0,828	0,414
rh_isthmus cingulate	-0,869	0,391
rh_lateral occipital	0,548	0,588
rh_lateral orbito frontal	0,150	0,882
rh_lingual	0,758	0,454
rh_medial orbito frontal	-1,301	0,203
rh_middle temporal	0,306	0,762
rh parahippocampal	-0,490	0,628
rh_paracentral	<b>-2,322</b>	<b>0,027*</b>
rh_pars opercularis	-1,992	0,055
rh_pars orbitalis	-0,577	0,568
rh_pars triangularis	<b>-2,119</b>	<b>0,042*</b>
rh_pericalcarine	0,011	0,991
rh_postcentral	-1,460	0,154
rh_posterior cingulate	<b>-2,088</b>	<b>0,045*</b>
rh_precentral	-0,487	0,629
rh_precuneus	-1,331	0,193
rh_rostral anterior cingulate	0,511	0,613
rh_rostral middle frontal	-0,313	0,756
rh_superior frontal	-1,120	0,271
rh_superior parietal	-1,448	0,157

rh_superior temporal	-1,905	0,066
rh_supramarginal	-1,508	0,141
rh_frontal pole	-0,513	0,611
rh_temporal pole	-1,570	0,126
rh_transverse temporal	<b>-2,069</b>	<b>0,047*</b>
rh_insula	-1,746	0,090

t=test istatistiği (hastaortalamaları-kontrol ortalamaları), \*p<0,05; lh:sol hemisfer; rh:sağ hemisfer

Hasta ve kontrol grubu açısından ele alınan belirlenmiş bölgelerin hacimleri arasında anlamlı fark bulunan bölgeler için tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.2.'de verilmiştir. Analizlerde normalize olan belirlenmiş beyin bölgelerinin hacimleri veri olarak kullanıldığı için bu kadar küçük sayılarda değişiminin gösterilebilmesi açısından virgülden sonra 6 basamak kullanılmıştır.

Tablo 4.2.'de gösterildiği gibi sol hemisfer lingual hacmi için ortalama değer 0,004149±0,000528 iken kontrol grubunda 0,000439±0,003702 olarak bulunmuştur. Hastalarda beynin sağ lobunda lingual bölge hacminde kontrollere göre artış gözlenmiştir (t=2,503). Sol hemisfer insula (t=-2,230), sağ hemisfer paracentral (t=-2,322), sağ hemisfer pars triangularis(t=-2,119), sağ hemisfer posterior cingulate (t=-2,088) ve sağ hemisfer transverse temporal (t=-2,069) bölgelerinde ise PHP li hastalarda hacimsel azalma olduğu bulunmuştur.

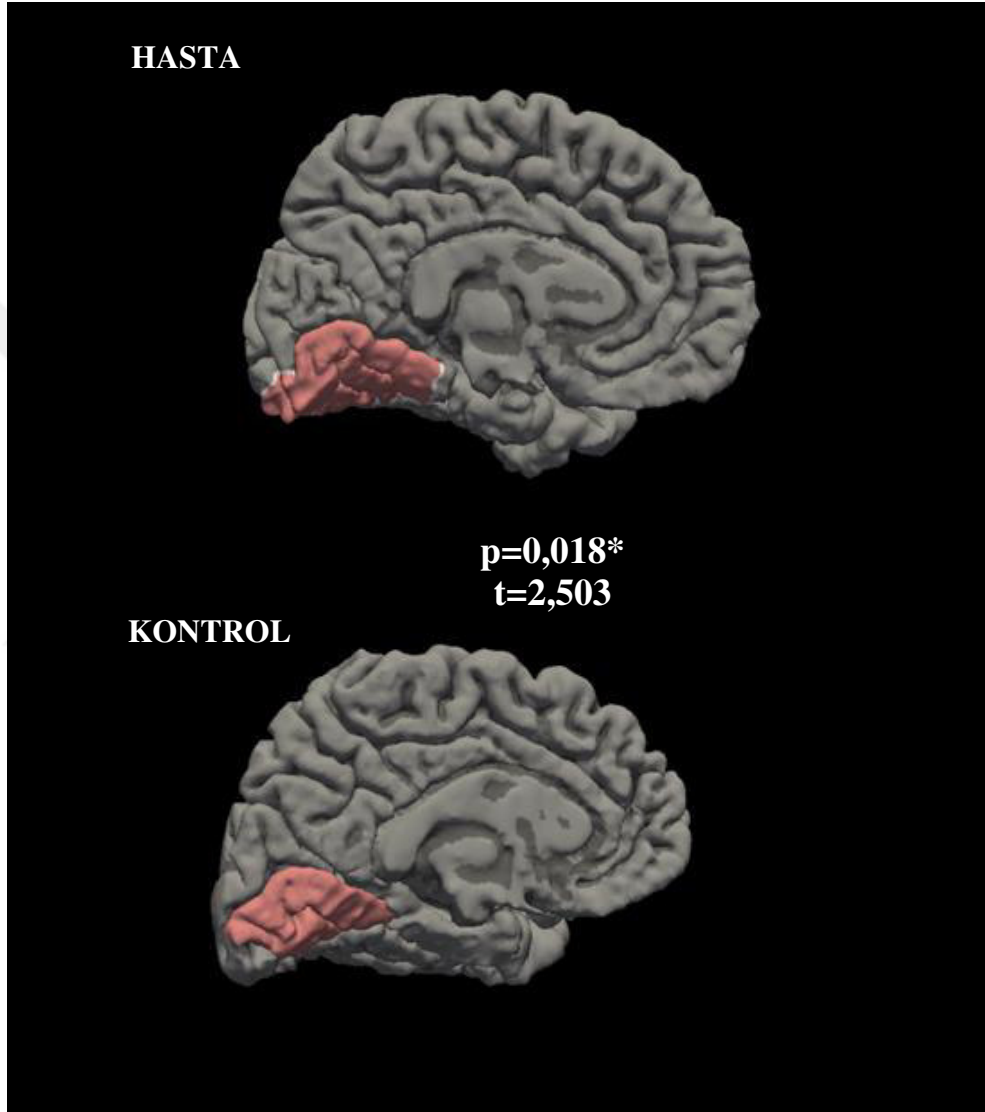


Tablo 4.2. İstatistiksel olarak anlamlı olan beyin bölgeleri için tanımlayıcı değerler

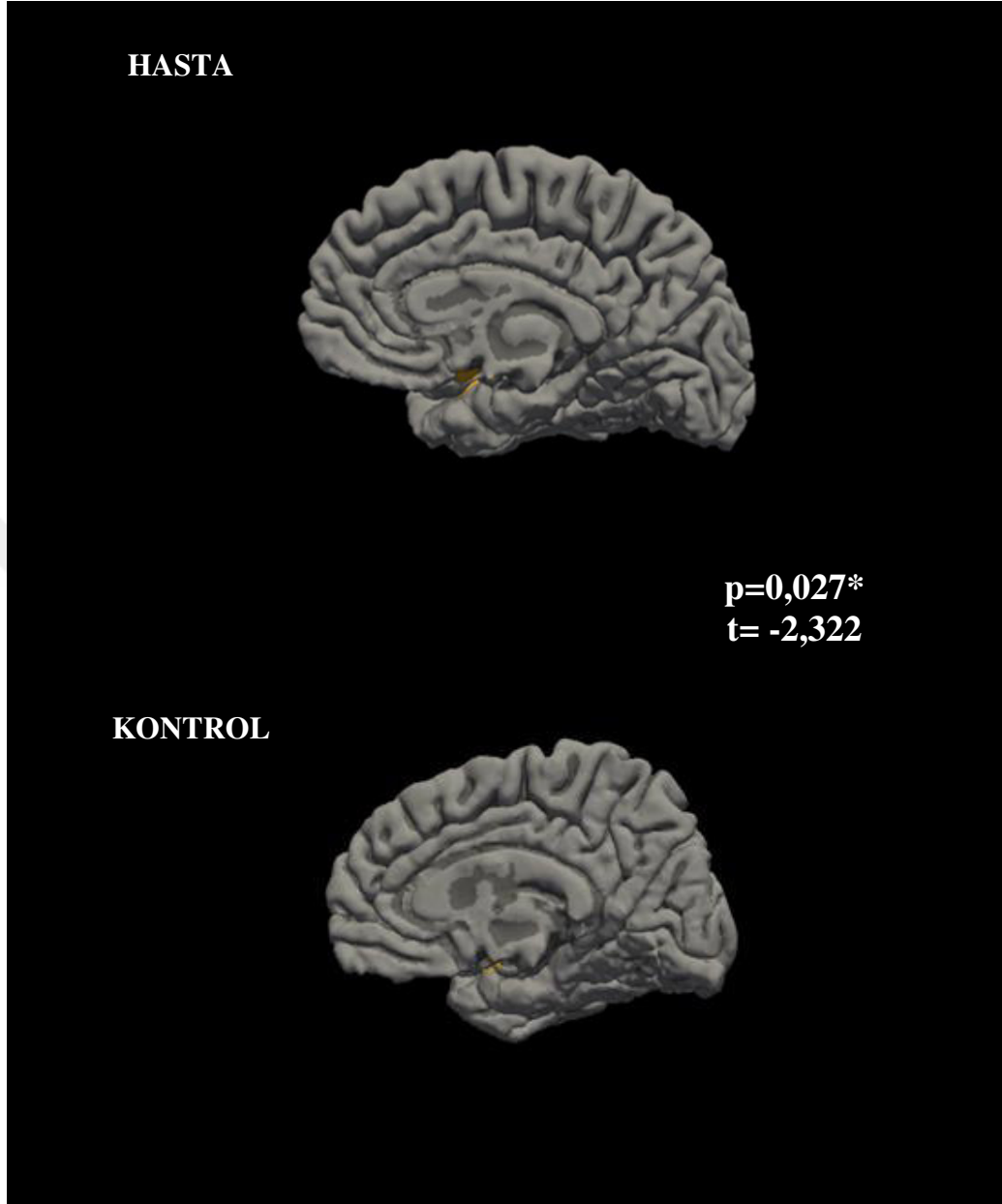
Beyinde İlgilenilen Bölgeler (ROI)	Hasta		Kontrol		Test İst.	p
	Ortalama $\pm$ ss	Ortanca (min-mak)	Ortalama $\pm$ ss	Ortanca (min-mak)		
lh_lingual	0,004149 $\pm$ 0,000528	0,00425 (0,0033 - 0,00525)	0,000439 $\pm$ 0,003702	0,0031 (0,00446 - 0,00396)	2,503	<b>0,018*</b>
lh_insula	0,004404 $\pm$ 0,000401	0,00430 (0,00379 - 0,00529)	0,000463 $\pm$ 0,004684	0,00408 (0,00573 - 0,00455)	-2,230	<b>0,033*</b>
rh_paracentral	0,002478 $\pm$ 0,000249	0,00205 (0,0032 - 0,00271)	0,000337 $\pm$ 0,002716	0,00317 (0,00258 - 0,00031)	-2,322	<b>0,027*</b>
rh_pars triangularis	0,002448 $\pm$ 0,000321	0,00243 (0,00205 - 0,0032)	0,000404 $\pm$ 0,002799	0,00214 (0,00317 - 0,00258)	-2,119	<b>0,042*</b>
rh_posterior cingulate	0,002050 $\pm$ 0,000207	0,00210 (0,00169 - 0,00243)	0,000237 $\pm$ 0,002217	0,00178 (0,00276 - 0,00212)	-2,088	<b>0,045*</b>
rh_transverse temporal	0,000526 $\pm$ 0,000064	0,00053 (0,00043 - 0,00064)	0,00011 $\pm$ 0,000576	0,00044 (0,00081 - 0,00055)	-2,069	<b>0,047*</b>

t=test istatistiği (hastaortalamaları-kontrol ortalamaları), \*p<0,05; lh:sol hemisfer; rh:sağ hemisfer

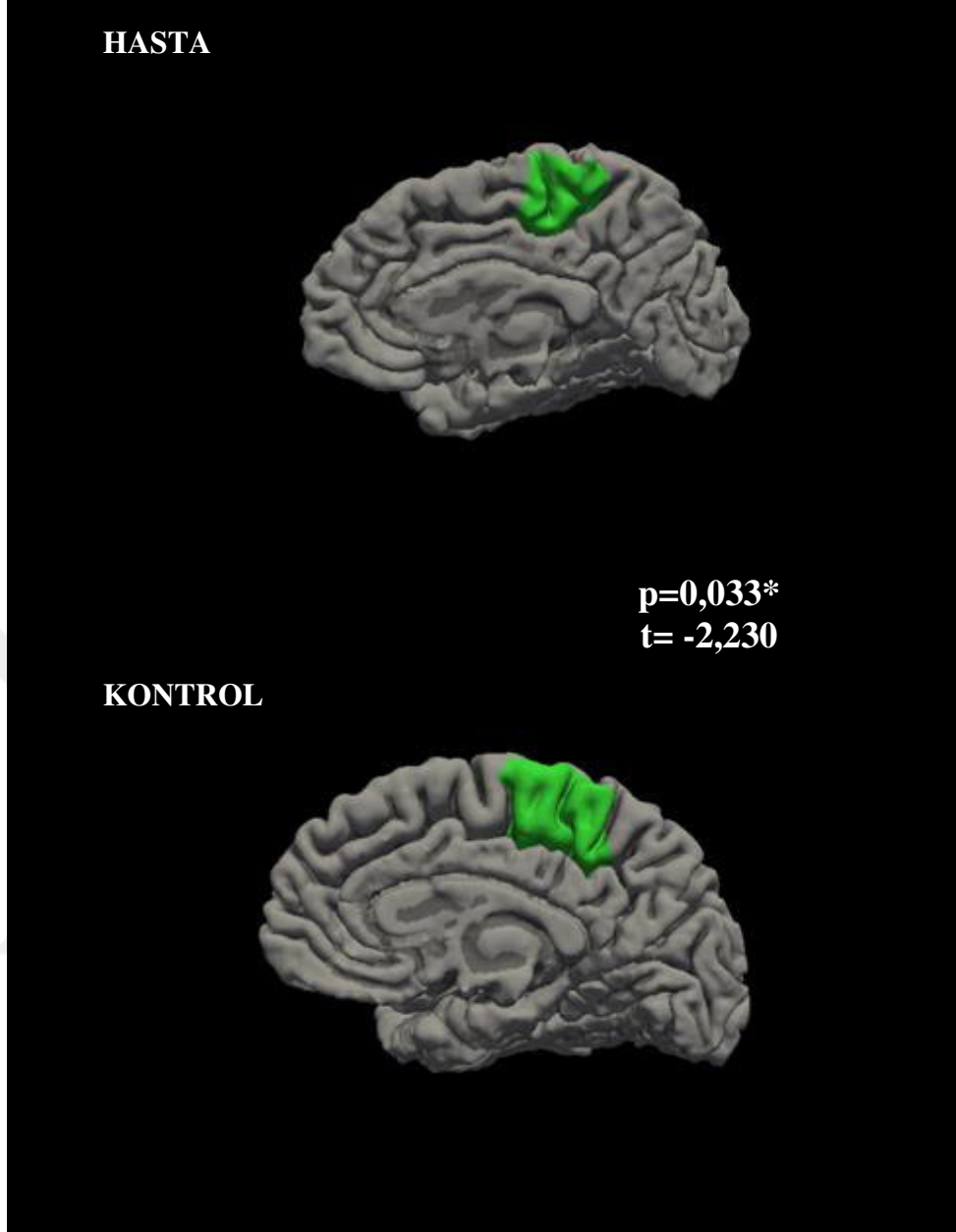
Bağımsız örnekler t testi sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunan bölgelerin Freesurfer programı ile elde edilmiş 3 boyutlu gösterimi Şekil 4.1.- 4.6.'da gösterilmektedir. Her bir şekil açıklamasında hasta ve kontrol grubu için “Ortalama  $\pm$  ss” değerleri ifade edilmektedir.



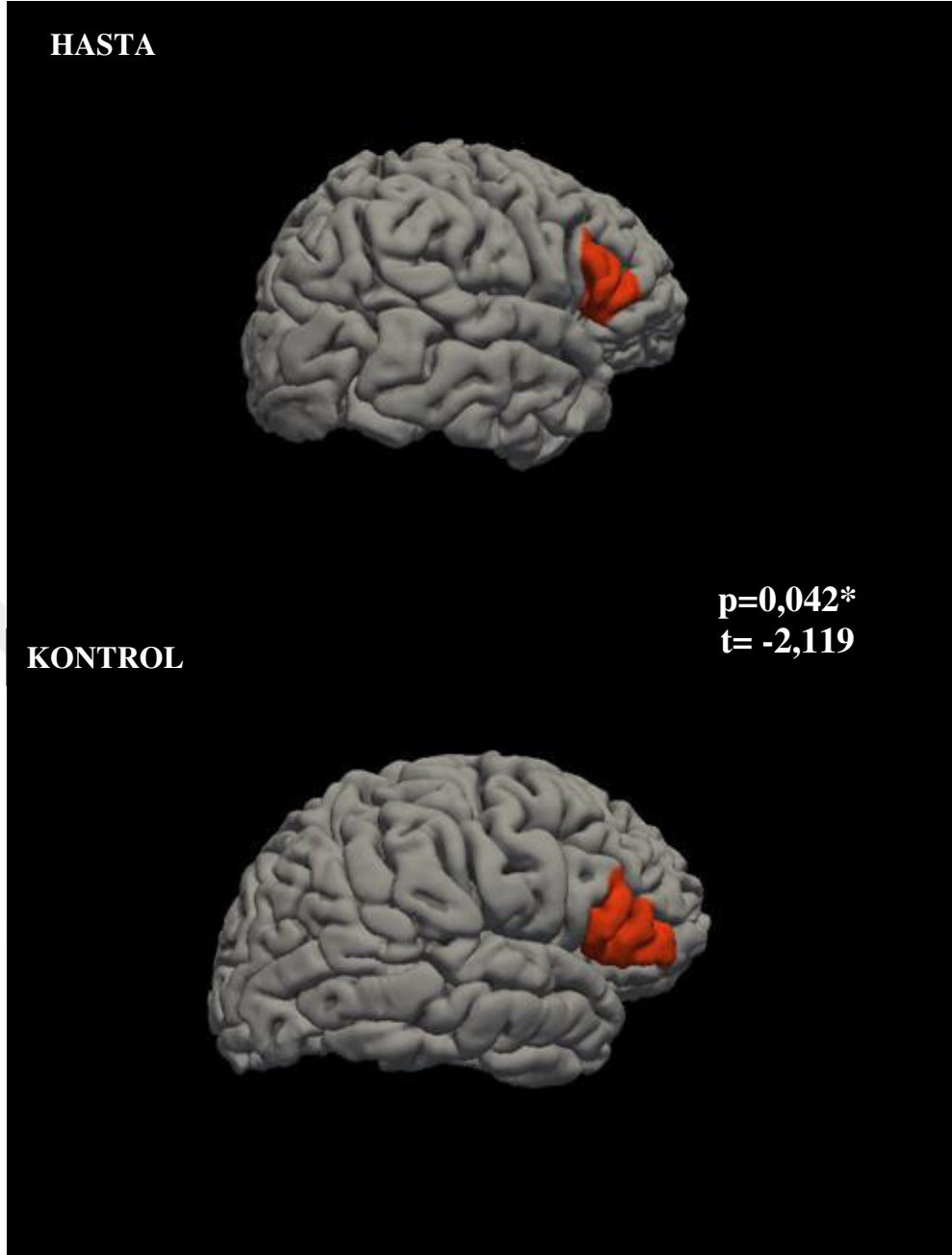
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu için sol hemisfer lingual hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,004149 \pm 0,000528$ , kontrol grubu için  $0,000439 \pm 0,003702$ )



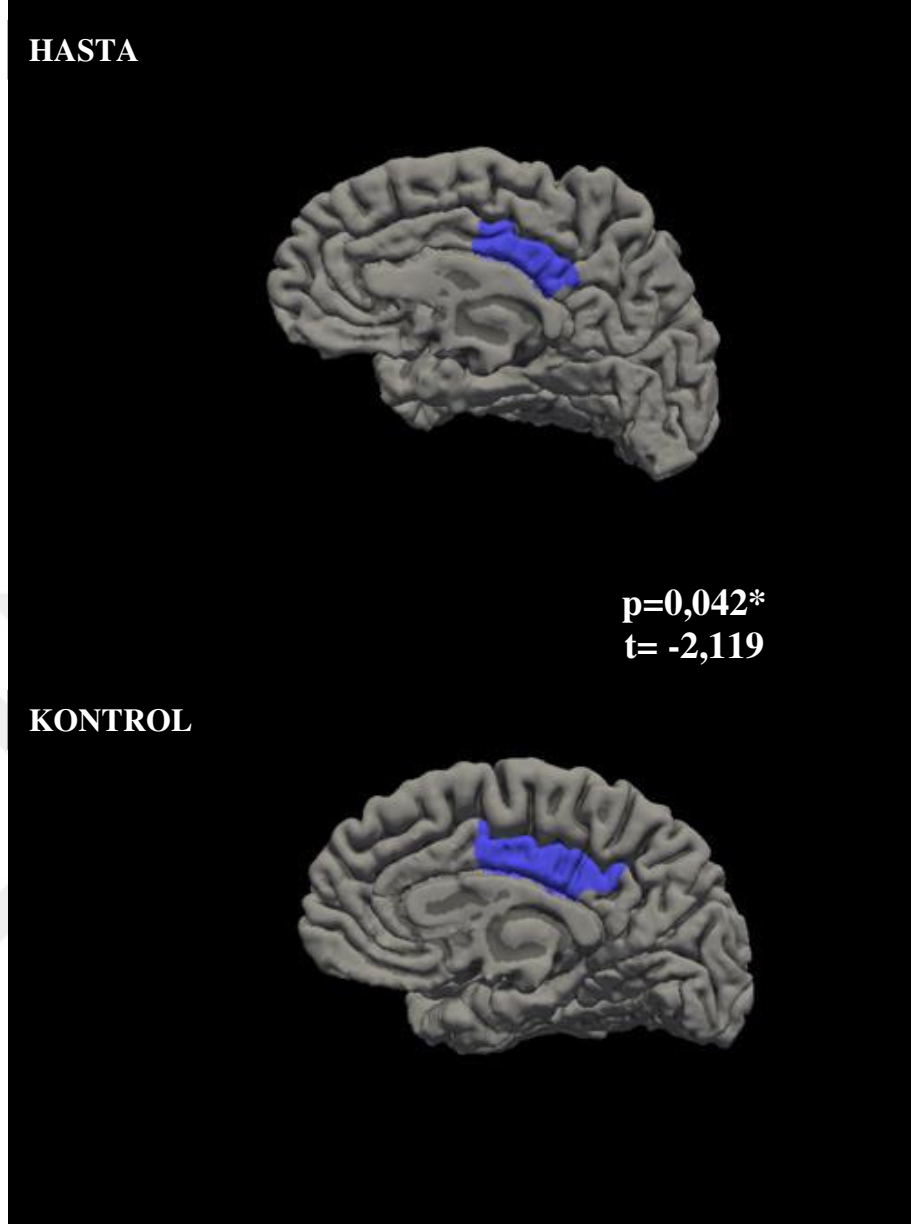
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer insula hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,004404 \pm 0,000401$ , kontrol grubu için  $0,000463 \pm 0,004684$ )



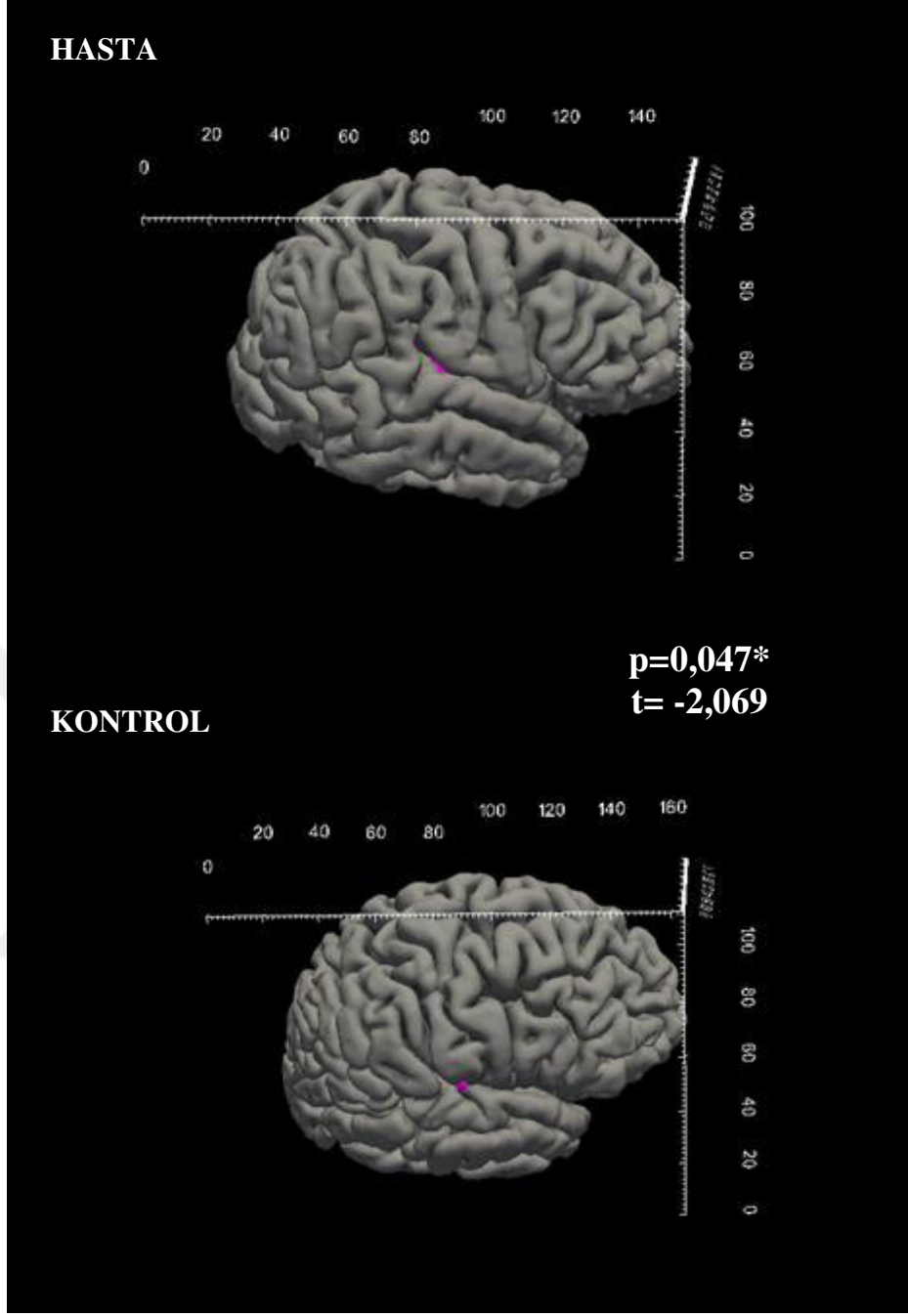
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer paracentral hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,002478 \pm 0,000249$ , kontrol grubu için  $0,000337 \pm 0,002716$ )



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer pars triangularis hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,002448 \pm 0,000321$ , kontrol grubu için  $0,000404 \pm 0,002799$ )



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer posterior cingulate hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,002050 \pm 0,000207$ , kontrol grubu için  $0,000237 \pm 0,002217$ )



Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer transverse temporal hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $0,000526 \pm 0,000064$ , kontrol grubu için  $0,00011 \pm 0,000576$ )

Bu çalışmada kullanılan veriler normalize değerleri ifade ettiğinden dolayı bağımsız örnekler T testi ile analizler yapılmıştır. Freesurfer programı sonucunda elde edilen verilerin normalize edilmeden kullanılması sonucunda cinsiyet ve yaş parametrelerinin etkisinin de dahil edilmesi gerekmektedir. Bu yüzden normalize edilmemiş veriler kullanılarak cinsiyet ve yaş farkının hasta ve kontrol grupları

zerindeki etkisinin incelenmesi için MANOVA analizi yapılmıştır. Bu analiz öncesinde verilere normallik testi yapılarak verilerin normal dağıldığı gözlenmiştir. Analiz sonuçlarına göre elde edilen veriler Tablo 4.3.'te verilmektedir.





Tablo 4.3. Belirlenmiş beyin bölgelerinin cinsiyet ve grup değişkenine bağlı olarak elde edilen hacimsel ilişkisi

BEYİNDE İLGİLENİLEN BÖLGELER (ROI)	YAŞ			GRUP (HASTA/KONTROL)			CİNSİYET			GRUP*CİNSİYET		
	F	Sig.	KEK	F	Sig.	KEK	F	Sig.	KEK	F	Sig.	KEK
lh_bankssts	0,204	0,655	0,007	0,141	0,710	0,005	0,091	0,766	0,003	0,305	0,585	0,010
lh_caudalanteriorcingulate	7,152	<b>0,012*</b>	0,198	0,047	0,831	0,002	0,383	0,541	0,013	0,738	0,397	0,025
lh_caudalmiddlefrontal	7,508	<b>0,010*</b>	0,206	0,296	0,590	0,010	0,164	0,688	0,006	8,353	<b>0,007*</b>	0,224
lh_cuneus	0,085	0,773	0,003	1,605	0,215	0,052	0,959	0,336	0,032	2,410	0,131	0,077
lh_entorhinal	0,083	0,775	0,003	0,001	0,975	0,000	1,986	0,169	0,064	0,019	0,891	0,001
lh_fusiform	3,387	0,076	0,105	0,012	0,913	0,000	0,096	0,759	0,003	0,024	0,879	0,001
lh_inferiorparietal	2,851	0,102	0,090	0,001	0,971	0,000	0,299	0,589	0,010	0,205	0,654	0,007
lh_inferiortemporal	2,732	0,109	0,086	0,014	0,907	0,000	1,720	0,200	0,056	0,124	0,727	0,004
lh_isthmuscingulate	2,020	0,166	0,065	0,546	0,466	0,018	0,623	0,436	0,021	0,734	0,399	0,025
lh_lateraloccipital	2,697	0,111	0,085	0,046	0,832	0,002	1,081	0,307	0,036	1,014	0,322	0,034
lh_lateralorbitofrontal	4,695	<b>0,039*</b>	0,139	0,350	0,558	0,012	0,374	0,545	0,013	0,807	0,376	0,027
lh_lingual	0,137	0,714	0,005	3,168	0,086	0,098	0,237	0,630	0,008	1,366	0,252	0,045
lh_medialorbitofrontal	2,524	0,123	0,080	0,033	0,856	0,001	0,065	0,801	0,002	0,014	0,906	0,000
lh_middletemporal	5,143	<b>0,031*</b>	0,151	0,046	0,831	0,002	0,000	0,998	0,000	0,186	0,670	0,006
lh parahippocampal	1,262	0,270	0,042	0,012	0,915	0,000	0,068	0,796	0,002	0,099	0,755	0,003

lh_paracentral	0,666	0,421	0,022	0,500	0,485	0,017	0,316	0,578	0,011	0,048	0,828	0,002
lh_parsopercularis	0,466	0,500	0,016	0,233	0,633	0,008	0,576	0,454	0,019	0,289	0,595	0,010
lh_parsorbitalis	3,646	0,066	0,112	0,259	0,615	0,009	0,040	0,844	0,001	1,562	0,221	0,051
lh_parstriangularis	0,329	0,571	0,011	0,905	0,349	0,030	0,339	0,565	0,012	0,025	0,875	0,001
lh_pericalcarine	0,163	0,689	0,006	0,934	0,342	0,031	0,353	0,557	0,012	0,124	0,727	0,004
lh_postcentral	2,789	0,106	0,088	0,064	0,803	0,002	0,012	0,914	0,000	0,366	0,550	0,012
lh_posteriorcingulate	2,741	0,109	0,086	1,315	0,261	0,043	2,591	0,118	0,082	0,345	0,562	0,012
lh_precentral	1,192	0,284	0,039	0,196	0,662	0,007	0,405	0,530	0,014	0,266	0,610	0,009
lh_precuneus	1,560	0,222	0,051	0,925	0,344	0,031	0,065	0,801	0,002	0,058	0,812	0,002
lh_rostralanteriorcingulate	10,781	<b>0,003*</b>	0,271	0,038	0,846	0,001	0,794	0,380	0,027	0,620	0,437	0,021
lh_rostralmiddlefrontal	5,944	<b>0,021*</b>	0,170	0,002	0,963	0,000	0,065	0,801	0,002	0,032	0,859	0,001
lh_superiorfrontal	4,052	0,053	0,123	0,478	0,495	0,016	1,072	0,309	0,036	0,368	0,549	0,013
lh_superiorparietal	0,250	0,621	0,009	2,143	0,154	0,069	0,034	0,855	0,001	1,848	0,184	0,060
lh_superiortemporal	0,790	0,381	0,027	0,025	0,877	0,001	1,827	0,187	0,059	0,940	0,340	0,031
lh_supramarginal	10,114	<b>0,003*</b>	0,259	2,204	0,148	0,071	0,042	0,839	0,001	3,168	0,086	0,098
lh_frontalpole	7,105	<b>0,012*</b>	0,197	1,084	0,306	0,036	0,949	0,338	0,032	0,412	0,526	0,014
lh_temporalpole	4,035	0,054	0,122	0,685	0,415	0,023	2,336	0,137	0,075	1,820	0,188	0,059
lh_transversetemporal	0,016	0,901	0,001	0,191	0,665	0,007	0,109	0,743	0,004	3,356	0,077	0,104
lh_insula	6,491	<b>0,016*</b>	0,183	2,068	0,161	0,067	1,239	0,275	0,041	0,004	0,952	0,000

rh_bankssts	7,447	<b>0,011*</b>	0,204	0,035	0,854	0,001	0,029	0,866	0,001	0,600	0,445	0,020
rh_caudalanteriorcingulate	2,006	0,167	0,065	0,163	0,689	0,006	0,007	0,933	0,000	2,907	0,099	0,091
rh_caudalmiddlefrontal	3,327	0,078	0,103	0,024	0,878	0,001	0,487	0,491	0,017	0,029	0,867	0,001
rh_cuneus	0,154	0,697	0,005	0,671	0,419	0,023	0,071	0,792	0,002	0,056	0,815	0,002
rh_entorhinal	0,005	0,943	0,000	0,796	0,380	0,027	2,892	0,100	0,091	0,007	0,932	0,000
rh_fusiform	0,492	0,489	0,017	1,154	0,291	0,038	0,200	0,658	0,007	0,086	0,771	0,003
rh_inferiorparietal	5,547	<b>0,025*</b>	0,161	0,275	0,604	0,009	0,067	0,798	0,002	0,214	0,647	0,007
rh_inferiortemporal	1,503	0,230	0,049	0,255	0,617	0,009	1,056	0,313	0,035	0,107	0,746	0,004
rh_isthmuscingulate	0,567	0,457	0,019	0,391	0,537	0,013	1,248	0,273	0,041	0,123	0,728	0,004
rh_lateraloccipital	1,037	0,317	0,035	0,614	0,440	0,021	0,557	0,461	0,019	0,367	0,549	0,012
rh_lateralorbitofrontal	5,114	<b>0,031*</b>	0,150	0,198	0,660	0,007	0,260	0,614	0,009	0,236	0,631	0,008
rh_lingual	0,003	0,953	0,000	0,759	0,391	0,025	0,019	0,891	0,001	0,008	0,929	0,000
rh_medialorbitofrontal	4,936	<b>0,034*</b>	0,145	0,313	0,580	0,011	5,060	<b>0,032*</b>	0,149	1,681	0,205	0,055
rh_middletemporal	4,591	<b>0,041*</b>	0,137	0,336	0,566	0,011	1,038	0,317	0,035	0,027	0,870	0,001
rh parahippocampal	0,221	0,642	0,008	0,480	0,494	0,016	0,130	0,721	0,004	2,245	0,145	0,072
rh_paracentral	5,463	<b>0,027*</b>	0,159	2,231	0,146	0,071	0,210	0,650	0,007	0,009	0,927	0,000
rh_parsopercularis	5,532	<b>0,026*</b>	0,160	4,364	<b>0,046*</b>	0,131	1,443	0,239	0,047	2,863	0,101	0,090
rh_parsorbitalis	3,187	0,085	0,099	0,245	0,624	0,008	0,151	0,700	0,005	0,959	0,335	0,032
rh_parstriangularis	12,216	<b>0,002*</b>	0,296	2,551	0,121	0,081	0,956	0,336	0,032	0,152	0,699	0,005

rh_pericalcarine	0,083	0,775	0,003	0,001	0,980	0,000	0,014	0,907	0,000	0,010	0,921	0,000
rh_postcentral	1,859	0,183	0,060	1,044	0,315	0,035	0,152	0,700	0,005	0,201	0,657	0,007
rh_posteriorcingulate	2,256	0,144	0,072	3,745	0,063	0,114	0,837	0,368	0,028	3,468	0,073	0,107
rh_precentral	1,992	0,169	0,064	0,070	0,793	0,002	0,021	0,885	0,001	0,006	0,941	0,000
rh_precuneus	4,578	<b>0,041*</b>	0,136	0,710	0,406	0,024	0,105	0,749	0,004	1,057	0,312	0,035
rh_rostralanteriorcingulate	2,040	0,164	0,066	0,338	0,566	0,012	0,717	0,404	0,024	0,000	0,990	0,000
rh_rostralmiddlefrontal	2,270	0,143	0,073	0,067	0,798	0,002	0,131	0,720	0,005	0,631	0,433	0,021
rh_superiorfrontal	11,138	<b>0,002*</b>	0,277	0,201	0,658	0,007	0,029	0,867	0,001	0,062	0,805	0,002
rh_superiorparietal	1,279	0,267	0,042	0,777	0,385	0,026	0,601	0,445	0,020	1,010	0,323	0,034
rh_superiortemporal	16,904	<b>0,000*</b>	0,368	3,644	0,066	0,112	0,035	0,852	0,001	0,338	0,565	0,012
rh_supramarginal	11,962	<b>0,002*</b>	0,292	0,476	0,496	0,016	0,388	0,538	0,013	0,869	0,359	0,029
rh_frontalpole	2,355	0,136	0,075	0,034	0,855	0,001	0,205	0,654	0,007	0,000	0,998	0,000
rh_temporalpole	0,328	0,571	0,011	3,019	0,093	0,094	8,780	<b>0,006*</b>	0,232	1,983	0,170	0,064
rh_transversetemporal	3,035	0,092	0,095	1,868	0,182	0,061	0,421	0,522	0,014	0,003	0,956	0,000
rh_insula	0,597	0,446	0,020	0,742	0,396	0,025	1,440	0,240	0,047	0,267	0,609	0,009

Sig.= significant=\*p<0,05; lh:sol hemisfer; rh:sağ hemisfer

Tablo 4.3.'te yaş değişkeni kontrol altına alınarak grup (hasta ve kontrol), cinsiyet ve grup\*cinsiyet etkileşimlerinin ele alındığı MANOVA analizi sonucu elde edilen değerler gösterilmektedir. Tabloda yer alan F değeri, gruplar arası farklılığın olduğunu ifade etmektedir. “Sig.” ifadesi significant kelimesinin kısaltması olup istatistiksel olarak anlamlılık düzeyini göstermektedir  $p < 0,05$ . “KEK” ifadesi “partial eta squared” kelimesinin türkçesi Kısmi Eta Kare kelimelerinin kısaltması olup ilgili bağımsız değişkeni bağımlı değişkeni açıklama oranını ifade etmektedir. Bu veriler ışığında sol hemisferde caudal anterior cingulate, caudal middle frontal, lateral orbito frontal, middle temporal, rostral anterior cingulate, rostral middle frontal, supramarginal, frontal pole ve insula olmak üzere 9 beyin bölgesi için hacim üzerine yaşın etkisi bulunmaktadır. Sağ hemisferde ise bankssts, inferior parietal, lateral orbito frontal, medial orbito frontal, middle temporal, paracentral, pars opercularis, pars triangularis, precuneus, superior frontal, superior temporal ve supramarginal olmak üzere 12 beyin bölgesi için hacim üzerine yaşın etkisi bulunmaktadır. Yaş ortak değişken (covariate) olarak değerlendirilerek grup ve cinsiyet parametreleri ana etki; grup\*cinsiyet parametresi ise etkileşim etkisi olarak ele alındı. Buna göre sağ hemisfer pars opercularis hacmi hasta ve kontrol grubuna göre farklılık göstermektedir. Sağ hemisfer medial orbito frontal ve sağ hemisferde temporal pole hacimleri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Sol hemisferde caudal middle frontal hacmi grup ve cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermese de grup\*cinsiyet etkileşimine göre anlamlı farklılık göstermektedir. Belirlenmiş beyin bölgeleri hacmi için elde edilen tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.4.'te verilmektedir.

Tablo 4.4. Belirlenmiş beyin bölgelerinin cinsiyet ve grup değişkenine bağlı olarak elde edilen tanımlayıcı istatistiksel verileri

BEYİNDE İLGİLENİLEN BÖLGELER (ROI)	Hasta (Ortalama ± ss) (mm <sup>3</sup> )			Kontrol (Ortalama ± ss) (mm <sup>3</sup> )			Total (Ortalama ± ss) (mm <sup>3</sup> )		
	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total
lh_bankssts	2084,6±391,4	2192±373,3	2118,5±378,7	2208,1±265,8	2178,2±369,1	2196,1±298,8	2135,1±344	2185,1±354	2152,8 ± 343
lh_caudal anteriorcingulate	1429,5±387,7	1612,5±397,8	1487,3±389,6	1535,3±494,4	1519,3±395,8	1528,9±442,4	1472,8±426,4	1565,9±381,4	1505,7 ± 407,7
lh_caudal middle frontal	<b>5718,5±741,0</b>	<b>5078,5±441,2</b>	5516,4±716,6	<b>5181,7±572,8</b>	<b>6009±1106,1</b>	5512,6±894,7	5498,9±715,4	5543,8±938,5	5514,7 ± 787,2
lh_cuneus	2715,7±461,6	2385,2±137,1	2611,3±414,9	2342,6±242,1	2416,3±382,2	2372,1±295	2563±423,5	2400,8±274,2	2505,8 ± 381,3
lh_entorhinal	1970,5±633,8	2203,7±560	2044,1±606,1	1953±202,7	2243,4 ±448,1	2069,2±341,9	1963,3±495,3	2223,6±484	2055,2 ± 500,1
lh_fusiform	8622,4±1035,4	8643,7±1093,5	8629,1±1023,2	8640,3±684,8	8895,5±1532,8	8742,4±1574,1	8629,7±1301,5	8769,6 ±1276,3	8679,1 ± 1275
lh_inferior parietal	10533,3±1216,7	11009,7±1748,6	10683,7±1374,1	10794±784,7	10885,7±1425,8	10830,7±1596,3	10640±1441	10947,7±1522,5	10748,6±1454,8
lh_inferior temporal	10296,5±1294,5	11071±1658,5	10541,1±1420,6	10449,2±99,4	10962,2±2089	10654,4±1380,5	10359±1072,3	11016,6±1799,2	10591,1±1382,9
lh_isthmus cingulate	2210,7±214,3	2193,8±333,7	2205,4±248,2	2205±382,6	2392,7±338,5	2280,1±365,6	2208,4±286,4	2293,3±336,9	2238,3±302,9
lh_lateral occipital	10869,9±1056,6	10832,7±1928,7	10858,2±1333,4	10469,9±1341,8	11651±2394,4	10942,3±1853,4	10706,3±1168	11241,8±2116,5	10895,3±1558,5
lh_lateral orbito frontal	6761,5±680,3	7103,5±418,8	6869,5±619,6	7155,3±658,5	7109,3±1089,4	7136,9±819,8	6922,6±684,7	7106,4±786,9	6987,5±716
lh_lingual	5856,7±1019	5639,5±825,6	5788,1±944,6	4950,8±782,7	5466,5±291,1	5157,1±669,8	5486,1±1017,1	5553±597,1	5509,7±882,2
lh_medial orbito frontal	4774,1±554,2	4782,2±595,3	4776,6±550,7	4801,4±498,5	4892,2±699,6	4837,7±564,7	4785,3±520	4837,2±622	4803,6±549,2
lh_middle temporal	10010±882,6	9763,5±1534	9932,2±1089,4	9960,7±619	10192±2223,4	10053,2±1413,6	9989,8±769,2	9977,8±1834,9	9985,6±1224,3
lh parahippocampal	1938±202,5	1928±240,3	1934,8±208,3	1925±244,2	1977±254,5	1945,8±240,6	1932,7±214,9	1952,5±237,3	1939,7±219,7

lh_paracentral	3137,3±349,7	3071,2±387,4	3116,4±352,5	3300,4±535,2	3175±629,5	3250,3±556,1	3204±431	3123,1±501,3	3175,5±451,1
lh_pars opercularis	4014,4±457,7	4058,2±992,8	4028,2±643,4	4008,8±710,2	4332,7±621,1	4138,3±673	4012,1±558,5	4195,4±802,4	4076,8±648,9
lh_pars orbitalis	2189,5±306,7	2289,3±367,2	2221±320,1	2277,3±325,8	2132,5±193,4	2219,4±281,8	2225,4±310,1	2210,9±291,5	2220,3±299,3
lh_pars triangularis	3050,5±255,1	3129,8±775,6	3075,6±460,4	3218,2± 665,7	3374,7±634	3280,8±634,8	3119,1±461,6	3252,3±687,4	3166,1±545,2
lh_pericalcarine	1686,3±360,4	1568,7±231,1	1649,2±323,4	1528,1±302	1501,2±381,8	1517,3±323	1621,6±339,6	1534,9±302,9	1591±325,2
lh_post central	8441,5±879,4	8629,8±521,2	8500,9±774,1	8572,3±1001,7	8444±921,7	8521±938,6	8495±910,2	8536,9±720,4	8509,8±837,1
lh_posterior cingulate	2615,9±333,4	2803,8±659,6	2675,3±450,6	2745,9±610,8	3209,3±848,9	2931,3±725,1	2669,1±458,2	3006,6±755,1	2788,2±592
lh_precentral	12256,5±1251,2	12160,7±1077,7	12226,3±1169,8	12781±616,7	12209±1842	12552,2±1670,2	12471,1±1400	12184,8±1439	12370,1±1398,9
lh_precuneus	8263,9±820,3	8069±806,9	8202,4±798,8	8531±877,2	8546,5±1408,1	8537,2±1071,4	8373,2±834,1	8307,8±1122,2	8350,1±929,2
lh_rostral anteriorcingulate	2183,8±493,1	2402,5±359,5	2252,8±457,1	2292,7±511,4	2330,7±442,8	2307,9±468,9	2228,3±491,5	2366,6 ± 386,4	2277,1±456,1
lh_rostral middle frontal	13085±2107,4	13040,7±1594,4	13071±1915	13069,7±1390,9	13410±2072,7	13205,8±1633,9	13078,7±1809,7	13225,3±1773,6	13130,5±1771,3
lh_superior frontal	20606,7±1878,6	19328,8±1630,1	20203,2±1861	20734,8±2132,5	20493,3±2868,7	20638,2±2356,4	20659,1±1937,3	19911,1±2306,1	20395,1±2071,9
lh_superior parietal	10949,8±1237,1	11647,7±715,9	11170,2±1128,6	12263,6±1663,7	11733±943,7	12051,3±1404,3	11487,2±1538,2	11690,3±799,9	11558,9±1314,8
lh_superior temporal	10605,4±977,9	11441,7±628,3	10869,5±952,2	11035,8±1096,7	11191,5±1262,3	11098,1±1123,6	10781,5±1025,4	11316,6±959,6	10970,3±1021,5
lh_supramarginal	9248,7±795,8	10110,8±1154,3	9520,9±980,7	10887,8±2033,2	10202,8±2086,1	10613,8±2009,3	9919,2±1617,7	10156,8±1608,1	10003,1±1594
lh_frontal pole	875,5±142,2	950,5±219,3	899,2±167,7	860,8±113,9	884,3±172,1	870,2±134,7	869,5±28,7	917,4±191,1	886,4±152,5
lh_temporal pole	2122,8±310	2127,7±222,4	2124,3±279	2086±184,8	2340,5±190,6	2187,8±221,7	2107,7±261,3	2234,1±226,6	2152,3±253,6
lh_transverse temporal	905,8±133,9	1002,5±288,4	936,4±192,8	996,3±155,7	856,8±144,4	940,5±162,2	942,9±146,8	929,7±230,4	938,2±177,3
lh_insula	6037,6±528	6304,8±656,2	6122±567,2	6461,3±833,2	6768,3±1233,2	6584,1±981,8	6211±685	6536,6±972,4	6325,9±799,2

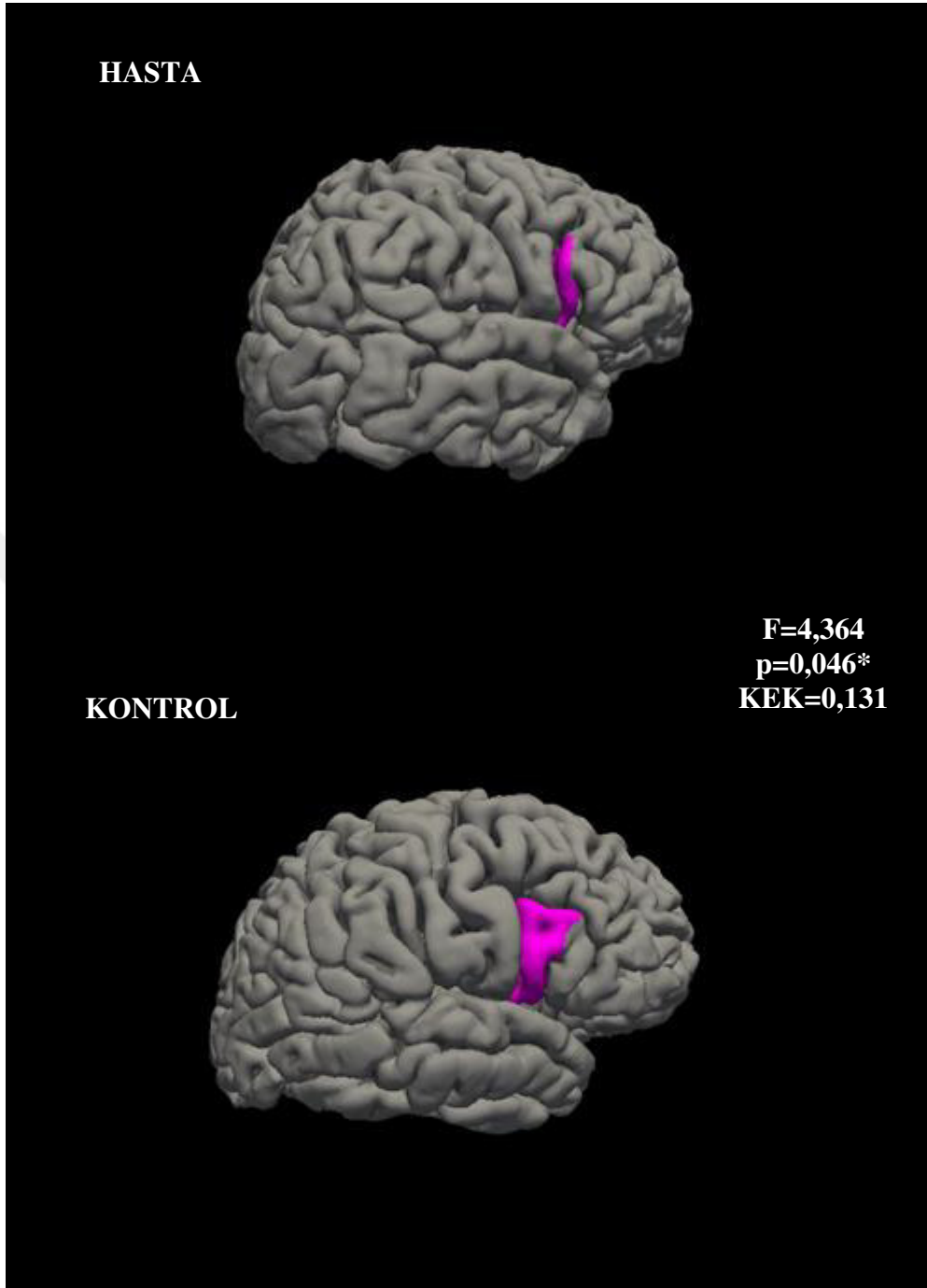
rh_bankssts	1980,2±308,4	1917,2±203,7	1960,3±275,4	1941,9±81,8	2030±309	1977,1 ± 199,8	1964,5±239,3	1973,6±256,4	1967,7±241,6
rh_caudal anteriorcingulate	1964,3±357,2	1788,7±231,7	1908,8±327,1	1753,4±189,9	1944,7±292,9	1829,9 ± 246,3	1878±312,9	1866,7±264,6	1874±292,7
rh_caudal middle frontal	5250,6±864,7	5491,2±755,1	5326,6±818,6	5280,6±730,4	5475,7±1333,6	5358,6 ± 974,6	5262,9±794,2	5483,4±1033,3	5340,7±876,7
rh_cuneus	2723,2±366,6	2791,3±316,1	2744,7±344,1	2645±356,1	2646,5±351,8	2645,6 ± 341,6	2691,2±355,9	2718,9±327,7	2701±341,4
rh_entorhinal	2016,6±431,4	2228,8±268,4	2083,6±392,9	1887,4±293	2121,2±329,3	1980,9 ± 319,1	1963,8±378,5	2175±291,9	2038,3±360,7
rh_fusiform	8537,2±1125,9	8587,3±654,6	8553±982,2	8904,4±1239,9	9252,8±1794,3	9043,8 ± 1435,1	8687,4±1159,4	8920,1±1333,8	8769,5±1208,8
rh_inferior parietal	13306,6±1606,3	13099,2±1825,4	13241,1±1629,6	13407,7±1294,5	13906,5±2615	13607,2±1861,1	13348±1454,4	13502,8±2191	13402,6±1718,1
rh_inferior temporal	9907,7±1211	10208,2±1598,4	10002,6±1306,9	10020,2±1074,5	10697,7±1684,6	10291,2±1338,4	9953,7±1131,8	10452,9±1586,4	10129,9±1308,7
rh_isthmus cingulate	2098,2±292,7	2190,5±318,7	2127,4±295,4	2125,9±337,7	2289±313	2191,1±327,1	2109,5±304,3	2239,8±305,5	2155,5±306,6
rh_lateral occipital	11144,7±1379,7	11043,2±844,1	11112,6±1212,1	11076,3±1788,3	10416,5±1176	10812,4±1559,9	11116,7±1518,9	10729,8±1029,4	10980,2±1362,6
rh_lateral orbitofrontal	6753,4±629,5	6728±486,1	6745,4±574,4	6563,9±782,1	6815±738,4	6664,3±748,7	6675,9±684,5	6771,5±597,7	6709,6±647,6
rh_lingual	6022,8±744,4	6088,5±870,8	6043,5±762,3	5794±34,8	5809,2±559,7	5800,1±781,8	5929,2±814,1	5948,8±713	5936,1±769
rh_medial orbito frontal	4679,7±274,4	5220,2±569,3	4850,4±454,8	4989,9±515,5	5157±611,7	5056,7±541	<b>4806,6±410,7</b>	<b>5188,6±564,3</b>	4941,4±497,8
rh_middle temporal	10597,4±1098,3	11084±1510,6	10751,1±1221,5	10449,1±1192,5	10889±1868,2	10625,1±1452,2	10536,7±1112	10986,5±1623	10695,5±1308,6
rh parahippocampal	1975,9±238,3	1826,3±245,4	1928,7±244,3	1913,9±172,8	2005,8±191,6	1950,7±179,8	1950,5±211,6	1916,1±229,9	1938,4±215,4
rh_paracentral	3420,8±316,7	3498,8±494,5	3445,4±369	3742,9±648,9	3833,2±862,7	3779±713,1	3552,5±494	3666±692,8	3592,6±564,2
rh_pars opercularis	3215,5±309,4	3098±636,5	<b>3178,4±423,7</b>	3309,8±361,5	3866,5±986,2	<b>3532,5±708,3</b>	3254±326,7	3482,3±887,3	3334,6±585,4
rh_pars orbitalis	2571,8±265,1	2493,7±441,1	2547,1±319,8	2526,7±345,3	2689,2±250,8	2591,7±312,1	2553,3±293,4	2591,4±357	2566,8±312,4
rh_pars triangularis	3393,8±518,4	3462,2±653,9	3415,4±546,8	3641,8±500,6	3919,5±774,3	3752,9±614,2	3495,2±514,4	3690,8±723,9	3564,3±593,3



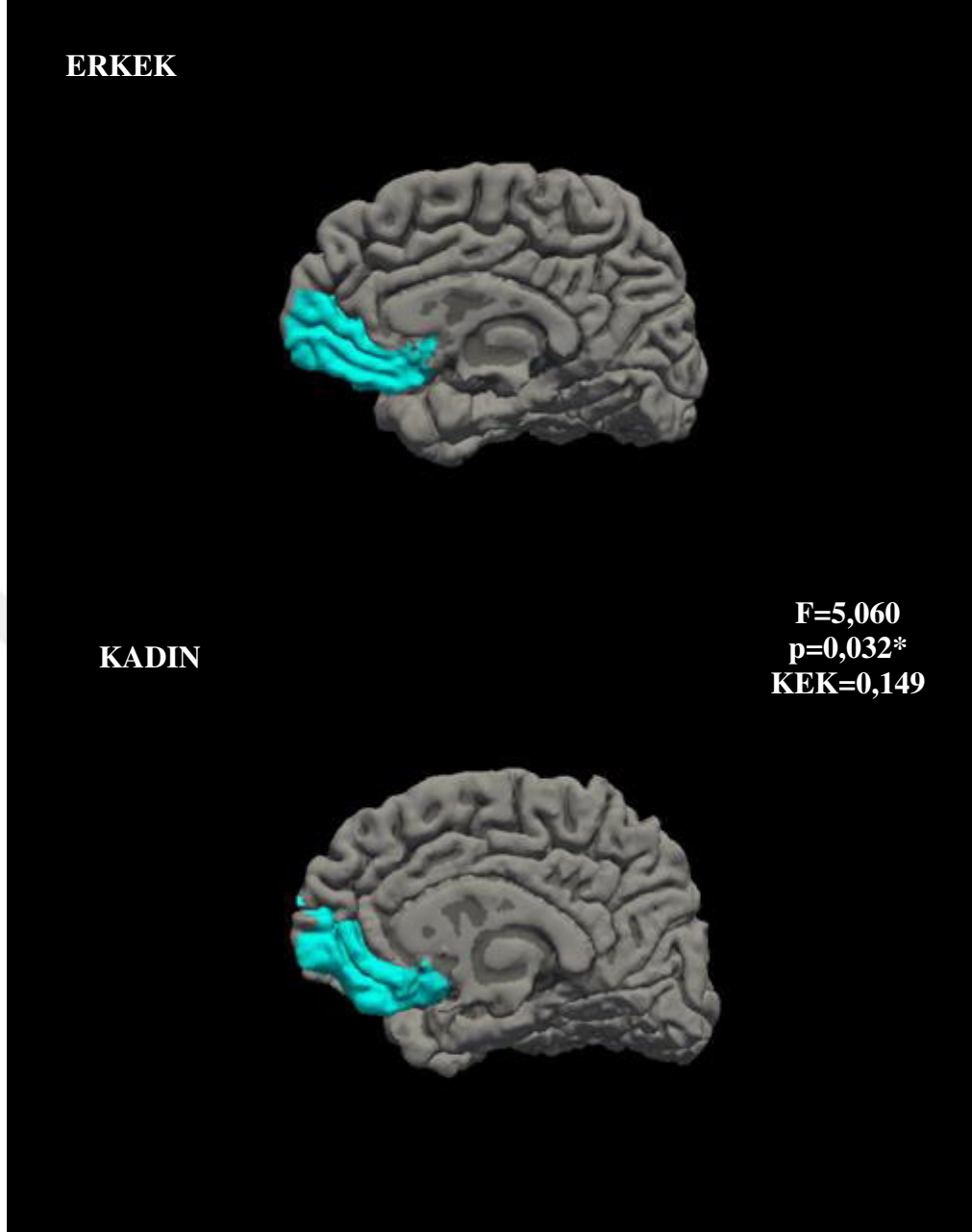
rh_pericalcarine	1830,1±303,3	1806 ± 305,5	1822,5±295,6	1813,4±327,3	1809,7±396,2	1811,9±342,5	1823,3±305,7	1807,8±337,3	1817,8±312,2
rh_postcentral	8029,8±1044,4	8020,5±1204,1	8026,8±1063	8659,7±1501,5	8342,2±534,1	8532,7±1190	8287,5±1258	8181,3±903,8	8250 ±1132,3
rh_posterior cingulate	2893,9±256	2739,5±229,5	2845,2±252,5	2915,7±342,4	3339±812,4	3085±590,6	2902,8±286,8	3039,3±649,6	2951±444,3
rh_precentral	12048,1±957,2	12125,7±1215,8	12072,6±1011,3	12276,7±1911,5	12354,7±2387,6	12307,9±2031,1	12141,6±1388,8	12240,2±1810,3	12176,4±1523,8
rh_precuneus	8364,1±591,2	8541,3±930,5	8420,1±693,3	8968,7±1241,8	8584,7±820	8815,1±1076,7	8611,4±937,9	8563±836,5	8594,3±890,9
rh_rostral anteriorcingulate	1710,8±335,5	1800,2±265,1	1739±310,4	1647±335,6	1757,8±400,1	1691,3±353,1	1684,7±329	1779±324,4	1718±325,6
rh_rostral middle frontal	13892,6±1922,1	13135,2±875,8	13653,4±1675,4	13608±1793,6	13914±1697,1	13730,4±1700,3	13776,2±1832,2	13524,6±1350,3	13687,4±1661
rh_superior frontal	19227,8±2042,2	19397,5±2656,6	19281,4±2178,8	19885,1±2587,8	19944,2±3022,9	19908,7±2662,9	19496,7±2245,8	19670,8±2728,2	19558,1±2387
rh_superior parietal	10640±978,1	11541,7±1548,2	10924,7±1220,3	11662±1570,2	11568,5±2055,8	11624,6±1709	11058,1±1323	11555,1±1735,2	11233,5±1475
rh_superior temporal	9782,5±780,3	9915,7±408,6	9824,6±675,5	10463,9±1109,3	10413±970,9	10443,5±1020	10061,3±66,6	10164,3±756,2	10097,6±887,5
rh_supramarginal	8255,9±1213,6	8723,8±518,4	8403,7±1051,9	8873,4±1177	8822,3±1240,3	8853±1158,4	8508,5±1210,8	8773,1±907,8	8601,9±1106,4
rh_frontal pole	1013,3±142,2	1030,7±73,5	1018,8±122,7	1025,4±127,2	1051±181,7	1035,7±145,6	1018,3±133,3	1040,8±132,6	1026,2±131,5
rh_temporal pole	2128,5±155,9	2226,5±260,8	2159,4±193,1	2151,8±111,6	2435,8±203,1	2265,4±206,4	<b>2138±137</b>	<b>2331,2±248,3</b>	2206,2±203,1
rh_transverse temporal	725,7±117,9	756,2±152,3	735,3±126,2	802,2±147,3	836,5±188,4	815,9±159,3	757±133	796,3±168,6	770,9±145,3
rh_insula	5985,1±679,8	6443,8±541,6	6129,9±661,5	6374,1±677,9	6571,3±1132,2	6453±854,7	6144,2±691	6507,6±848,8	6272,5±758,3

Tablo 4.4.'te belirlenmiş beyin bölgeleri için cinsiyet ve grup değişkenine bağlı olarak elde edilen hacimlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri gösterilmektedir. Değerler “ortalama değer ± standart sapma” olarak ifade edilmiş olup, koyu olarak işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Hasta ve kontrol arasında anlamlı farklılık gözlenen sağ hemisfer parsopercularis hacmi için hasta grubunda 3178,4±423,7, kontrol grubunda ise 3532,5±708,3 olarak elde edilmiştir (p=0,046\*). Hasta gruplarında sağ hemisfer pars opercularis hacmi kontrol grubuna göre azalmıştır. Cinsiyete göre anlamlı farklılık sağ hemisfer medial orbito frontal hacminde (p=0,032\*) ve sağ hemisferde temporal pole hacminde (p=0,006\*) gözlenmiştir. Erkek ve kadın gruplarına göre bakıldığında sağ hemisfer medial orbito frontal hacmi (kadınlar için 4806,6±410,7 ve erkekler için 5188,6±564,3) ve sağ hemisfer temporal pole hacmi (kadınlar için 2138±137 ve erkekler için 2331,2±248,3) erkek hastalarda artış gözlenmiştir. Sol hemisfer caudal middle frontal hacmi hem hasta ve kontrol grubunda hemde kadın ve erkekler arasında değişiklik göstermemiştir. Cinsiyet ve grup etkileşiminde tanımlayıcı istatistikler sol hemisfer caudal middle frontal hacmi hasta kadınlar için 5718,5±741,0, hasta erkekler için 5078,5±441,2, kontrol grubu kadınlar için 5181,7±572,8 ve kontrol grubu erkekler için 6009±1106,1 olarak elde edilmiştir (p=0,007\*).

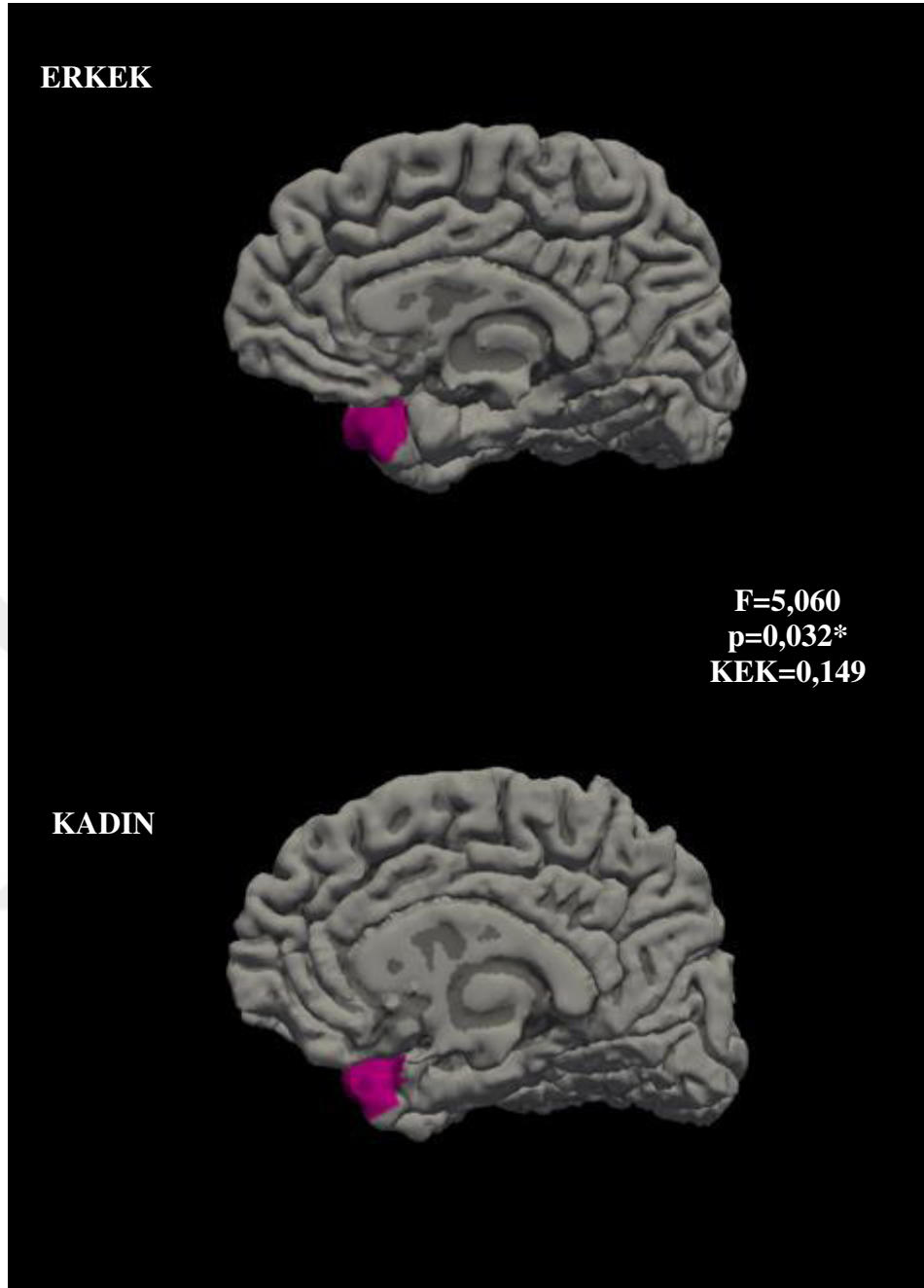
MANOVA analizi sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenen sağ pars opercularis hacmi, cinsiyete göre anlamlı farklılık gözlenen sağ hemisfer medial orbito frontal hacmi ve sağ hemisfer temporal pole hacmi için Freesurfer programı ile elde edilmiş 3 boyutlu gösterim Şekil 4.7.- 4,9.' da sırasıyla verilmektedir. Ayrıca Şekil 4.10.'da grup\*cinsiyet etkileşimi temel alındığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan sol hemisfer caudal middle frontal hacmi için Freesurfer programı ile elde edilmiş 3 boyutlu gösterimi verilmektedir. Şekil 4.7.- 4,10.' da verilen 3 boyutlu görsellerde karşılaştırılacak grupların ortalama değerlerine en yakın hasta görüntüleri kullanılmıştır.



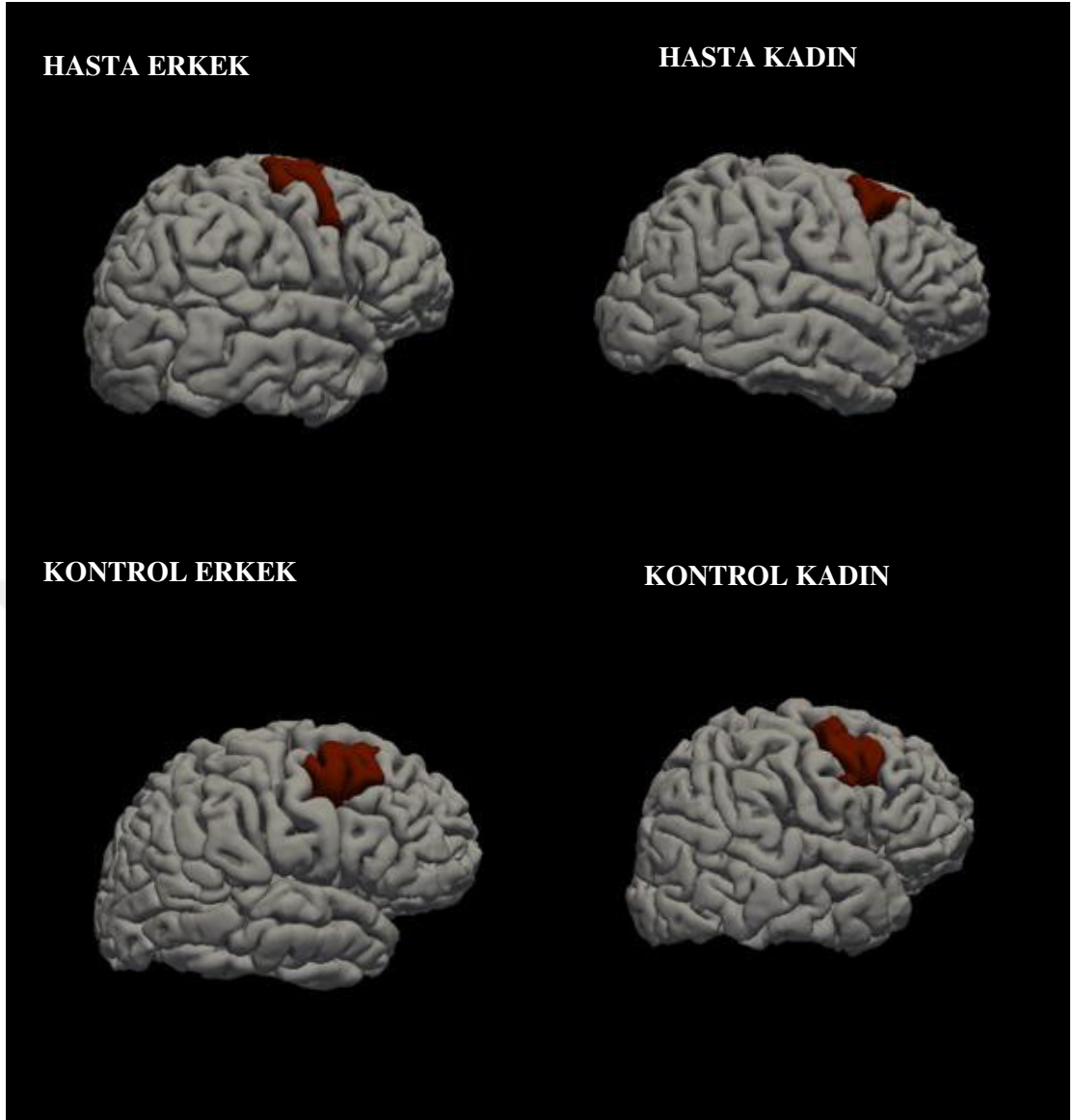
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubu için sağ hemisfer pars opercularis hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta grubu için  $3178,4 \pm 423,7 \text{ mm}^3$ , kontrol grubu için  $3532,5 \pm 708,3 \text{ mm}^3$ )



Şekil 4.8. Erkek ve kadın grupları için sağ hemisfer medial orbito frontal hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri erkek grubu için  $5188,6 \pm 564,3 \text{ mm}^3$ , kadın grubu için  $4806,6 \pm 410,7 \text{ mm}^3$ )



Şekil 4.9. Erkek ve kadın grupları için sağ hemisfer temporal pole hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri erkek grubu için  $2331,2 \pm 248,3 \text{ mm}^3$ , kadın grubu için  $2138 \pm 137 \text{ mm}^3$ )



Şekil 4.10. Grup (erkek ve kadın) ve cinsiyet (erkek ve kadın) değişkenleri için sağ hemisfer caudal middle frontal hacmi (Ortalama  $\pm$  ss değerleri hasta kadın grubu için  $5718,5 \pm 741,0$  mm<sup>3</sup>, hasta erkek grubu için  $5078,5 \pm 441,2$  mm<sup>3</sup>, kontrol kadın grubu için  $5181,7 \pm 572,8$  mm<sup>3</sup>, kontrol erkek grubu için  $6009 \pm 1106,1$  mm<sup>3</sup>)

#### **4.2. İlgilenilen Beyin Bölgelerinin Hacmi İle Fosfor, Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D3 Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Bulgular**

Bağımsız örnekler t testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren normalize edilmiş beyin bölgeleri (lh\_lingual, lh\_insula, rh\_paracentral, rh\_pars triangularis, rh\_posterior cingulate ve rh\_transverse temporal) hacimlerinin

fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 değerleri ile nedenselliği araştırıldı. Hastalık değişkenine ve fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 düzeylerine dayalı olarak belirlenmiş beyin bölgelerinin hacimsel değişimini tahmin etmek için çoklu lineer regresyon modeli oluşturuldu. Yapılan analiz sonucunda lh\_lingual (p=0,292), lh\_insula(p=0,256), rh\_paracentral (p=0,054), rh\_pars triangularis (p=0,824), rh\_posterior cingulate (p=0,450) ve rh\_transverse temporal (p=0,320) için elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p>0,05). Yani bağımsız değişkenlerin hacimsel değişim üzerine etkisinin olabileceği bir lineer regresyon modeli kurulamadı. Bu nedenle, hasta ve kontrol grubuna bağlı olarak ilgilenilen beyin bölgelerindeki hacimsel değişikliklerin fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 değerleri ile ilişkisini ortaya koyabilmek adına normalize edilmemiş (cinsiyet ve yaş faktörü gözetilen) veriler kullanıldı.

Normalize edilmemiş veriler kullanılarak yapılan MANOVA analizi sonucu istatistik açıdan farklılık gösteren (Tablo 4.3.'te verilen) beyin bölgesi hacimlerinin laboratuvar verileri ile aralarında ilişkinin incelenmesi için lineer regresyon modeli kurulmuştur. Modelde hasta ve kontrol grubundaki her bir bireyin kendi laboratuvar verileri kullanıldı. Yapılan lineer regresyon analizi sonucunda sol hemisferde lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisferde ise superio rtemporal ve supramarginal hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,005). MANOVA analizi sonucu anlamlı farklılık bulunan diğer beyin bölgeleri için lineer regresyon modeline uygunluk tespit edilmemiştir (p>0,005). Lineer regresyon analizi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan bölgeler için elde edilen sonuçlar Tablo 4.5.-4,8.' te verilmektedir. Lineer regresyon modeli kurulurken gruplar bağımsız değişkeni için kontrol grubu (kontrol=0, hasta=1), cinsiyet bağımsız değişkeni için ise kadın grubu (kadın=0, erkek=1) referans değer olarak alınmıştır. Bu tablolarda ortak olarak verilen değerlerin ne anlama geldiğini kısaca ifade edelim:

- $\beta^1$  (%95 CI) değeri; %95 güven aralığı içerisinde tüm diğer tahmin değerlerinin etkisi sabit tutulduğunda her tahmin değişkeninin bağımlı değişkeni ne derece etkilediğini gösterir. Parantez içerisinde bu etkinin en st ve en alt sınırı ifade edilmektedir.
- $\beta^2$  değeri; her bir bağımsız değişkenin modeli tanımlamadaki katkısını ortaya koyar.

- t ve p değerleri; tüm analizlerde olduğu gibi sırasıyla test istatistiği ve anlamlılık düzeyini yansıtır.
- Zero, Partial ve Part değerleri; modelin korelasyonu ile ilişkili değerlerdir. Zero değeri basit korelasyonu ifade eder, verilerin normal dağılıma sahip olması durumunda Pearson, normal dağılım olmadığı durumda ise Spearman Rank korelasyon değerini yansıtır. Partial değeri kısmi korelasyon değeri olup diğer bağımsız değişkenlerin etkisi olmaksızın değişkenin modeldeki etkisini ortaya koyar.
- VIF değeri; Varyans Enflasyon Faktörü olup 10'un altında olması beklenir. Tahmin değişkenleri arasında birbirleri ile ilişkili değer olup olmadığını anlamamızı sağlar.
- Durbin-Watson değeri; tahmin olmuş olduğunuz değerler ile gerçek değerler arasındaki farkları ortaya koyar. Bu farkların birbirleri ile otokorelasyon olup olmadığını inceler.

Tablo 4.5. Sol hemisfer lateral orbito frontal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları

	$\beta^1$ (%95 CI)	SE	$\beta^2$	t	p	Zero	Partial	Part	VIF
(Sabit)	8625,9 (2122,3 - 15129,5)	2043,576		4,221	<b>0,024</b>				
Gruplar	-1385,1 (-2567,0 - -203,3)	371,358	-0,507	-3,730	<b>0,034</b>	-0,423	-0,907	-0,349	2,105
Cinsiyet	2383,3 (1373,2 - 3393,4)	317,402	1,458	7,509	0,005	0,030	0,974	0,703	4,305
Yaş	-66,3 (-103,7 - -28,9)	11,753	-0,867	-5,645	<b>0,011</b>	-0,547	-0,956	-0,528	2,695
Kalsiyum	527,8 (-41,2 - 1096,9)	178,815	0,307	2,952	0,060	0,244	0,862	0,276	1,233
Fosfor	-1545,5 (-2580,4 - -510,5)	325,197	-0,913	-4,752	<b>0,018</b>	-0,212	-0,940	-0,445	4,211
Vitamin D3	74,1 (28,9 - 119,3)	14,212	0,726	5,215	<b>0,014</b>	-0,040	0,949	0,488	2,211
Parathormon	-1 (-11,9 - 10)	3,437	-0,056	-0,282	0,796	-0,031	-0,161	-0,026	4,544

F(7,3)=15,786; p=0,022; R<sup>2</sup>=0,912; SE of Estimate=244,06; <sup>1</sup>: Standartlaştırılmamış Katsayı; <sup>2</sup>: Standartlaştırılmış Katsayı; Durbin-Watson= 2,096.

Tablo 4.5.'te sol hemisfer lateral orbito frontal hacmi için kurulmuş lineer regresyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Koyu olarak ifade edilen p değerleri istatistiksel açıdan anlamlılığı ve bu değişkenlerin modele ekleneceğini ifade eder.  $\beta^1$  değeri tabloda standartlaştırılmamış katsayı olarak ifade edilir ve değişkenlerin kendi ölçü biriminde modele katkısını ifade eder. Yani, bağımsız değişken olan yaş parametresi yıl olarak fosfor parametresi ise mg/gün olarak modele dahil edildiğini gösterir.  $\beta^2$  değeri ise tabloda standartlaştırılmış katsayı olarak ifade edilir ve değişkenlerin ölçü birimlerinin ne olduğunu gözetmeksizin modeldeki etkisini ifade etmekte kullanılır.



Gruplar değişkeni için kontrol grubu referans değer olarak alındığından hastalık değişkeninin 1 birim değişikliği sol hemisfer lateral orbito frontal hacmin ortalama değerinde 1385,1 değerinde azalma gösterecektir. Bu azalış miktarının minimum değeri 2567,0 maksimum değeri ise 3393,4 olarak bulunmuştur. Yaşın 1 birim artışı sol hemisfer lateral orbito frontal hacminde 66,3 değerinde azalmaya sebep olur. Fosfor değerindeki 1 birim artış sol hemisfer lateral orbito frontal hacminde 1545,5 değerinde azalışa sebep olur. Vitamin D3 parametresinin 1 birim artışı sol hemisfer lateral orbito frontal hacminde 74,1 değerinde artışa sebep olur. Kalsiyum ve parathormon değeri ve cinsiyet farklılığının model üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmektedir. Kurulan lineer regresyon analizi anlamlı (p=0,022) bulunup, bu değişkenlerin ilgilenilen hacime etkisini açıklamada % 91 oranında başarılı olduğu tespit edilmiştir (R<sup>2</sup>=0,912). Bu şekilde yorumlanan değerler için kurulan lineer regresyon modeli aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

*lh lateral orbito frontal hacmi*

$$= \text{Sabit} + (-1385,1) * \text{Hasta} + (-66,3) * \text{Yaş} + (-1545,5) * \text{Fosfor} + (74,1) * \text{VitaminD3}$$

Tablo 4.6.Sol hemisfer rostral anterior cingulate hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları

	$\beta^1$ (%95 CI)	SE	$\beta^2$	t	p	Zero	Partial	Part	VIF
(Sabit)	4520,5 (2355,8 - 6685,2)	680,210		6,646	<b>0,007</b>				
Gruplar	-410,7 (-804,1 - -17,3)	123,607	-0,203	-3,323	<b>0,045</b>	-0,523	-0,887	-0,140	2,105
Cinsiyet	877,0 (540,8 - 1213,2)	105,648	0,727	8,301	<b>0,004</b>	0,015	0,979	0,350	4,305
Yaş	-51,4 (-63,8 - -38,9)	3,912	-0,910	-13,137	<b>0,001</b>	-0,830	-0,991	-0,554	2,695
Kalsiyum	268,9 (79,5 - 458,4)	59,519	0,212	4,519	<b>0,020</b>	0,057	0,934	0,191	1,233
Fosfor	-642,4 (-986,9 - -298)	108,243	-0,514	-5,935	<b>0,010</b>	-0,134	-0,960	-0,250	4,211
Vitamin D3	-5 (-20 - 10,1)	4,730	-0,066	-1,052	<b>0,370</b>	-0,536	-0,519	-0,044	2,211
Parathormon	-0,3 (-4 - 3,3)	1,144	-0,026	-0,288	0,792	-0,216	-0,164	-0,012	4,544

F(7,3)=;79,823 p=0,002; R<sup>2</sup>=0,982; SE of Estimate=81,236; <sup>1</sup>: Standartlaştırılmamış Katsayı; <sup>2</sup>: Standartlaştırılmış Katsayı; Durbin-Watson= 2,221

Tablo 4.6.'da sol hemisfer rostral anterior cingulate hacmi için kurulan anlamlı bir lineer regresyon analizi sonuçları gösterilmektedir (p=0,002). Grup, cinsiyet, yaş, kalsiyum, fosfor ve vitamin D3 değişkenleri ilgilenilen bölgenin hacmi üzerinde anlamlı etkiye sahiptir. Kalsiyum değerinin yüksek olması ( $\beta^2=0,212$ ) ve cinsiyet

olarak erkek olması ( $\beta^2=0,727$ ) ve sol hemisfer rostral anterior cingulate hacminde artışa sebep olmaktadır. Hasta olan bireylerde ( $\beta^2=-0,203$ ) ilgili hacimde azalma gözlemlenmektedir. Sol hemisfer rostral anterior cingulate hacmi üzerine parathormon değişkeninin anlamlı etkiye sahip olmadığı görülmektedir. İlgilenilen hacim üzerine anlamlı etkiye sahip değişkenlerin etkisini açıklamak için kurulan lineer regreyon modeli % 98 oranında başarılı olduğu tespit edilmiştir ( $R^2=0,982$ ). Kurulan lineer regresyon modeli aşağıda ifade edildiği gibidir;

$$lh \text{ rostral anterior cingulate hacmi} \\ = \text{Sabit} + (-410,7) * \text{Hasta} + (877,0)\text{Erkek} + (-51,4) * \text{Yaş} \\ + (268,9)\text{Kalsiyum} + (-642,4) * \text{Fosfor} + (-5)\text{VitaminD3}$$

Tablo 4.7.Sağ hemisfer superior temporal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları

	$\beta^1$ (%95 CI)	SE	$\beta^2$	t	p	Zero	Partial	Part	VIF
(Sabit)	5743,4 (2617,8 - 8869)	982,140		5,848	<b>0,010</b>				
Gruplar	-1844,5 (-2412,5 - -1276,5)	178,474	-0,536	-10,335	<b>0,002</b>	-0,830	-0,986	-0,369	2,105
Cinsiyet	353,2 (-132,3 - 838,7)	152,543	0,172	2,315	0,104	-0,152	0,801	0,083	4,305
Yaş	-62,0 (-80 - -44)	5,648	-0,644	-10,973	<b>0,002</b>	-0,824	-0,988	-0,392	2,695
Kalsiyum	734,7 (461,2 - 1008,1)	85,938	0,339	8,549	<b>0,003</b>	0,021	0,980	0,305	1,233
Fosfor	442,1 (-55,3 - 939,5)	156,289	0,207	2,829	0,066	0,216	0,853	0,101	4,211
Vitamin D3	24,2 (2,5 - 45,9)	6,830	0,188	3,543	<b>0,038</b>	-0,175	0,898	0,127	2,211
Parathormon	-1,6 (-6,9 - 3,6)	1,652	-0,075	-0,986	0,397	-0,377	-0,495	-0,035	4,544

$F(7,3)=111,491$ ;  $p=0,001$ ;  $R^2=0,987$ ;  $SE_{\text{of Estimate}}=117,295$ ; <sup>1</sup>: Standartlaştırılmamış Katsayı; <sup>2</sup>: Standartlaştırılmış Katsayı; Durbin-Watson=2,056

Tablo 4.7.'de sağ hemisfer superior temporal hacminin değişkenler ile ilişkisinin ortaya konduğu lineer regresyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Bu değişkenlerin tümünün dahil edildiği lineer regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p=0,001$ ). Kurulan lineer regresyon modeli superiortemporal hacmine etki eden parametreleri açıklamada %98 oranında başarılıdır ( $R^2=0,987$ ). Superior temporal hacmi cinsiyet , fosfor ve parathormon değişkenlerinden etkilenmemektedir. Hastalık ve yaş parametreleri hacim üzerinde azaltıcı etkiye sahip iken kalsiyum ve vitamin D3 düzeylerindeki artış ilgilenilen hacmin artmasına sebep olacak etkiye sahiptir. sağ hemisfer superior temporal hacmi için kurulan lineer regresyon modeli aşağıda ifade edildiği gibidir;

$$rh \text{ superior temporal hacmi} \\ = \text{Sabit} + (-1844,5) * \text{Hasta} + (-62,0) * \text{Yaş} + (734,7)\text{Kalsiyum} \\ + (24,2)\text{VitaminD3}$$

Tablo 4.8. Sağ hemisfer supramarginal hacmi ile ilişkili parametrelerin modellendiği lineer regresyon analizi sonuçları

	$\beta^1$ (%95 CI)	SE	$\beta^2$	t	p	Zero	Partial	Part	VIF
(Sabit)	9022,9 (-6321,3 - 24367)	4821,486		1,871	<b>0,158</b>				
Gruplar	-3188,9 (-5977,2 - -400,6)	876,159	-0,646	-3,640	<b>0,036</b>	-0,592	-0,903	-0,445	2,105
Cinsiyet	3602 (1218,8 - 5985,2)	748,857	1,221	4,810	<b>0,017</b>	0,002	0,941	0,589	4,305
Yaş	-108,1 (-196,3 - -19,8)	27,729	-0,783	-3,897	<b>0,030</b>	-0,642	-0,914	-0,477	2,695
Kalsiyum	1063,4 (-279,2 - 2406)	421,886	0,342	2,521	0,086	0,197	0,824	0,308	1,233
Fosfor	-1966 (-4407,7 - 475,7)	767,249	-0,644	-2,562	0,083	-0,118	-0,828	-0,314	4,211
Vitamin D3	97,1 (-9,6 - 203,8)	33,530	0,527	2,897	0,063	-0,134	0,858	0,355	2,211
Parathormon	1,4 (-24,4 - 27,2)	8,109	0,046	0,175	0,872	-0,107	0,101	0,021	4,544

F(7,3)=9,11; p=0,048; R<sup>2</sup>=0,85; SE of Estimate=575,819; <sup>1</sup>: Standartlaştırılmamış Katsayı; <sup>2</sup>: Standartlaştırılmış Katsayı; Durbin-Watson= 1,941

Tablo 4.8.'de sağ hemisfer supramarginal hacminin grup, cinsiyet, yaş, fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 değişkenleri ile ilişkisi ortaya konmuştur. Sağ hemisfer supramarginal hacmi bireyin hasta olması durumunda ortalama -3188,9 mm<sup>3</sup> azalmaktası beklenmektedir (p=0,036). Bu hacimsel azalma en fazla -5977,2 en az ise -400,6 mm<sup>3</sup> olacak şekilde bireyler arasında farklılık gösterebilir. Kadın bireylerin ilgili bölge hacmi, erkek bireylerin ilgili bölge hacmine göre ortalama 3602 mm<sup>3</sup> daha küçük olması öngörülmektedir (p=0,017). Yaşlanmaya bağlı olarak bireylerin sağ hemisfer supramarginal hacminde ortalama 108,1 mm<sup>3</sup> değerinde azalma beklenmektedir. Fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 parametreleri sağ hemisfer supramarginal hacmi üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığı için modele dahil edilmemiştir. Sağ hemisfer supramarginal hacmi için tanımlanan lineer regresyon modeli aşağıda ifade edildiği gibidir;

*rh* supramarginal hacmi

$$= \text{Sabit} + (-3188,9) * \text{Hasta} + (3602)\text{Erkek} + (-108,1) * \text{Yaş}$$

Lineer regresyon analizinde anlamlı olan sol hemisfer lateral orbito frontal, sol hemisfer rostral anterior cingulate, sağ hemisfer superior temporal ve sağ hemisfer supramarginal hacmi için her bir bağımsız değişkenin etkisi kurulan model üzerinde ayrı ayrı ifade edilmiştir. Buradaki beyin bölgelerinin hacimleri ile ilişkili bağımsız değişkenlerin ortak olan etkilerini değerlendirecek olursak,

- PHP li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre sol hemisferde lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisferde ise superior temporal ve supramarginal hacimlerinin azaldığı
- Hem PHP li hastalarda hem de sağlıklı bireylerde yaşın artmasıyla ilgili hacimlerin azaldığı
- Bağımsız değişken olan parathormon düzeylerinin ilgili bölgelerin hacimleri üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığı

ifade edilebilir. Ayrıca her bir tablonun altında da verilmiş olan “R<sup>2</sup>” değeri 1’e yakın değerler bulunmuştur. Bu değer regresyon analizinde kurulan modelin bağımlı değişkeni ifade etmedeki doğruluğunu ifade etmektedir ve 1’ e ne kadar yakınsa kurulan model o kadar iyi olduğu belirtilmektedir (Kirkwood & Sterne, 2003). Bu tez çalışmasında R<sup>2</sup> yüksek çıkararak uygulanan modelin başarısını göstermiştir.

Tablo 4.9. Bu çalışmada elde edilen tüm sonuçların özeti

Beyinde İlgilenilen Bölgeler (ROI)			İşlevi	PHP li hastalarda değişiklik	PHP li hastalarda hangi klinik semptomla ilişkili						
Bağımsız Örnekler T testi											
	t	p									
lh_lingual	2,503	<b>0,018</b>	Kelimelerin tanınması, olayların mantıksal sıralanması, nöropsikolojik testlerde daha iyi performans	↑	İlişkilendirilememiştir						
lh_insula	-2,23	<b>0,033</b>	Duyusal, motor, görsel ve bilişsel rol	↓	Susuzluk, idrara çıkma, nöropsikiyatrik şikayetler						
rh_paracentral	-2,322	<b>0,027</b>	Kol, bacak ve gövdenin istemli hareketi, ödül ve tat algısı	↓	İştahsızlık, uyku bozukluğu, depresif özellikler, kaslarda güçsüzlük, yorgunluk						
rh_pars triangularis	-2,119	<b>0,042</b>	Konuşma ve dil üretimi	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler						
rh_posterior cingulate	-2,088	<b>0,045</b>	Yanıt seçimi, mekansal algı, karar verme	↓	Nöropsikiyatrik şikayetleri, konfüzyon						
rh_transverse temporal	-2,069	<b>0,047</b>	İşitsel bilginin işlenmesi	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler						
MANOVA Analizi											
	KEK	p									
rh_pars opercularis	0,131	<b>0,046</b>	İşitsel bilginin işlenmesi	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler, sözel belleğin etkilenmesi						
rh_medial orbito frontal	0,149	<b>0,032</b>	Karar verme, ödül, duygu, tat ve koku alma süreçleri	Erkek ↓	Nöropsikiyatrik şikayetler duygu bozukluğu						
rh_temporal pole	0,232	<b>0,006</b>	Karar verme süreçleri, sosyal işlevler	Erkek ↑	Nöropsikiyatrik şikayetler duygu bozukluğu						
lh_caudal middle frontal	0,224	<b>0,007</b>	Algısal karar verme, üst düzey bilişsel algının işlenmesi		Nöropsikiyatrik şikayetler, kognitif bozukluk						
Lineer Regresyon Analizi											
	R <sup>2</sup>	p	Yaş	Cinsiyet	Fosfor	Kalsiyum	Vitamin D3	Parathormon	GrupEtkisi		
lh_lateral orbito frontal	0,912	<b>0,022</b>	↓	P<0,005	↓	P<0,005	↑	P<0,005	algısal karar verme	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler,
lh_rostralanteriorcingulate	0,982	<b>0,002</b>	↓	↑	↓	↑	↓	P<0,005	bilişsel kontrol ve eylem seçimi süreçlerinde rol alma	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler,
rh_superior temporal	0,987	<b>0,001</b>	↓	P<0,005	P<0,005	↑	↑	P<0,005	işitsel bilginin işlenmesinde, başkalarının zihinsel durumlarını değerlendirmede ipuçların işlenmesinde	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler,
rh_supramarginal	0,85	<b>0,048</b>	↓	↑	P<0,005	P<0,005	P<0,005	P<0,005	dokunsal duyuşsal verilerin yorumlanması, mekansal algı, benmerkezcilik önyargısının baskılanmasında	↓	Nöropsikiyatrik şikayetler, konfüzyon

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PHP li hastaların belirlenmiş beyin bölgelerinde oluşan anatomik değişiklikler ve bu değişikliklerin fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 seviyeleri ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla MR görüntüleri üzerinden yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler ile bazı beyin bölgelerinde hacimsel değişiklikler saptanmıştır.

Yapılan analizler sonucunda oksipital lobda sol lingual hacmin PHP li hastalarda arttığı görülmüştür. Lingual girus oksipital lobda yer almaktadır. Şekli dile benzediği için lingual adını almış olsa da konuşma ile ilgisi bulunmamaktadır. Kelimelerin tanınmasında, olayların mantıksal sıralamasında ve görsel anıların kodlanmasında önemli rol oynayan bir yapıdır (Mechelli, Humphreys, Mayall, Olson, & Price, 2000). Özellikle sol lingual girus ele alındığında insan yüzlerinin görüntülerini hafızada tutma işleminde etkin olduğu görülmüştür (Kiselnikov et al., 2014). Majör depresif bozuklukla lingual hacmin azaldığı ve kullanılan depresyon ilaçları sonrasında arttığı ifade edilmiştir. Bahsedilen çalışmada artan lingual hacim nöropsikolojik testlerde daha iyi performansa atfedilmiştir (Jung et al., 2014). Benzer bir çalışmada artan lingual hacmin daha iyi yaratıcı düşünme performansına işaret ettiği bildirilmiştir (L. Zhang et al., 2016). Bu tez çalışmasında PHP li hastalarda lingual hacmin artmış olması PHP hastalığının klinik bulguları ile örtüşmemektedir. PHP hastalığının belirtileri ele alındığında sol lingual hacimde azalma olması beklenirken artma gözlenmiş olması hipotezimizi desteklememektedir. Aşağıda ifade edilecek olan çalışmanın sınırlılıkları bu durumun nedeni olarak düşünülmektedir.

Sol hemisfer insula hacmi insular korteks içerisinde frontal, temporal ve parietal loblar ile çevrili bir alanda konumlanır. İnsular korteks üzerine yapılan bir meta analizinde orta-arka insulada bulunan duyuşsal bölge, merkezde bulunan koku alma bölgesi, ön ventral insulada sosyo-duyuşsal bölge ve ön-dorsal insulada yer alan bilişsel bölge olmak üzere dört işlevsel bölge varlığı ifade edilmiştir (Kurth, Zilles, Fox, Laird, & Eickhoff, 2010). Nörogörüntüleme çalışmalarında, görsel bilginin işlenmesinin ötesinde susuzluk, kalp atışı ve yemek borusu, mide, mesane veya rektumun distansiyonu farkındalığında artan insular aktivasyon bildirilmiştir (Pugnaghi et al., 2011). Duyuşsal, motor, görsel ve bilişsel rolü göz önüne alındığında insula 'vücutun fizyolojik durumunun hissi' olarak kabul edilmektedir (Craig, 2002). PHP li hastaların % 40 ında gözlenen hiperkalsiüri

sonucunda kişilerin kandaki kalsiyum miktarının azalması için sıklıkla susuzluk ve idrara çıkma belirtileri gözlemlendiği bilinmektedir. Bu belirtiler insular aktivasyonun bildirildiği çalışma ile uyum göstermektedir. Bu tez çalışmasında PHP li hastalarda sol hemisfer insula bölgesinde anatomik olarak hacimsel azalma tespit edilmiştir. Literatürde hacimsel değişikliklerin gözlemlendiği çalışmalar göz önüne alındığında ise akut inme sonrasında ortaya çıkan motor işlev bozukluğu altında yatan beyin hasarının modellenmesinin amaçlandığı çalışmada, sol insular kortekste hasarı olanların, olmayan hastalara kıyasla daha küçük hacme sahip olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda çevresel koşullara karşı bilişsel ve davranışsal tepkilerin düzenlenmesi ve üst düzey zihinsel süreçlerin tanımlanmasında daha kötü performans gözlenmiştir (Varjačić et al., 2018). Ayrıca şizofreni hastalarında insula hacminin hem sağ hemde sol hemisfer için kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmektedir (Makris et al., 2006). İnsula hacmindeki bu azalma çalışmamızda tespit edilen diğer beyin bölgelerindeki hacimsel azalmaya paralel olacak şekilde PHP li hastalardaki nöropsikolojik bulgulara işaret etmektedir.

Bu çalışmada PHP li hastalarda sağ hemisfer parasantral hacminde kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Parasentral lobül hemisferin medyal yüzeyinde, ön kısmı frontal arka kısmı ise parietal olmak üzere her iki lobda yerleşim göstermektedir. Omuriliğe doğrudan bağlantılı sinir hücreleri ile kol, bacak ve gövdenin istemli hareket talimatlarını gerçekleştirir. Bu bölgedeki hasarlar genellikle günlük nesnelere kullanamama, biraz karmaşık hareketler üretmemesi ve kas gruplarında güçsüzlük hissi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağında kötü muamele görmüş yeme bozukluğu olan çocukların sağ parasantral lob ve inferior temporal girusta anlamlı derecede görülen gri madde azalması bu travmaların ödül, tat ve beden imajı algısını etkilediğini göstermektedir (Monteleone et al., 2017). PHP li hastalarda gastrointestinal sistem bulguları değerlendirildiğinde genel belirtiler arasında bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık görülmektedir. Çocukluk çağında kötü muamele görmüş çocuklarda görülen sağ parasantral lobdaki hacim azalması ile seyreden yeme bozukluğu semptomu, PHP li hastalarda sağ parasantral lobdaki hacim azalması ile seyreden iştahsızlık semptomu ile paralellik göstermektedir. Başka bir çalışmada, vardiyalı çalışan hemşirelerde uyku bozukluğu ile ilişkili olarak parasantral hacimde azalma ve depresif semptomların artışı gözlenmiştir (Park, Bang, Ahn, Kim, & Shin, 2020). Parasentral hacmin azaldığı durumları ifade eden çalışmalara bakıldığında hem depresif özelliklerin gözlenmesi hem de kaslardaki

güçsüzlük ve halsizlik bulguları, PHP li hastalarda klinik bulgularda ifade edilen semptomlar ile paralellik göstermektedir.

Pars triangularisi içeren Broca alanı konuşma ve dil üretiminde önemli bir nöroanatomik bölgedir (Foundas, Weisberg, Browning, & Weinberger, 2001) . Otizm spektrumu gözlenen hastalarda pars triangularisin gri madde hacminde azalma gözlenmiştir (Yamasaki et al., 2010). Hem şizofreni hemde psikoz için klinik olarak yüksek riskli hastalar ile yapılan iki ayrı çalışmada da benzer şekilde pars triangularisin gri madde hacminde azalma tespit edilmiştir (Huang et al., 2018; Iwashiro et al., 2012). Yaptığımız çalışmada elde edilen bulgular PHP li hastalarda nöropsikiyatrik bulguları destekler niteliktedir.

Yapılan analizler sonrasında sağ posterior cingulate hacminin PHP li hastalarda azaldığı belirlenmiştir. Posterior singulat, singulat girusun arka kısmında ve parietal lobun medial kısmında yer almaktadır. Sağlık ve hastalıkta önemli bir yeri olmasına rağmen işlevleri bakımından net bir fikir birliği bulunmamaktadır (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008). Posterior singulat kortekste serebral kan akışı ve metabolik hız, beyindeki ortalama % 40 daha yüksektir. Burada beyin diğer bölgeleri ile aynı anda iletişim kurabilen yüksek işlevsel bağlantıya sahip beyin ağları bulunmaktadır (Leech & Sharp, 2014; Whitney & Levi, 2011). Böylelikle posterior singulatın bir dizi görevde yer alan bir bölge olduğunu düşünebiliriz. Posterior singulat korteks genellikle nörodejeneratif hastalıktan etkilenmektedir. Şizofreni, borderline kişilik bozukluğu, hafif bilişsel bozukluk ve alzheimer hastalığı üzerine ayrı ayrı yapılmış olan çalışmaların tümünde gri madde hacminde azalma gözlenmiştir (Choo et al., 2010; Hazlett et al., 2005; Mitelman, Shihabuddin, Brickman, Hazlett, & Buchsbaum, 2005; Pengas, Hodges, Watson, & Nestor, 2010) . PHP li hastaların klinik bulgularında yer alan nöropsikiyatrik şikayetlerinin posterior singulat hacminde azalmaya sebep olması beklenen bir durum olup literatür ile uyumludur. Singulat nöronlar mekansal dikkat, hedef tanımlama, yanıt seçimi de dahil olmak üzere dikkat ağında önemli rol oynayabilir. PHP li hastalarda klinik bulgularda gözlenen konfüzyon; zihin bulanıklığı, yer ve zamanda oryantasyon bozuklukları şeklinde seyreden bir belirti olup posteriorcingulate hacmini işlevleri ile benzerlik göstermektedir.

Transvers temporal girus, Heschl girusu veya Brodmann alanı 41 olarak da bilinmektedir. Temporal lobda birincil işitsel korteks bölgesinde sylvian fissür içinde lokalizedir. Gelen işitsel bilginin işlenmesinden sorumlu olan ilk kortikal yapıdır.



Şizofreni hastaları üzerine yapılan çalışmalarda azalmış transvers temporal girus hacmi görülmüştür (Ohi et al., 2016; Salisbury, Shafer, Murphy, Haigh, & Coffman, 2020). Fakat azalan temporal girus hacminin şizofrenide görülen halüsinasyonlar ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (van Tol et al., 2014). Ayrıca tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olan gençlerde yapılan çalışmada benzer şekilde sağ ve sol transvers temporal girus hacminde azalma gözlenmiştir (McLellan et al., 2018). Bu tez çalışmasında PHP li hastalarda bu bölgede hacimsel azalma tespit edilmiştir. Bu bölgenin işlevsel özelliklerinden biri olan işitsel bilginin işlenmesi hususunda PHP li hastalarda gözlemlenen bulgular ile doğrudan ilişkisi kurulamamıştır. Fakat şizofreni ve majör depresif bozukluk gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda hacimsel azalmanın seyretmesi hususunda benzer psikiyatrik klinik bulgulara sahip olması bakımından dolaylı ilişkiden bahsedilebilir.

Anksiyete, genel apati, hafif bilişsel bozukluk, paranoid, psikoz ve deliryum birincil hiperparatiroidizm ile ilişkili psikiyatrik durumlar olarak ifade edilmektedir. PHP'li hastalarda mental semptomların ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizma, yapılan çalışmaların eksikliği nedeniyle netlik ifade etmese de hafif PHP nin sözel belleği etkileyen bilişsel özelliklerle ilişkili olduğunun ifade edildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Burada PHP nin cerrahi tedavisinden 6 ay sonra nöropsikolojik semptomların iyileşmesini değerlendiren vaka-kontrol çalışması bize semptomların hastalıkla ilişkisini göstermektedir (Goyal et al., 2001; Walker et al., 2009). Bu tez çalışmasında PHP li hastalarda sol hemisfer insula, sağ hemisfer pars triangularis, sağ hemisfer posterior cingulate ve sağ hemisfer transvers temporal girus hacmi olmak üzere 4 beyin bölgesinde gözlenen hacim azalması; şizofreni, borderline kişilik bozukluğu, hafif bilişsel bozukluk ve alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda da gözlenmektedir. Böylelikle bu beyin bölgelerinin nörodejeneratif hastalıktan etkilendiği ve PHP li hastalarda gözlenen nöropsikiyatrik bulguları da desteklediği ifade edilebilir.

Bu kısma kadar normalize veriler kullanılarak elde edilen sonuçlar literatür ışığında yorumlanmıştır. Bu kısımdan sonra (normalize veriler kullanılmadan) yaş ve cinsiyet faktörünün etkisinin dahil edildiği veriler kullanılarak yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgular tartışılacaktır. Sağ hemisferde 9 beyin bölgesi ve sol hemisferde 12 beyin bölgesi için hacim üzerine yaşın etkisi olduğu bulunmuştur. Beyin bölgelerinin yaşla birlikte değişiyor olması bilinen bir etki olmakla birlikte bu

tez çalışmasında yaşın etkisinin gözlenmesi temel amaç değildir. Bu nedenle aşağıda yaş ortak değişken alınarak hastalık ve cinsiyetin etkisi ifade edilmektedir.

MANOVA analizi sonucunda sağ hemisferde pars opercularis hacminin hasta ve kontrol grubuna göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Pars opercularis (Brodmann alanı44) frontal lobda alt frontal girus içinde pars triangularis (Brodmann alanı45) ile birlikte konumlanmıştır. Pars opercularis dil üretimi ve fonolojik işleme ile ilgili iken, pars triangularis anlamsal işlemede görev alır. Örneğin iyi eğitilmiş bir şarkıcıda intraoperatif elektrostimülasyon aracılığıyla pars opercularisin işlevsel olarak uyarıldığı bir çalışmada kişinin otomatik olarak konuşmadan şarkı söyleme haline geçtiği gözlenmiştir. Buradan sağ pars opercularisin konuşma ile ilgili belirli engelleme süreçlerini geliştiren kontrol ağlarında görevli olduğu sonucuna ulaşılabılır (Herbet et al., 2015). Pars opercularis hasarlarında gramatik konuşmada, cümle tekrarlama ve bir eylemi gerçekleştirirken riskten kaçınma durumlarında problemler meydana gelmektedir. Bu tez çalışmasında PHP li hastaların sağ hemisferinde pars opercularis hacminde azalma gözlenmiştir. PHP'li hastalarda mental semptomların ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizma, yapılan çalışmaların eksikliği nedeniyle netlik ifade etmese de hafif PHP'nin sözel belleği etkileyen bilişsel özelliklerle ilişkili olduğunun ifade edildiği çalışmalar bu tez çalışmasının sonuçlarını destekler niteliktedir (Goyal et al., 2001; Walker et al., 2009). Ayrıca normalize edilmiş verilerin kullanımı ile yapılan sonuçlarda pars triangularis hacminin azalması ve normalize edilmemiş verilerin kullanımı ile yapılan analizlerde ise pars opercularis hacminin azalmış olması birbirleri ile ilişkili olan bu iki bölgedeki sorunları ifade etmesi açısından tutarlıdır.

Elde edilen sonuçlar ışığında cinsiyete göre farklılık gösteren hacimler sağ hemisferde medial orbito frontal ve temporal pole hacimleri olarak tespit edilmiştir. Orbitanın hemen üzerinde bulunduğundan dolayı bu ismi alan medial orbitofrontal korteks prefrontal kortekste lokalize olmuştur. Medial orbito frontal korteks karar verme ve ödül süreçlerinin yanında duygu, tat ve koku alma süreçlerinde de rol oynamaktadır (Stalnaker, Cooch, & Schoenbaum, 2015). İnternette aşırı oyun oynama, madde bağımlılığı, kumar oynama gibi bağımlılık bozukluklarında uyumsuz davranışta kritik rol oynayan ödül işleme ve karar verme süreçlerinin bozulduğu bilinmektedir (Tanabe et al., 2009; Weng et al., 2013). Örneğin kumarbazlarda yapılan bir çalışmada medial orbito frontal kortekste gri madde hacminde azalma ifade edilmiştir (Freinhofer et al., 2020). Ödül, duygu ve depresyon ilişkisinin

araştırıldığı bir çalışmada medial orbito frontal bölgesinin duygudaki öneminden dolayı depresyon gibi duygusal bozukluklarda önemli bir bölge olduğu belirtilmiştir (Rolls, Cheng, & Feng, 2020). Temporal pole, temporal lobun ön ucuna lokalize olmuş orta kraniyal fossada uzanan bir bölgedir. Travma sonrası stres bozukluğu, kokain bağımlılığı, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, şizofreni ve psikopati hastaları üzerinde yapılan çalışmalar tek tek ele alındığında sağ hemisfer temporal pole hacminde azalma gözlenmiştir (Albein-Urios et al., 2013; Fernández-Jaén et al., 2014; Gosnell et al., 2020; Lee et al., 2016; Yang, Raine, Colletti, Toga, & Narr, 2009). Bu çalışmalar genel bir yaklaşımla değerlendirilecek olursa temporal pole hacminin zayıf karar verme, duygu bozukluğu veya eksikliği, sosyal işlev bozukluğu gibi durumlarda etkili olduğu ifade edilebilir. PHP li hastalarda psikiyatrik bulgular olarak gözlenen hafif kişilik değişiklikleri ve konfüzyon burada ifade edilen çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Ayrıca 2838 yetişkin birey üzerinde cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı çalışmada temporal pole hacminde erkeklerde kadınlara göre daha fazla gri madde hacmi saptandığı ifade edilmiştir (Lotze et al., 2019). Bu çalışmada yapılan istatistiksel analiz sonucunda temporal pole hacmi cinsiyet değişkenine göre anlamlı olarak bulunmuştur. Hem PHP li hasta grubunda hem de normal kontrol grubunda temporal pole hacmi erkek bireylerde daha fazla gözlenerek literatürle uyumlu veriler elde edilmiştir.

Bu çalışmada PHP li hastalarda grup\*cinsiyet etkileşimine göre sağ hemisfer caudal middle frontal hacminde azalma tespit edilmiştir. Frontal korteks üst düzey bilişsel algının işlendiği yer olup özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda algısal karar vermedeki rolü araştırılmıştır. Mantıksal seçim sürecinin özellikle kaudal frontal korteks ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Rahnev, Nee, Riddle, Larson, & D'Esposito, 2016). Çinli satranç uzmanlarının satranç bilgisi olmayan bireyler ile karşılaştırıldığı çalışmada kaudal frontal korteksin karar vermedeki etkinliği fonksiyonel MRG ile ortaya konmuştur (Ouellette, Hsu, Stefancin, & Duong, 2020) Aksi durum.kronik ketamin veya betel sterlini gibi bağımlılık yapan psikoaktif madde kullanıcıları üzerine yapılan çalışmalarda gözlenmiş olup, kaudal frontal korteks kalınlığının azalması ile karar verme süreçlerindeki bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (Sariah, Pu, Xue, Liu, & Huang, 2020; Zhong et al., 2021). Temporal pole ve caudal middle frontal hacmi temporal lobda yer alan ve genel bir yaklaşım ile bakıldığında ortak olarak algısal karar verme sürecinde etkin olduğu

ifade edilebilir. PHP li hastalarda psikiyatrik bulgular temporal pole hacminde olduğu gibi caudal middle frontal hacmi ile benzerlik göstermektedir.

Normalize edilmemiş verilerin kullanılarak yapıldığı MANOVA analizi sonucunda anlamlı farklılık bulunan bölgelerin hacimleri ile fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkiyi tahmin etmek üzere lineer regresyon analizi sonucunda elde edilen bulgular ışığında sol hemisferde lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisferde ise superior temporal ve supramarginal hacimlerinin PHP li hastalarda, sağlıklı kontrollere azaldığını ve tüm katılımcılarda yaşın artmasıyla azaldığını tespit ettik. Cinsiyetin, fosfor, kalsiyum, vitamin D3 düzeylerinin ilgili bölgelerin hacminde artma, azalma ve anlamlı etkiye sahip olmama gibi farklı etkileri olduğu sonucuna bakarak ortak bir etkiye sahip olmadığı ifade edilebilir. Ayrıca bağımsız değişkenlerden biri olan parathormon düzeylerinin ilgili bölgelerin hacimleri üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığını bulduk. Kurulan tüm lineer regresyon modelinde elde edilen bulgularda  $R^2$  değeri yüksek çıkmıştır. Bu istatistiksel açıdan bize uygulanan modelin başarısını göstermiş olsada PHP hastalığı yüksek serum paratiroid hormonu ile karakterize bir durum olduğu için beyindeki belirlenen bölgelerin hacimsel değişiminin parathormon seviyesi ile ilişkili olmadığı fikri çok doğru gelmemektedir. Bu çalışmanın az sayıda katılımcı ile yapılmış olması çalışmanın sınırlılıklarından olup kurulan lineer regresyon modelinin kullanımını sınırladığını düşündürmektedir.

Lineer regresyon analizi sonucunda anlamlı farklılık tespit edilen sol hemisfer lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisfer superior temporal ve sağ hemisfer supramarginal bölgelerini işlevsel açıdan ele aldığımızda lateral orbito frontal korteksin algısal karar vermede, rostral anterior cingulate bölgesinin bilişsel kontrol ve eylem seçimi süreçlerinde, sağ hemisfer superior temporal bölgesi işitsel bilginin işlenmesinde ve özellikle başkalarının zihinsel durumlarını değerlendirmek için sözel olmayan sosyal ipuçlarının işlenmesinde, sağ hemisfer supramarginal hacim bölgesi ise dokunsal duyuşsal verilerin yorumlanmasında, mekansal algılamada ve özellikle duygusal benmerkezcilik önyargısının üstesinden gelmede etkili olduğu ifade edilmektedir (Nogueira et al., 2017; Silani, Lamm, Ruff, & Singer, 2013; Specht & Wigglesworth, 2018; Tang et al., 2019). Buarada ifade edilen işlevsel özellikler PHP li hastalarda klinik bulgularda belirtilen nöropsikiyatrik şikayetler ile benzerlik göstererek çalışmanın literatür ile uyumunu ifade etmektedir.

Bu çalışmada primer hiperparatiroidizm hastalığının beyinde hacimsel değişikliklere sebep olabileceği ve bunların nöropsikolojik bulgularla ilişkili olduğu yönünde kurulan hipotez, hem normalize veriler hem de yaş ve cinsiyet etkisinin gözetildiği normalize edilmemiş veriler kullanılarak yapılan analizler sonucunda tarafımızca doğrulanmıştır.

Bu çalışmada normalize edilmiş ve edilmemiş veriler kullanılarak yapılan sonuçların birbirleri ile tutarlı olması literatürde farklı veri kullanımı ile elde edilen sonuçların benzer olacağı düşüncesini kesinlik olmamakla birlikte ortaya koyabilir. Bu şekilde beyin bölgelerindeki hacimsel değişikliklerin ele alındığı çalışmalar için her iki veri ile sonuçların elde edilmesi yeni çalışma konusu olarak araştırmacılara sunulabilir.

Bu çalışmada katılımcı sayısının az olması, gruptaki katılımcı sayısının eşit olmaması çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Bu sınırlılıkların giderildiği başka çalışmalarda önemli farklı bulgular bulunabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında;

- Normalize edilmiş beyin hacimlerin kullanılmasıyla yapılan analizler sonucunda sol lingual hacmin hasta grubunda kontrol grubuna göre artması PHP nin klinik bulguları ile örtüşmemektedir. Sol hemisfer insula bölgesinin hacminde tespit edilen azalma, ilgili beyin bölgesinin işlevsel görevleri ele alındığında PHP li hastalarda gözlenen hiperkalsiüri, susuzluk, idrara çıkma, kaslardaki güçsüzlük, yorgunluk hali ve nöropsikiyatrik bulgular ile uyumludur. Sağ hemisfer parasantral hacminde kontrol grubuna göre gözlenen anlamlı azalma, ilgili hacimsel bölgenin kol, bacak ve gövdenin istemli hareket talimatlarının gerçekleştirilmesi yönüyle PHP li hastaların %74.8 inde kemik ağrısı ve %17.5'inde ise yorgunluk olarak gözlenen klinik bulgular ile uyumludur. Ayrıca literatürde kötü muamele görmüş çocuklarda ödül tat ve beden imajını algısının değişmesinin incelendiği çalışmada bu bölgedeki tespit edilen azalma PHP li hastalarda gastrointestinal sistem bulgularının genel belirtileri olan bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık ile paralellik göstermektedir. PHP li hastalarda sağ hemisfer pars triangularis hacminde tespit edilen azalma hastalığın nöropsikiyatrik şikayetlerini destekler niteliktedir. Sağ posterior cingulate hacminin PHP li hastalarda azaldığı yönünde bulunan sonuç ilgili hacmin işlevleri olan mekansal dikkat, hedef tanımlama, yanıt seçimi gibi işlevleri ele alındığında psikiyatrik

şikayetler ve özellikle konfüzyon belirtisi ile uyum göstermektedir. Transvers temporal girus hacmindeki azalma bölgenin işlevsel özelliklerinden biri olan işitsel bilginin işlenmesi hususunda PHP li hastalarda gözlenen klinik bulgular ile doğrudan ilişkili olmayıp literatürde yer alan şizofreni ve majör depresif bozukluk gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda ilgili bölgede hacimsel azalmanın olması hususunda PHP nin psikiyatrik klinik bulguları ile dolaylı ilişkilidir denilebilir.

- Normalize edilmemiş beyin hacimlerinin kullanılmasıyla yapılan analizler sonucunda sağ hemisferde 9 beyin bölgesi ve sol hemisferde ise 12 beyin bölgesi için hacim üzerine yaşın etkisi tespit edilmiştir fakat bu çalışmada yaşın etkisinin gözlenmesi temel amaç olmadığı için nasıl bir etkiye sahip olduğu ifade edilmemektedir. Yaş ortak değişken olarak alınıp hastalık ve cinsiyet etkileşiminin ele alınması sonucunda sağ hemisferde pars opercularis hacminin PHP li hastalarda azaldığı görülmektedir. Pars opercularis bölgesinin işlevleri göz önüne alındığında hafif PHP'nin sözel belleği etkileyen bilişsel özelliklerle ilişkili olduğunun ifade edildiği çalışmalarla uyum göstermektedir. Ayrıca cinsiyete göre farklılık gösteren hacimler sağ hemisferde medial orbito frontal ve temporal pole hacimleri olarak tespit edilmiştir. Medial orbito frontal korteks karar verme, ödül, duygu tat ve koku alma süreçlerinde rol oynarken temporalpole hacmi karar verme, duygu bozukluğu veya eksikliği, sosyal işlev bozukluğu gibi durumlarda etkili olduğu ifade edilebilir. Bu işlevsel özellikleri bakımından PHP li hastalarda psikiyatrik bulgular olarak gözlenen hafif kişilik değişiklikleri ve konfüzyon ile paralellik göstermektedir. Bunlara ek olarak grup\*cinsiyet etkileşimine göre PHP li hastalarda sağ hemisfer caudal middle frontal hacminde azalma tespit edilmiştir.üst düzey bilişsel algının işlendiği yer olan frontal konteksin algısal karar vermedeki etkinliği göz önüne alındığında PHP li hastalardaki psikiyatrik klinik bulgular ile benzerlik göstermektedir.
- Normalize edilmemiş verilerin kullanılarak yapıldığı MANOVA analizi sonucunda anlamlı farklılık bulunan bölgelerin hacimleri ile fosfor, kalsiyum, parathormon ve vitamin D3 bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkiyi tahmin etmek üzere lineer regresyon analizi sonucunda elde edilen bulgular ışığında sol hemisferde lateral orbito frontal ve rostral anterior cingulate, sağ hemisferde ise superior temporal ve supramarginal hacimlerinin PHP li hastalarda, sağlıklı kontrollere azaldığını ve tüm katılımcılarda yaşın artmasıyla azaldığı tespit

edildi. Bu bölgelerin işlevsel özellikleri ele alındığında lateral orbito frontal korteksin algısal karar vermede, rostral anterior cingulate bölgesinin bilişsel kontrol ve eylem seçimi süreçlerinde, sağ hemisfer superiortemporal bölgesi işitsel bilginin işlenmesinde ve özellikle başkalarının zihinsel durumlarını değerlendirmek için sözel olmayan sosyal ipuçlarının işlenmesinde, sağ hemisfer supramarginal hacim bölgesi ise dokunsal duyuşsal verilerin yorumlanmasında, mekansal algılamada ve özellikle duygusal benmerkezcilik önyargısının üstesinden gelmede etkili olduğu ifade edilmektedir (Nogueira et al., 2017; Silani et al., 2013; Specht & Wigglesworth, 2018; Tang et al., 2019). PHPLi hastalardaki klinikte gözlenen nöropsikiyatik şikayetler ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca lineer regresyon analizi sonucunda cinsiyetin, fosfor, kalsiyum, vitamin D3 düzeylerinin ilgili bölgelerin hacminde artma, azalma ve anlamlı etkiye sahip olmama gibi farklı etkileri olduğu sonucuna bakarak bu değişkenlerin hacim üzerinde ortak bir etkiye sahip olmadığı ifade edilebilir. Bunlara ek olarak bağımsız değişkenlerden biri olan parathormon düzeylerinin ilgili bölgelerin hacimleri üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığı bulundu. Kurulan tüm lineer regresyon modelinde  $R^2$  değeri yüksek çıkarak uygulanan modelin istatistiksel açıdan başarısını göstermiş olsada PHP hastalığı yüksek serum paratiroid hormonu ile karakterize bir durum olduğu için beyindeki belirlenen bölgelerin hacimsel değişiminin parathormon seviyesi ile ilişkili olmadığı fikri çok doğru gelmemektedir. Bu çalışmanın az sayıda katılımcı ile yapılmış olması çalışmanın sınırlılıklarından olup kurulan lineer regresyon modelinin kullanımını sınırladığını düşündürmektedir.

- Tufan, M. Ç., & Yüksel, Z. Mean excitation energy calculations for the atoms  $Z \leq 54$ . *Indian Journal of Physics*, 93(3), 301-305, (2019).
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Relationship between dose and stopping power values for electrons in skin and muscle tissues. *Radiation and Environmental Biophysics*, 60(1), 135-140, (2021).

2. **TÜBİTAK-ULAKBİM ulusal veri tabanlarında taranan dergiler haricinde yurt içi hakemli dergi ya da armağanlarda yayımlanan özgün araştırma, makale, derleme**

- Yüksel Z., & Tufan M.Ç. Predicting stopping power and range value for high Energy electrons in the muscle and skin tissues, *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 1(2), 35-40, (2018).
- Topan B., Tarakçı D., Aycan T., Özpiçak M. , Yüksel Z. & Basılı T., Laboratuvar uygulamalarının ortaokul 8. sınıf öğrencilerinin bilimi günlük yaşamla ilişkilendirmelerine ve bilime karşı tutumlarına etkisi, *Akademik Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(85), 505-519, (2018).
- Yüksel Z., Manyetik rezonans fizik temelleri ve sistem bileşenleri, *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 2(2): 57-65, (2019).

3. **Uluslararası Kongre veya Sempozyumlarda sunulan; SCI, SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamı dışındaki dergi özel sayılarında ya da aynı kapsamdaki kongre/sempozyum kitabında, özeti yayımlanmış bildiriler**

- Boz Z., Usta M., Tufan M. 1-750 MeV Enerjili Protonlar için karbon, azot oksijen için durdurma gücü hesaplamaları. **VI. International Workshop on Nuclear Structure Properties**, p.29, 18-20 September, Karabük/Türkiye, 2013. (Poster Sunum)
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Elektronlar için RHF yoğunluklarını kullanarak durdurma gücü ve menzil hesaplamaları, **VII. International Workshop on Nuclear Structure Properties**, p77, 27-29 October, Sinop, Türkiye, 2014. (Poster Sunum)
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Stopping power and range calculations for incident electrons on biological tissues, **Turkish Physical Society 32rd International Physics Congress**, p343, 6-9 September, Bodrum, Muğla/Türkiye, 2016. (Sözlü Sunum)
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Determination of radioactivity levels of salt minerals on the market, **Turkish Physical Society 33rd International Physics Congress**, p446, 6-10 September, Bodrum, Muğla/Türkiye, 2017. (Sözlü Sunum)
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Mean excitation energy calculations for  $Z \leq 54$ , **X. International Workshop on Nuclear Structure Properties**, p63, 20-22 September, Karabük/Türkiye, 2017. (Sözlü Sunum)
- Yüksel, Z., & Tufan, M. Ç. Investigating the relations between dose and stopping power values for incident electrons, **XI. International Workshop on Nuclear Structure Properties**, p90, 12-14 September, Trabzon/Türkiye, 2018.(Sözlü Sunum)



- Tufan M. Ç., & **Yüksel Z.**, The effects of the TF and RHF electron densities on the calculation of stopping power, **XI. International Workshop on Nuclear Structure Properties**, p92, 12-14 September, Trabzon/Türkiye, 2018.(Sözlü Sunum)
- **Yüksel Z.**, Nezir S., Investigation of Physical and Structural Properties of  $YBa_{2-x}Cs_xCu_3O$  Superconductors of Cesium Doped, **International Technological Science and Design Symposium**, p246, 27-29 June, Giresun/Türkiye, 2018. (Sözlü Sunum)
- Topan B., Tarakçı D., Aycan T., **Yüksel Z.**, Özpiçak M. & Basılı T., ‘Sağım Solum Bilim’ projesi kapsamında ortaokul 8. sınıf öğrencilerinin bilimi günlük yaşamla ilişkilendirmelerinin değerlendirilmesi, **International Symposium on Education Sciences**, p172, 25-27 October, İstanbul, Türkiye, 2018. (Sözlü Sunum)
- Tarakçı D., Topan B., Aycan T., **Yüksel Z.**, Özpiçak M. & Basılı T., ‘Sağım Solum Bilim’ projesinin öğrencilerinin bilimsel bakış açısına katkısının öğrenci günlükleri yardımıyla belirlenmesi, **2nd International Education Research and Teacher Education Congress-ERTE**, p294-295, 13-15 Eylül 2018, Aydın, Türkiye, 2018. (Sözlü Sunum)
- **Yüksel Z.**, Magnetic resonance imaging principles of physics and system components, **6. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi: Multicongress**, p117, 26-27 April, Gaziantep/Türkiye, 2019. (Sözlü Sunum)
- Topan B., Özpiçak M., Saygın S. & **Yüksel Z.**, Görevimiz bilimsel bilgiyi günlük yaşama uygulamak, **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Uluslararası 100.Yıl Eğitim Sempozyumu**, p205, 26-28 Ekim, Samsun/Türkiye, 2019. (Sözlü Sunum)

## KAYNAKLAR

- Albein-Urios, N., Martinez-Gonzalez, J. M., Lozano, Ó., Moreno-López, L., Soriano-Mas, C., & Verdejo-Garcia, A. (2013). Negative urgency, disinhibition and reduced temporal pole gray matter characterize the comorbidity of cocaine dependence and personality disorders. *Drug and alcohol dependence, 132*(1-2), 231-237.
- Albright, F., Aub, J. C., & Bauer, W. (1934). Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *Journal of the American Medical Association, 102*(16), 1276-1287.
- Alves, R. V., Ribas, G. C., Parraga, R. G., & de Oliveira, E. (2012). The occipital lobe convexity sulci and gyri. *Journal of neurosurgery, 116*(5), 1014-1023.
- Applewhite, M. K., & Schneider, D. F. (2014). Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *The oncologist, 19*(9), 919.
- Benarroch, E. E. (2019). Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. *Neurology, 93*(21), 932-938.
- Bilezikian, J., & Silverberg, S. (2004). Physiology of the parathyroid glands and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *Endocrine surgery. Eds.: Schwartz AE, Pertsemlidis D, Gagner M, Dekker M, Inc., New York, 213-230.*
- Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C., & Potts Jr, J. T. (2014). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99*(10), 3561-3569.
- Bilezikian, J. P., & Silverberg, S. J. (2000). Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Reviews in endocrine & metabolic disorders, 1*(4), 237.
- Bilezikian, J. P., & Silverberg, S. J. (2004). Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine, 350*(17), 1746-1751.
- Blakemore, S.-J., & Frith, U. (2005). *The learning brain: Lessons for education*: Blackwell publishing.
- Böhm, B. (2001). *Clinical and biochemical diagnosis of pHPT and sHPT, surgical indications from the internal medicine viewpoint*. Paper presented at the Kongressband. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress.
- Brown, E. M., & Juppner, H. (2006). Parathyroid hormone: synthesis, secretion, and action. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 90-99.*
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease.
- Capen, C. C., Karbe, E., Deschl, U., George, C., Germann, P.-G., Gopinath, C., Krinke, G. (2001). Endocrine system. In *International Classification of Rodent Tumors. The Mouse* (pp. 269-322): Springer.
- Casillo, S. M., Luy, D. D., & Goldschmidt, E. (2020). A history of the lobes of the brain. *World neurosurgery, 134*, 353-360.
- Champney, T. H. (2015). *Essential clinical neuroanatomy*: John Wiley & Sons.
- Chen, H., Emura, S., & Shoumura, S. (2006). Ultrastructure of the water-clear cell in the parathyroid gland of SAMP6 mice. *Tissue and Cell, 38*(3), 187-192.
- Choo, I. H., Lee, D. Y., Oh, J. S., Lee, J. S., Lee, D. S., Song, I. C., Jhoo, J. H. (2010). Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in

- mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 31(5), 772-779.
- Corbetta, S. (2019). Normocalcemic hyperparathyroidism. *Parathyroid Disorders*, 51, 23-39.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews neuroscience*, 3(8), 655-666.
- Cusano, N., Wang, P., Cremers, S., Haney, E., Baure, D., & Orwoll, E. (2011). Asymptomatic normocalcemic primary hyperparathyroidism: characterization of a new phenotype of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 26(Suppl 1), S290.
- Cusano, N. E., Silverberg, S. J., & Bilezikian, J. P. (2013). Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*, 16(1), 33-39.
- Çermik, T. F., Kaya, M., Uğur-Altun, B., Bedel, D., Berkarda, Ş., & Yiğitbaşı, Ö. N. (2007). Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism. *Neuroradiology*, 49(4), 379-385.
- DeLellis, R. A., Research, U. A. f., & Pathology, E. i. (1993a). *Tumors of the parathyroid gland: Amer Registry of Pathology*.
- DeLellis, R. A., Research, U. A. f., & Pathology, E. i. (1993b). *Tumors of the parathyroid gland* (Vol. 114): Amer Registry of Pathology.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Hyman, B. T. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1), 1-15.
- Drewe, E. (1975). Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, 11(1), 8-16.
- Eastell, R., Arnold, A., Brandi, M., Brown, E., D'Amour, P., Hanley, D., Silverberg, S. (2009). Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 340-350.
- Eastell, R., Brandi, M. L., Costa, A. G., D'Amour, P., Shoback, D. M., & Thakker, R. V. (2014). Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3570-3579.
- Elaraj, D. M., Remaley, A. T., Simonds, W. F., Skarulis, M. C., Libutti, S. K., Bartlett, D. L., . . . Alexander, H. R. (2002). Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery*, 132(6), 1028-1034.
- Eroschenko, V. P., & Di Fiore, M. S. (2013). *DiFiore's atlas of histology with functional correlations*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Esmer, A. C., Mansiroglu, C. K., Akan, A., & Tazeoglu, D. (2020). Primer hiperparatiroidizm cerrahisinde başarıyı artıran faktörler. *Turk J Clin Lab*, 4, 232-236.
- Felger, E. A., & Kandil, E. (2010). Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), 417-432.
- Fernández-Jaén, A., López-Martín, S., Albert, J., Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Perrone, A. L., Tapia, D. Q., & Calleja-Pérez, B. (2014). Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal cortex in medication-naive children

- and adolescents with ADHD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 224(1), 8-13.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Klaveness, S. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Kennedy, D. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1), 11-22.
- Flament, J., Delattre, J., & Pluot, M. (1982). Arterial blood supply to the parathyroid glands: implications for thyroid surgery. *Anatomia Clinica*, 3(3), 279-287.
- Foundas, A. L., Weisberg, A., Browning, C. A., & Weinberger, D. R. (2001). Morphology of the frontal operculum: a volumetric magnetic resonance imaging study of the pars triangularis. *Journal of Neuroimaging*, 11(2), 153-159.
- Freesurfer Software Suite. Retrieved from <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Freinhofer, D., Schwartenbeck, P., Thon, N., Eigenberger, T., Aichhorn, W., Lenger, M., Kronbichler, M. (2020). Deficient decision making in pathological gamblers correlates with gray matter volume in medial orbitofrontal cortex. *Frontiers in psychiatry*, 11, 109.
- Gardner, D., & Temel, S. D. G. s. (2009). Klinik Endokrinoloji. İç: *Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D, editör. Metabolik Kemik Hastalıkları. Ankara: GüneşTıp Kitabevleri*, 281-345.
- Geuze, E., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Molecular psychiatry*, 10(2), 147-159.
- Gilmour, J. (1938). The gross anatomy of the parathyroid glands. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 46(1), 133-149.
- Gloor, P., & Guberman, A. H. (1997). The temporal lobe & limbic system. *Canadian Medical Association. Journal*, 157(11), 1597.
- Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J. K., & Myers, J. L. (2017). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Gosnell, S. N., Oh, H., Schmidt, J., Oldham, J., Fowler, J. C., Patriquin, M., Salas, R. (2020). Right temporal pole volume reduction in PTSD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 100, 109890.
- Goyal, A., Chumber, S., Tandon, N., Lal, R., Srivastava, A., & Gupta, S. (2001). Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian journal of medical sciences*, 55(12), 677-686.
- Graif, M., Itzchak, Y., Strauss, S., Dolev, E., Mohr, R., & Wolfstein, I. (1987). Parathyroid sonography: diagnostic accuracy related to shape, location and texture of the gland. *The British journal of radiology*, 60(713), 439-443.
- Group, K. D. I. G. O. C.-M. W. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*(113), S1-S130.
- Hazlett, E. A., New, A. S., Newmark, R., Haznedar, M. M., Lo, J. N., Speiser, L. J., . . . Siever, L. J. (2005). Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, 58(8), 614-623.

- Herbet, G., Lafargue, G., Almairac, F., Moritz-Gasser, S., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2015). Disrupting the right pars opercularis with electrical stimulation frees the song: case report. *Journal of neurosurgery*, *123*(6), 1401-1404.
- Hiller-Sturmhöfel, S., & Bartke, A. (1998). The endocrine system: an overview. *Alcohol health and research world*, *22*(3), 153.
- Huang, W.-L., Liu, C.-Y., Liu, C.-M., Liu, H.-M., Yang, C.-Y., Hwang, T.-J., Hwu, H.-G. (2018). Association between mismatch negativity and voxel-based brain volume in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *129*(9), 1899-1906.
- Iwashiro, N., Suga, M., Takano, Y., Inoue, H., Natsubori, T., Satomura, Y., Katsura, M. (2012). Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophrenia research*, *137*(1-3), 124-131.
- Johansson, K., Ander, S., Lennquist, S., & Smeds, S. (1994). Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World journal of surgery*, *18*(3), 417-420.
- Jung, J., Kang, J., Won, E., Nam, K., Lee, M.-S., Tae, W. S., & Ham, B.-J. (2014). Impact of lingual gyrus volume on antidepressant response and neurocognitive functions in major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Journal of affective disorders*, *169*, 179-187.
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2009). Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci*, *87*, 127-151.
- Khan, M., Jose, A., & Sharma, S. (2021). Physiology, Parathyroid Hormone. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Khan, M., & Sharma, S. (2018). Physiology, parathyroid hormone (PTH).
- Kirkwood, B., & Sterne, J. (2003). Bootstrapping. *Medical Statistics*. In: Oxford: Blackwell Science.
- Kiselnikov, A. A., Sergeev, A. A., Dolgorukova, A. P., Vartanov, A. V., Glozman, J. M., Kozlovskiy, S. A., & Pyasik, M. M. (2014). Activation of left lingual gyrus related to working memory for schematic faces. *International Journal of Psychophysiology*, *94*, 120-261.
- Kroll, M. H. (2000). Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. *Bulletin of mathematical biology*, *62*(1), 163-188.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 519-534.
- Lal, G., & Clark, O. H. (2003). Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *14*(9), 417-422.
- Lee, S.-H., Niznikiewicz, M., Asami, T., Otsuka, T., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2016). Initial and progressive gray matter abnormalities in insular gyrus and temporal pole in first-episode schizophrenia contrasted with first-episode affective psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *42*(3), 790-801.
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, *137*(1), 12-32.
- Levin, H. S., Amparo, E., Eisenberg, H. M., Williams, D. H., High, W. M., McArdle, C. B., & Weiner, R. L. (1987). Magnetic resonance imaging and computerized tomography in relation to the neurobehavioral sequelae of mild and moderate head injuries. *Journal of neurosurgery*, *66*(5), 706-713.

- Lin, X., Fan, Y., Zhang, Z., & Yue, H. (2021). Clinical Characteristics of Primary Hyperparathyroidism: 15-Year Experience of 457 Patients in a Single Center in China. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 50.
- Lofrese, J. J., Basit, H., & Lappin, S. L. (2018). Physiology, parathyroid.
- Loh, D., Murphy, A. (2015). Occipital lobe. Retrieved from <https://radiopaedia.org/articles/occipital-lobe>
- Lombardi, G., Di Somma, C., Rubino, M., Faggiano, A., Vuolo, L., Guerra, E., Colao, A. (2011). The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *Journal of endocrinological investigation*, *34*(7 Suppl), 18-22.
- Lotze, M., Domin, M., Gerlach, F. H., Gaser, C., Lueders, E., Schmidt, C. O., & Neumann, N. (2019). Novel findings from 2,838 adult brains on sex differences in gray matter brain volume. *Scientific reports*, *9*(1), 1-7.
- Makris, N., Goldstein, J. M., Kennedy, D., Hodge, S. M., Caviness, V. S., Faraone, S. V., Seidman, L. J. (2006). Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *83*(2-3), 155-171.
- McLellan, Q., Wilkes, T. C., Swansburg, R., Jaworska, N., Langevin, L. M., & MacMaster, F. P. (2018). History of suicide attempt and right superior temporal gyrus volume in youth with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, *239*, 291-294.
- Mechelli, A., Humphreys, G. W., Mayall, K., Olson, A., & Price, C. J. (2000). Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *267*(1455), 1909-1913.
- Miller, F. R. (2003). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *36*(1), 1-7.
- Miller, L. (1985). Cognitive risk-taking after frontal or temporal lobectomy—I. The synthesis of fragmented visual information. *Neuropsychologia*, *23*(3), 359-369.
- Mitelman, S. A., Shihabuddin, L., Brickman, A. M., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2005). Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *72*(2-3), 91-108.
- Monteleone, A. M., Monteleone, P., Esposito, F., Prinster, A., Ruzzi, V., Canna, A., Maj, M. (2017). The effects of childhood maltreatment on brain structure in adults with eating disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*.
- Nogueira, R., Abolafia, J. M., Drugowitsch, J., Balaguer-Ballester, E., Sanchez-Vives, M. V., & Moreno-Bote, R. (2017). Lateral orbitofrontal cortex anticipates choices and integrates prior with current information. *Nature Communications*, *8*(1), 1-13.
- Ohi, K., Matsuda, Y., Shimada, T., Yasuyama, T., Oshima, K., Sawai, K., Uehara, T. (2016). Structural alterations of the superior temporal gyrus in schizophrenia: detailed subregional differences. *European Psychiatry*, *35*, 25-31.
- Ouellette, D. J., Hsu, D.-L., Stefancin, P., & Duong, T. Q. (2020). Cortical thickness and functional connectivity changes in Chinese chess experts. *Plos one*, *15*(10), e0239822.
- Park, C.-h., Bang, M., Ahn, K. J., Kim, W. J., & Shin, N.-Y. (2020). Sleep disturbance-related depressive symptom and brain volume reduction in shift-working nurses. *Scientific reports*, *10*(1), 1-8.
- Pengas, G., Hodges, J. R., Watson, P., & Nestor, P. J. (2010). Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *31*(1), 25-33.

- Percivale, A., Gnerre, P., Damonte, G., Buscaglia, S., Monachesi, M., Parodi, L., Saccomani, G. (2015). Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *Italian journal of medicine*, 9(4), 330-345.
- Perrier, N. D., Coker, L. H., Rorie, K. D., Burbank, N. S., Kirkland, K. A., Passmore, L. V., Laurienti, P. J. (2006). Preliminary report: functional MRI of the brain may be the ideal tool for evaluating neuropsychologic and sleep complaints of patients with primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery*, 30(5), 686-696.
- Perrier, N. D., Dickson, P. V., Figueroa, A. S., & Rosen, C. J. (2013). Parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. In: UpToDate.
- Pugnaghi, M., Meletti, S., Castana, L., Francione, S., Nobili, L., Mai, R., & Tassi, L. (2011). Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 2049-2058.
- Putz, R., & Pabst, R. (2006). Sobotta–Atlas of Human Anatomy Single Volume Edition: Head, Neck, Upper Limb, Thorax, Abdomen, Pelvis, Lower Limb. In: Churchill Livingstone, The Netherlands.
- Rahnev, D., Nee, D. E., Riddle, J., Larson, A. S., & D’Esposito, M. (2016). Causal evidence for frontal cortex organization for perceptual decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(21), 6059-6064.
- Rapoport, M., van Reekum, R., & Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(2), 193-198.
- Ritter, C. S., Haughey, B. H., Miller, B., & Brown, A. J. (2012). Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), E1499-E1505.
- Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Communications*, 2(2), fcaa196.
- Rudin, A. V., McKenzie, T. J., Wermer, R., Thompson, G. B., & Lyden, M. L. (2019). Primary hyperparathyroidism: redefining cure. *The American Surgeon*, 85(2), 214-218.
- Sadler, G. P., Clark, O. H., Van Heerden, J. A., & Farley, D. R. (1999). Thyroid and parathyroid. *Schwartz SI. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill*, 1674-1676.
- Salisbury, D. F., Shafer, A. R., Murphy, T. K., Haigh, S. M., & Coffman, B. A. (2020). Pitch and duration mismatch negativity and Heschl’s gyrus volume in first-episode schizophrenia-spectrum individuals. *Clinical EEG and neuroscience*, 51(6), 359-364.
- Sariah, A., Pu, W., Xue, Z., Liu, Z., & Huang, X. (2020). Reduced Cortical Thickness in the Right Caudal Middle Frontal Is Associated With Symptom Severity in Betel Quid-Dependent Chewers. *Frontiers in psychiatry*, 11.
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *Journal of neuroscience*, 33(39), 15466-15476.
- Sonmez, O. F., Odaci, E., Bas, O., Colakoglu, S., Sahin, B., Bilgic, S., & Kaplan, S. (2010). A stereological study of MRI and the Cavalieri principle combined for diagnosis and monitoring of brain tumor volume. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(12), 1499-1502.

- Specht, K., & Wigglesworth, P. (2018). The functional and structural asymmetries of the superior temporal sulcus. *Scandinavian journal of psychology*, 59(1), 74-82.
- Stalnaker, T. A., Cooch, N. K., & Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature neuroscience*, 18(5), 620-627.
- Stephen, A., & Hodin, R. (2004). Intraoperative Parathyroid Hormone Measurement: A Surgeon's Perspective. *Point of Care*, 3(3), 115-118.
- Tanabe, J., Tregellas, J. R., Dalwani, M., Thompson, L., Owens, E., Crowley, T., & Banich, M. (2009). Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biological psychiatry*, 65(2), 160-164.
- Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2008). *Fonksiyonel nöroanatomi: ODTÜ Geliştirme Vakfı*.
- Tang, W., Jbabdi, S., Zhu, Z., Cottaar, M., Grisot, G., Lehman, J. F., Haber, S. N. (2019). A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control. *Elife*, 8, e43761.
- Tassone, F., Gianotti, L., Baffoni, C., Cesario, F., Magro, G., Pellegrino, M., Borretta, G. (2012). Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*, 35(9), 841-846.
- Taterra, D., Wong, L. M., Vikse, J., Sanna, B., Pękala, P., Walocha, J., Henry, B. M. (2019). The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's archives of surgery*, 404(1), 63-70.
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 34(4), 300.
- van Tol, M.-J., Van Der Meer, L., Bruggeman, R., Modinos, G., Knegtering, H., & Aleman, A. (2014). Voxel-based gray and white matter morphometry correlates of hallucinations in schizophrenia: the superior temporal gyrus does not stand alone. *NeuroImage: Clinical*, 4, 249-257.
- Varjačić, A., Mantini, D., Levenstein, J., Slavkova, E. D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). The role of left insula in executive set-switching: Lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex*, 107, 92-101.
- Walgenbach, S., Hommel, G., & Junginger, T. (2000). Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World journal of surgery*, 24(5), 564-570.
- Walker, M. D., McMahan, D. J., Inabnet, W. B., Lazar, R. M., Brown, I., Vardy, S., Silverberg, S. J. (2009). Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 1951-1958.
- Wang, C.-A. (1976). The anatomic basis of parathyroid surgery. *Annals of surgery*, 183(3), 271.
- Weng, C.-B., Qian, R.-B., Fu, X.-M., Lin, B., Han, X.-P., Niu, C.-S., & Wang, Y.-H. (2013). Gray matter and white matter abnormalities in online game addiction. *European journal of radiology*, 82(8), 1308-1312.
- Wermers, R. A., Khosla, S., Atkinson, E. J., Achenbach, S. J., Oberg, A. L., Grant, C. S., & Melton III, L. J. (2006). Incidence of primary hyperparathyroidism in



- Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(1), 171-177.
- Whitney, D., & Levi, D. M. (2011). Visual crowding: A fundamental limit on conscious perception and object recognition. *Trends in cognitive sciences*, 15(4), 160-168.
- Yamasaki, S., Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., Yamada, H., Inoue, H., Aoki, S. (2010). Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 68(12), 1141-1147.
- Yang, Y., Raine, A., Colletti, P., Toga, A., & Narr, K. (2009). Abnormal temporal and prefrontal cortical gray matter thinning in psychopaths. *Molecular psychiatry*, 14(6), 561-562.
- Zhang, L., Qiao, L., Chen, Q., Yang, W., Xu, M., Yao, X., Yang, D. (2016). Gray matter volume of the lingual gyrus mediates the relationship between inhibition function and divergent thinking. *Frontiers in psychology*, 7, 1532.
- Zhang, W., Song, L., Yin, X., Zhang, J., Liu, C., Wang, J., Lii, H. (2014). Grey matter abnormalities in untreated hyperthyroidism: a voxel-based morphometry study using the DARTEL approach. *European journal of radiology*, 83(1), e43-e48.
- Zhong, J., Wu, H., Wu, F., He, H., Zhang, Z., Huang, J., Fan, N. (2021). Cortical Thickness Changes in Chronic Ketamine Users. *Frontiers in psychiatry*, 12, 230.