

Sosyal Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İncelenmesi

Ceylan ERGÜL¹, Çiğdem ULAŞOĞLU YILDIZ², Elif KURT³, Ani KIÇIK⁴, Raşit TÜKEL⁵

ÖZET

Amaç: Sosyal anksiyete bozukluğunun (SAB) nörobiyolojik temeli ile ilgili en öne çıkan bilgiler, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında amigdala, insula, hipokampus, dorsal anterior singulat korteks gibi korku devresi ve duyu düzenlenmesi ile ilgili bölgelerin aktivitesinde artış; prefrontal korteks aktivitesinde ise değişiklik olduğudur. Bu çalışmada SAB'si olanların dinlenme durumundaki beyin ağlarının işlevsel bağlantısallığını araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İlaç kullanmayan 21 SAB tanılı hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre eşleştirilmiş kontrol grubunu oluşturan 21 sağlıklı katılımcıdan dinlenme durumu işlevsel manyetik rezonans kayıtları alındı. Bağımsız bileşen analizi ile elde edilen dinlenme durumu ağları voksel tabanlı t-testi ile gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: SAB'si olanlarda sağlıklı kontrollere göre, dikkat çekerlik ağının anterior bileşeninin (sol orbitofrontal korteks) içrek işlevsel bağlantısallığında azalma, posterior bileşeninin (sol supramarginal girus) içrek işlevsel bağlantısallığında artış saptandı.

Sonuç: SAB çalışmalarının çoğunda işlevsel bağlantısallık anksiyete uyandıran görevler sırasında tohum temelli analiz ile değerlendirilmiş, böylece korku devresi ve duyu düzenlenmesi ile ilgili bölgelere odaklanılmıştır. Bu çalışmada ise tüm beyinde bağımsız bileşen analizi yapılarak dikkat çekerlik ağının işlevsel bağlantısallığında bozulma saptanmıştır. Sonuçlarımız dikkat çekerlik ağının SAB'nin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sosyal Anksiyete Bozukluğu, İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Dikkat Çekerlik Ağı, Orbitofrontal Korteks, Supramarginal Girus

SUMMARY

Evaluation of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Findings of Patients with Social Anxiety Disorder

Objective: The most prominent functional magnetic resonance imaging findings about social anxiety disorder are increased activity in emotional regulation areas (amygdala, insula, hippocampus, dorsal anterior cingulate cortex) and fear circuit, and altered activity in prefrontal cortex. This study aims to investigate network abnormalities during resting state.

Method: Resting state functional magnetic resonance images of 21 drug-free patients with social anxiety disorder and 21 healthy controls (matched on age, gender, and years of education) were recorded. Resting state functional connectivity networks were obtained with independent component analysis, and were compared by using the voxel based t-test between the two groups.

Results: Patients with social anxiety disorder displayed decreased intrinsic functional connectivity in the anterior component of the salience network (left orbitofrontal cortex) and increased intrinsic functional connectivity in the posterior component of the salience network (left supramarginal gyrus).

Conclusion: Most of the studies about social anxiety disorder mainly focused on fear circuit and emotional regulation areas by using anxiety provoking tasks or by using seed based analysis of functional connectivity. By applying a whole-brain independent component analysis, we found altered functional connectivity in the salience network, but no significant difference was found in the fear circuit areas. Our results suggest that abnormal connectivity in the salience network might play a crucial role in the neurobiology of social anxiety disorder.

Keywords: Social Anxiety Disorder, Functional Magnetic Resonance Imaging, Salience Network, Orbitofrontal Cortex, Supramarginal Gyrus

Geliş Tarihi: 06.09.2020, **Kabul Tarihi:** 24.03.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 07.10.2021

¹Uzm., Bismil Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bl., Diyarbakır, ²Diğer, İstanbul Üniv. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı, ³Diğer, İstanbul Üniv. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, ⁴Diğer, Demiroğlu Bilim Üniv. Tıp Fak., Fizyoloji Anabilim Dalı, ⁵Prof., İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

CE: <https://orcid.org/0000-0001-6635-5195>, **ÇUY:** <https://orcid.org/0000-0003-1849-0055>, **EK:** <https://orcid.org/0000-0003-1956-575X>, **AK:** <https://orcid.org/0000-0001-6625-6787>, **RT:** <https://orcid.org/0000-0001-9421-4541>

Dr. Ceylan Ergül, e-posta: ceylanergul@gmail.com

GİRİŞ

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), kişilerin hayatını erken yaştan itibaren ve önemli derecede etkileyerek işlevselliklerinde azalmaya yol açabilen, gerçek sıklığının klinik başvurulardan çok daha fazla olduğu gösterilmiş olan ve bu nedenlerle toplumsal yükünün de ciddi düzeyde olduğu bilinen bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin, kişinin sosyal deneyimlerinin, yaşadığı toplumun kültürel özelliklerinin etkili olduğu bilinmektedir (Özgüven ve Sungur 1998). Epidemiyolojik çalışmalarda sıklığının anksiyete bozuklukları arasında ilk, tüm psikiyatrik hastalıklar arasında ise üçüncü sırada olduğu gösterilmiştir (Kessler ve ark. 1994).

SAB'nin nöral temelleri ve oluşum mekanizması ile ilgili bilgiler nörogörüntüleme çalışmaları ile araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılmış ve çelişkili bulgular saptanmıştır. En sık kullanılan yöntemlerden biri işlevsel manyetik rezonans görüntülemidir (iMRG). Bu yöntemde genellikle çok büyük sayıdaki vokseller küçük sayılı örneklemeler ile araştırıldığı için meta analiz ve sistematik gözden geçirme çalışmaları önem kazanmaktadır (Cremers ve Roelofs 2016). 2007'de SAB ile ilgili yapılmış olan tüm iMRG çalışmalarının meta analizinin sonucuna dayanarak nörobiyolojik bir model formüle edilmiştir. Bu model, tipik korku devresinin (amigdala, insula, inferior frontal girus, fusiform girus, süperior temporal girus) SAB'de aşırı aktif olduğunu söyler (Etkin ve Wager 2007). SAB'de nörogörüntüleme ile ilgili 2010'da yayımlanmış olan bir gözden geçirme yazısında, yapısal ve işlevsel MRG çalışmaları değerlendirilmiş ve en önemli ortak bulgunun limbik ve paralimbik bölgelerdeki aktivite artışı olduğu belirtilmiştir (Freitas-Ferrari ve ark. 2010). SAB'de nörogörüntüleme çalışmalarının ilk yıllarında korku devresi üzerinde duruluyor ve bu alanda bulgular elde ediliyorken, görüntüleme ve analiz yöntemlerinin değişmesi ile bir paradigma değişimi gerçekleşmiştir. Dinlenme durumu analizleri ile sadece araştırmacının önceden belirlediği ağlar değil, tüm ağlar ve bunların arasındaki bağlantısallıklar incelenebildiği için farklı alanlarda yeni bulgular ortaya çıkmıştır. Peterson ve arkadaşları, 2009-2013 arasında yapılmış olan anksiyete bozuklukları ile ilgili dinlenme durumu iMRG çalışmalarını derlemiştir. SAB'de özellikle olağan durum ağı (default mode network), dikkat çekerlik ağı (salience network) ve merkezi yürütücü ağ (central executive network) ile ilgili çeşitli değişiklikler saptanmıştır (Peterson ve ark. 2014). Bir çalışmada SAB'de olağan durum ağı içerisinde artmış bağlantısallık saptanmışken (Liao ve ark. 2010a), başka bir çalışmada aynı ağda bağlantısallık açısından hastalar ve kontroller arasında fark bulunmamıştır (Pannakoeve ve ark. 2013). SAB'de dikkat çekerlik ağı konusunda ise, bir çalışma amigdala ve rostral anterior singulat korteks arasındaki işlevsel bağlantısallıkta azalma olduğunu göstermişken

(Prater ve ark. 2013), başka bir çalışma insulanın dikkat çekerlik ağı içerisindeki bağlantısallığında azalma olduğunu ortaya koymuştur (Liao ve ark. 2010a). Merkezi yürütücü ağ ile ilgili olarak daha tutarlı bulgular mevcuttur. İki çalışmada SAB'si olan kişilerde merkezi yürütücü ağ içerisinde azalmış işlevsel bağlantısallık görülmüştür (Pannakoeve ve ark. 2013, Qui ve ark. 2011). Brühl ve arkadaşları, 2007-2014 arasında SAB'li kişilerle yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarının meta analizini yapmışlardır. Sonuçlar korku devresinin (amigdala, insula, anterior singulat, prefrontal korteks) hiperaktivasyonunu doğrular niteliktedir. Sonradan yapılan görev temelli işlevsel çalışmalar ve işlevsel bağlantısallık incelemeleri, medial parietal ve oksipital bölgelerde (posterior singulat, prekuneus, kuneus) hiperaktivasyon ve parietal, limbik ve yürütücü ağ bölgeleri arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, prefrontal alanın SAB'de daha aktif olmasına rağmen amigdala üzerindeki düzenleyici ve kontrol edici etkisinin görülmüyor olması, bu bölgeler arasındaki bağlantısallıkta azalma olduğuna işaret etmektedir (Brühl ve ark. 2014). Rabany ve arkadaşları, olağan durum ağı bağlantısallığında görülen değişikliklerin SAB tanısı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Rabany ve ark. 2017). 2019'da SAB'de iMRG çalışmaları gözden geçirilmiş ve olağan durum ağını da içeren orta hat kortikal yapıların, zihin kuramı ile ilişkili temporo-parietal bileşkenin ve insulanın, SAB'si olan kişilerde bozulmuş olduğu bilinen öz-gönderimsel işlemlenin (self-referential processing) nöral korelatları olduğu sonucuna varılmıştır (Yoon ve ark. 2019).

Bu çalışmada, SAB'si olan tedavisiz kişiler ile aynı yaş, cinsiyet ve eğitim durumundaki sağlıklı kişilerin dinlenme durumu iMRG bulguları ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması ve bu sayede hastalığın nörobiyolojisi ile ilgili mevcut bilgilere katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Ayrıca, işlevsel görüntülemeyle saptanan özelliklerin hastaların belirti şiddetleriyle ilişkisini inceleyerek nörogörüntüleme ve klinik arasındaki bağlantının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ilk hipotezi, korku devresi üzerinde inhibitör etkisi olan prefrontal bölgelerin bağlantısallığında azalma olacağı yönündedir. İkinci hipotez ise bu bağlantısallık azalması ile klinik belirti şiddeti arasında bağıntı bulunacağı yönündedir.

YÖNTEM

Araştırma projesi İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu ve 2015/99 dosya numarası ile 15.01.2015 tarihli toplantıda etik yönden uygun bulundu. Çalışmaya alınan tüm katılımcılara çalışmanın amacı, yöntemi ve olası riskleri ile ilgili ayrıntılı bilgi içeren onam formu verildi ve yazılı onayları alındı.

Örneklem

Çalışmaya Ocak – Eylül 2015 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Polikliniği'ne başvuran ya da dış merkezlerden çalışmaya katılmaları teklif edilerek yönlendirilen 21 kişi dahil edildi. Hastalar için çalışmaya dahil edilme ölçütleri, DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme/Klinik Versiyon (SCID-I/CV) ile SAB tanısının konulması, en az 6 haftadır psikotrop kullanmıyor olmak (fluoksetin için 8 hafta), 18-50 yaş arasında olmak ve baskın elin sağ el olmasıydı. Kontrol grubu olarak hastalarla cinsiyet, yaş ve eğitim yılına göre bire bir eşleştirilmiş ve baskın eli sağ el olan 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Dışlama ölçütleri, hasta grubu için SCID-I/CV ile SAB'den başka bir psikiyatrik bozukluk tanısının konulması ve SAB ile nedensel ilişkisi olabilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmak, kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının bulunmasıydı. Tüm örneklem için ortak olan dışlama ölçütleri, herhangi bir psikotrop kullanıyor olmak, birinci derece akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması, SCID-I/CV'ye göre alkol ya da madde kullanım bozukluğu tanısının olması, gebe ya da emziriyor olmak, genel tıbbi durumu bozan akut ya da kronik fiziksel bir hastalığa sahip olmak, nörolojik bir hastalık öyküsünün olması ve MRG için kontrendikasyon oluşturan bir durumun olmasıydı. Ancak birinci dereceden daha uzak akrabalarında psikiyatrik bozukluk olanlar ve alkol ya da madde kullanıyor olup klinik olarak kullanım bozukluğu ölçütlerini karşılamayanlar çalışmaya dahil edildi.

Klinik Değerlendirme

Katılımcıların demografik bilgilerini toplamak amacıyla yazarlar tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanıldı.

Katılımcıların tümüne aşağıdaki ölçekler uygulandı:

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme/Klinik Versiyon (SCID-I/CV): DSM-IV I. Eksen tanılarının taranması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur. Yapılandırılmış görüşme, tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliği ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanılarının geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'nin Türkçe için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (First ve ark. 1997, Çorapçıoğlu ve ark. 1999)

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A): 14 maddeden oluşur ve klinisyenin değerlendirme esasına bağlıdır. Ruhsal ve bedensel anksiyete belirtilerini, dikkati, uyku düzenini değerlendiren maddeleri bulunmaktadır. Ülkemiz için geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Hamilton 1959, Yazıcı ve ark. 1998).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Depresyon düzeyini ve belirtilerin şiddetini değini ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Klinisyenin değerlendirme esasına bağlıdır ve fiziksel belirtilere de yer verir. Ülkemiz için geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Hamilton 1967, Akdemir ve ark. 1996).

Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form: Fiziksel sağlık ve aktiviteler, duygular, iş, ev işleri, boş zaman etkinlikleri ve sosyal ilişkiler gibi yaşam alanlarını kapsayan 14 sorudan oluşan bir ankettir. Kişi anketi kendi puanlar ve yüksek puan yüksek hoşnutluk ve doyum düzeyini gösterir (Endicott ve ark. 1993).

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD): Tek bir ölçü kullanarak genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. Sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilir. Klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek uygulanır (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000).

Hasta grubundaki kişilere yukarıdaki ölçeklere ek olarak aşağıdaki ölçekler de uygulandı:

Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği (LSAÖ): Klinisyen tarafından uygulanan bir sosyal anksiyete derecelendirme ölçeğidir. Ölçek 11 adet sosyal etkileşim ve 13 adet performans durumunu tarif eder. Her durum için kişinin anksiyete ve kaçınma düzeyi ayrı ayrı 0-3 arasında puanlanır. Ülkemiz için geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Heimberg ve ark. 1999, Soykan ve ark. 2003).

Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği: İş/okul, sosyal yaşam/boş zaman uğraşları, aile yaşamı/evde sorumluluklar alt ölçeklerini içeren ve bu alanlarda görülen yeti yitimini belirlemek üzere kullanılan bir ölçektir. Puanlama kişinin kendisi tarafından 0 ile 10 arasında değini bir derecelendirmeye göre yapılmaktadır (Sheehan 1986).

Klinik Global İzlenim (KGİ) Ölçeği: Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin klinisyenin yargısına göre değerlendirildiği yedili Likert tipi bir ölçektir (Guy 1976).

İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmamızda 3 Tesla MR görüntüleme cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) ve kafa bölgesine özel 32 kanallı SENSE bobini (coil) kullanılarak tüm katılımcılardan 15 dakika süreyle dinlenme durumu iMRG ölçümü gerçekleştirildi. Görüntüleme öncesinde katılımcıları gerekli hazırlıklar konusunda bilgilendirmek ve görüntülemeye engel oluşturan bir durum olup olmadığını araştırmak için MRG laboratuvarı tarafından hazırlanmış olan iki MR formu doldurularak katılımcılara imzalatıldı. Dinlenme durumu iMRG kayıtları gözler kapalı halde alındı. Anatomik imgeler yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE

sekansı ile elde edildi. Kayıt süresi 02:38 dakika, TR=7700 ms; TE=3800 ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; aksiyal kesit sayısı: 160; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm³; görüş alanı (FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252x209'dur. İşlevsel imgeler T2* ağırlıklı echo-planar (EPI) sekansla AK-PK (Anterior Komisür-Posterior Komisür) hizalı olarak aksiyal düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 07:32 dakika, TR=2000 ms; TE=30 ms; yatırma açısı (flip angle): 90 derece; aksiyal kesit sayısı: 36; kesit kalınlığı: 4 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 2x2x4 mm³; görüş alanı (FOV): 224 mm; veri toplama matrisi: 112x109'dur.

İstatistiksel Değerlendirme

Klinik verilerin istatistiksel analizi için SPSS Statistics 21.0 programı kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar için t-testi, uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

iMRG verilerinden ilgilenilmeyen değişkenliği çıkarmak, denekler arası standardizasyonu sağlamak ve veriyi analize hazırlamak için istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (SPM 8) (Friston 1995) kullanılarak ön-işleme aşamaları gerçekleştirildi: yeniden hizalama (realignment), işlevsel-yapısal bağdaştırma (coregistration), bölütleme (segmentation), mekansal normalizasyon, yumuşatma (smoothing). Ardından, Group ICA fMRI Toolbox (GIFT) paketindeki bağımsız bileşen analizi (BBA) uygulandı (Calhoun ve ark. 2001). BBA yöntemi, ölçülen iMRG verilerindeki farklı kaynaklardan gelen karışım sinyallerinin, birbirinden mekansal olarak olabildiğince bağımsız parçalara ayrıştırılmasına dayanır. GIFT paketi ise BBA analizinin tek adımda tüm grup verilerine uygulanmasına olanak tanımaktadır. Bu şekilde, BBA analizinin bireysel kayıtlar üzerinde gerçekleştirilmesine göre istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle ayrıştırılacak bileşen sayısının araştırmacı tarafından optimize edilmesi veya GIFT paketinin de sağladığı bir algoritmayla hesaplanması gerekmektedir. Bu çalışmada, BBA 42 katılımcının işlevsel veri kümelerine tek adımda uygulandı ve işlevsel imgeler BBA analizinde 30 bileşene ayrıştırıldı. BBA sonucunda elde edilen 30 bileşenin bir kısmı gerçek içsel bağlantı ağı (İBA) bileşenlerini göstermekteyken bir kısmı ise kayıt sırasındaki kafa hareketleri ve benzeri nedenlerle oluşan artefaktlardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada elde edilen anatomik paternlerin literatürde her bir ağ için belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek 15 adet İBA tanımlandı: Olağan durum ağı anteroposterior, prekuneus, posterior singulat ve parahipokampal bileşenleri, Dikkat

çekereklik ağı ve anterior singulat korteks bileşeni, Dorsal dikkat ağı, Merkezi yürütücü ağ dorsal, sağ frontopariyetal ve sol frontopariyetal bileşenleri, Görsel ağ, Somatomotor ağa ait iki bileşen, İşitsel ağ ve Serebellum.

Gruplar arasında İBA bileşenlerine ilişkin karşılaştırmaların ortak mekansal koordinatlarda gerçekleştirilebilmesi için öncelikle tüm grubun İBA'larına tek örneklem için t testi uygulanarak ikili sistemde maskeler elde edildi ($t > 6$). Gruplar arası karşılaştırmalar iki örneklem için t testi ile sadece bu maske ile sınırlı voksellerde gerçekleştirildi. Yinelenen karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek hatalı pozitif sonuçlar SPM 8 yazılımı içinde yer alan rastgele alan kuramına (Random Field Theory) dayanan bir yöntemle (Family-Wise Error, FWE) düzeltildi. İki örneklem t-testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan dikkat çekereklik ağı içerisinde, biri sol supramarginal girusta ve diğeri sol orbitofrontal kortekste yerleşmiş iki küme MarsBaR yazılımı (<http://marsbar.sourceforge.net/>) aracılığıyla ilgi alanı haline getirildi ve her bir katılımcının bu ilgi alanlarına ait voksellerdeki ortalama bağlantısallık değerleri elde edildi. Hasta grubunda ilgi alanı bağlantısallık değerleri ile klinik ölçek puanları arasındaki ilişki Spearman bağıntı analizi ile ölçüldü ve çoklu karşılaştırmalar için FDR (false discovery rate) düzeltilmiş $p < 0,05$ bulgular anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, eğitim yılı, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, alkol ve madde kullanımı, birinci dereceden daha uzak akrabalarda psikiyatrik hastalık olma oranları açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, HAM-A ve HAM-D puanları anlamlı düzeyde yüksek, İGD puanı ve Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi puanı ise anlamlı düzeyde düşüktü. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçek puanları Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun tümünde yaygın tip SAB vardı. Belirtilerin başlangıç yaşı ortalama 15,2 ($\pm 6,8$) idi. Yedi hastaya daha önce SAB tanısı konulmuştu. Bu hastalar birkaç ay süreyle seçici serotonin gerilim inhibitörleri ile tedavi görmüş ve en az bir yıl öncesinde ilaç kullanımları sonlandırılmıştı. İki hasta kısa süreyle bilişsel davranışçı terapiye katılmış, ancak sürdürmemişti. Hasta grubunun Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alt ölçek puanı ortalaması 5,6 ($\pm 2,7$), sosyal yaşam puanı ortalaması 6,3 ($\pm 2,1$), aile yaşamı puanı ortalaması ise 3,0 ($\pm 1,6$) idi. LSAÖ toplam puanı ortalaması 73,8 ($\pm 18,2$), sosyal etkileşim alt ölçek puanı ortalaması 31,5 ($\pm 8,8$), performans puanı ortalaması ise 42,3 ($\pm 10,6$) olarak bulundu. KGİ hastalık şiddeti ölçek puan ortalaması 3,6 \pm 0,7 olarak saptandı.

Tablo 1. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçek puanları açısından karşılaştırılması

	Hastalar	Kontroller	İstatistik	p değeri
	n=21	n=21		
Yaş	27,7 ± 6,5	27,6 ± 6,5	t=0,024	0,981
Kadın cinsiyet	n=7 (%33)	n=7 (%33)	$\chi^2=0,001$	1,000
Eğitim yılı	14,4 ± 2,8	15,1 ± 2,7	t=-0,777	0,422
Sigara kullananlar	n=12 (%57)	n=8 (%38)	$\chi^2=1,527$	0,217
Alkol kullananlar*	n=13 (%62)	n=10 (%48)	$\chi^2=0,865$	0,352
Madde kullananlar*	n=3 (%14)	yok	$\chi^2=3,231$	0,072
Akrabasında SAB olanlar**	n=2 (%10)	yok	$\chi^2=2,100$	0,147
Akrabasında psikiyatrik hastalık olanlar**	n=10 (%48)	n=8 (%38)	$\chi^2=0,389$	0,533
HAM-A	8,8 ± 5,6	3,1 ± 2,3	U=72	0,001
HAM-D	4,3 ± 2,2	2,2 ± 1,9	U=89	0,001
İGD	75,0 ± 6,5	83,1 ± 4,3	U=73	0,001
YHDA	50,4 ± 7,5	57,1 ± 8,4	U=130	0,023

SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu

HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

YHDA: Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi

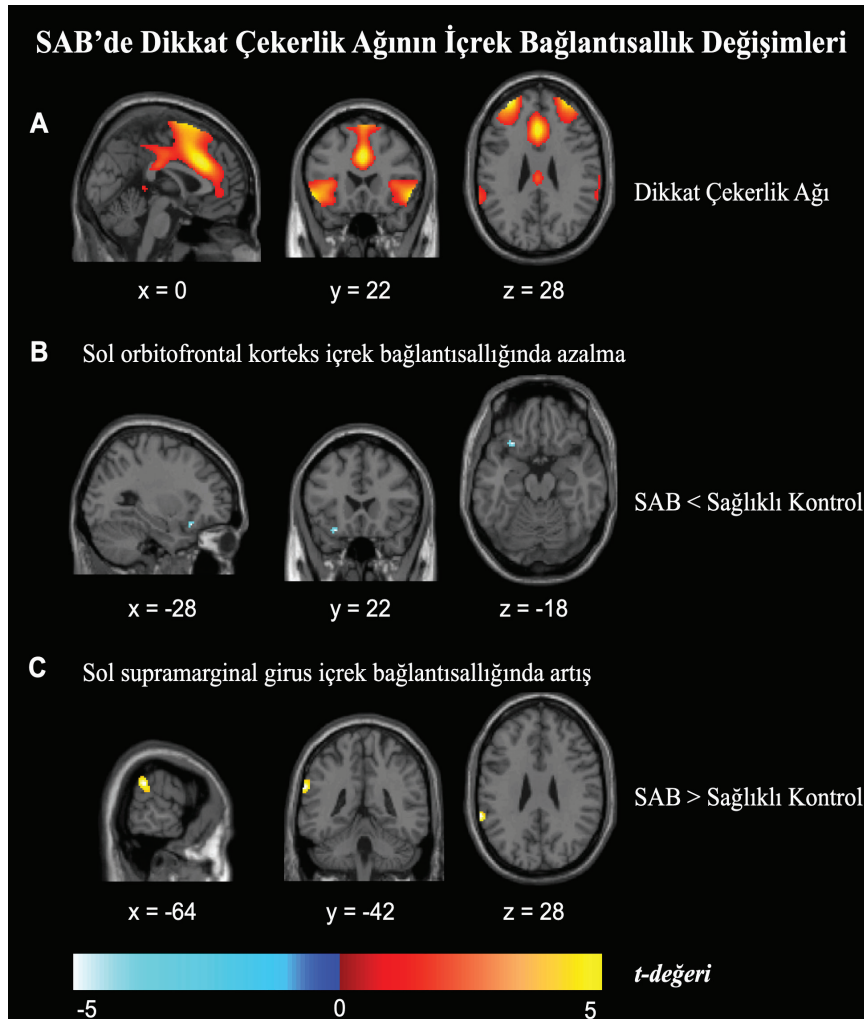
*: SCID-I/CV'ye göre alkol ya da madde kullanım bozukluğu ölçütlerini karşılamayacak düzeyde kullananlar

**: Birinci dereceden daha uzak akrabalarında SAB ve diğer psikiyatrik hastalıklar olanlar

Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

SAB'si olan grup ve sağlıklı kontroller arasında tanımlanan 15 İBA bileşenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere iki

örneklem t-testi ile voksel bazında karşılaştırmalar yapıldı. İki grup arasında dikkat çekerlik ağında anlamlı fark bulundu (Tablo 2). Dikkat çekerlik ağı (Şekil 1A) içinde, biri

**Şekil 1.** Voksel bazında grup karşılaştırması

A) Tüm katılımcıların dahil edildiği bağımsız bileşen analizi ile elde edilen dikkat çekerlik ağı.

B) Sosyal anksiyete bozukluğu olan grupta sağlıklı kontrollere göre, dikkat çekerlik ağı sol orbitofrontal korteks içrek işlevsel bağlantısallığında azalma (tepe düzeyinde düzeltilmiş p=0,048, MNI tepe koordinatları -22 28 -18; küme hacmi = 17 voksel).

C) Sosyal anksiyete bozukluğu olan grupta sağlıklı kontrollere göre, dikkat çekerlik ağı sol supramarginal girus içrek işlevsel bağlantısallığında artış (tepe düzeyinde düzeltilmiş p=0,006, MNI tepe koordinatları -64 -42 28; küme hacmi = 83 voksel).

Anlamlı farklılık gösteren kümeler MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir. MNI: Montreal Neurological Institute

Tablo 2. Tüm beyin için voksel bazında grup karşılaştırması

	Kontrast	Küme (voksel sayısı)	MNI tepe koordinatları			T	Tepe düzeyinde P (düzeltilmemiş)	Tepe düzeyinde P (FWE-düzeltilmiş)
			x	y	z			
Sol orbitofrontal girus	Sağlıklı kontrol > SAB	17	-28	22	-18	5,12	0,001**	0,048*
Sol supramarginal girus	SAB > Sağlıklı kontrol	83	-64	-42	28	5,88	0,001**	0,006*

FWE: Family-Wise Error
MNI: Montreal Neurological Institute
*: p<0,05
**: p<0,001

sol orbitofrontal kortekste, diğeri sol supramarginal girusta olmak üzere iki kümede anlamlı fark bulundu. Buna göre, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, SAB'si olan grupta sol orbitofrontal korteks dinlenme durumu içrek işlevsel bağlantısallığında azalma olduğu (Şekil 1B), sol supramarginal girus dinlenme durumu içrek işlevsel bağlantısallığında ise artış olduğu (Şekil 1C) saptandı.

MRG Bulguları ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkiler

İlgi bölgeleri (sol orbitofrontal korteks ve sol supramarginal girus) ortalama içrek işlevsel bağlantısallık değerleri ile klinik ölçek puanları arasında yapılan bağıntı analizinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir bulguya rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

SAB'li grup ile eşleştirilmiş kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmamızda her ikisi de dikkat çekerlik ağında olmak üzere iki ana bulgu ortaya çıkmıştır. İlk olarak, SAB'li grupta kontrol grubuna göre, dikkat çekerlik ağı sol orbitofrontal korteks içrek işlevsel bağlantısallığında anlamlı bir azalma saptanmıştır. İkinci olarak, SAB'li grupta yine dikkat çekerlik ağı içerisinde sol supramarginal girus dinlenme durumu içrek işlevsel bağlantısallığında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bulgular aşağıda sırasıyla tartışılmıştır.

Orbitofrontal korteks, frontal loblarda bulunan, karar vermede, bağlama uygun davranma becerisinde ve duygusal tepkilerin izlenmesi ve kontrolü ile ilgili nöral aktiviteyi düzenlemede rol oynadığı düşünülen bir prefrontal korteks bölgesidir (Greene ve ark. 2001, Rule ve ark. 2002). SAB'si olan hastalar ile yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarında orbitofrontal korteks ile ilgili çeşitli bulgular saptanmıştır. Bir çalışmada topluluk önünde konuşma yapma görevi sırasında, orbitofrontal aktivasyonda azalma olduğu görülmüştür (Tillfors ve ark. 2001, Lorberbaum

ve ark. 2004). Liao ve arkadaşları, SAB'si olan 22 hastanın dinlenme durumu verilerini analiz etmiş ve sağ amigdaladan medial orbitofrontal girusa olan efektif bağlantısallıkta kontrollere göre artış saptamışlardır. Ayrıca, bu bağlantısallık düzeyi ile LSAÖ kaçınma alt ölçek puanı arasında pozitif bağıntı bulmuşlardır. Yazarlar, amigdala ve orbitofrontal korteks arasındaki karşılıklı bağlantısallıktaki artışın, aralarında sürdürülen emosyon düzenleme bozukluğuna katkısı olabileceği yorumunu yapmışlardır (Liao ve ark. 2010b). Hahn ve arkadaşları, yüz ifadesi tanıma görevi sırasında sol medial orbitofrontal girus ve sol amigdala arasındaki işlevsel bağlantısallığın azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca, bu bağlantısallığın gücü ile hastaların durumsal anksiyete şiddetleri arasında negatif bir ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada, medial orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks arasındaki işlevsel bağlantısallıkta da azalma olduğu görülmüştür (Hahn ve ark. 2011). Geiger ve arkadaşları, 18 hasta ile yaptıkları dinlenme durumu işlevsel bağlantısallık çalışmasında, sol orbitofrontal girus bağlantısallığında azalma saptamış ve tohum temelli analizde sol orbitofrontal girus ile sol amigdala arasındaki bağlantısallığın kontrollere göre artmış olduğunu bulmuşlardır (Geiger ve ark. 2016). Orbitofrontal korteks içrek bağlantısallığında azalma olduğuna dair bulgumuz, her iki çalışmanın ((Hahn ve ark. 2011, Geiger ve ark. 2016) sonuçlarını ve SAB'si olan hastalarda orbitofrontal korteksin amigdala üzerine olan inhibitör etkisinde bozulma olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Talati ve arkadaşları ise, SAB'si olan hastaların sol lateral orbitofrontal kortekslerinde hacim azalması olduğunu göstermişlerdir (Talati ve ark. 2013). Talati ve arkadaşlarının hacim azalmasına dair bulgusu da bu bölgenin etkinliğinin azalması ile ilgili olarak değerlendirilebilir.

Supramarginal girus parietal lobda yer alan, dilin, yazının, uzuvların uzaydaki konumunun, insanların jest ve postürlerinin anlaşılmasında, zihin kuramı ve empati oluşumunda rol oynayan, ayna nöron sistemine dahil olan bir duyuşal ilişkilendirme (association) alanıdır. Lezyonlarında reseptif afazi, apraksi, empati becerisinde

bozulma görülebilmektedir (Mesulam 2000). SAB'si olan hastalar ile geçmişte yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarında supramarginal girus ile ilgili bazı bulgular ortaya konmuştur. Talati ve arkadaşları, iki taraflı supramarginal korteks gri madde hacimlerinde artış saptamışlardır (Talati ve ark. 2013). Bu bulgu, aynı bölgenin etkinliğinin artması ile ilişkili olabileceği için bizim sol supramarginal girus içrek işlevsel bağlantısallığındaki artış bulgumuzla uyumlu olarak değerlendirilebilir. Pannekoek ve arkadaşları, ektanısı ve ilaç kullanımı olmayan SAB'li 12 hasta ile yaptıkları dinlenim durumu iMRG çalışmasında tohum analizi uygulamışlardır. Çalışmada, sağ amigdala tohum olarak seçildiğinde, sol supramarginal girus ile arasında sağlıklı kontrollere göre artmış negatif bağlantısallık olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, dorsal anterior singulat korteks tohum olarak seçildiğinde ise, supramarginal girus ile arasında sağlıklı kontrollere göre artmış pozitif bağlantısallık görüldüğünü ve elde edilen bulgunun dikkat çekerlik ağındaki bozulmaya işaret ettiğini belirtmişlerdir (Pannakoek ve ark. 2013). Jung ve arkadaşlarının çalışmasında, SAB'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre sol amigdala ile fuziform girus, anterior insula, pre-kuneus ve supramarginal girus arasındaki bağlantısallığın artmış olduğu bildirilmiştir (Jung ve ark. 2018). Bu iki çalışmada da dinlenim durumunda supramarginal girus bağlantısallığında artış olması bizim bulgumuzla paralellik göstermektedir.

Dikkat çekerlik ağı içsel ve dışsal uyaranların önemini değerlendirip duyuşsal, duygusal ve bilişsel bilgileri bütünleyerek iletişim, sosyal davranış gibi karmaşık beyin işlevlerine katkıda bulunur (Seeley ve ark. 2007, Sridharan ve ark. 2008, Menon 2015). Dikkat çekerlik ağı içerisindeki bozulmalar sağlıklı ergenlerin durumluk anksiyete düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (Geng ve ark. 2016). SAB'de dikkat çekerlik ağı bağlantısallığında değişiklikler sıklıkla saptanmış olmakla beraber bu konudaki bulgular çelişkilidir (Liao ve ark. 2010a, Pannakoek ve ark. 2013, Prater ve ark. 2013). Rabany ve arkadaşları, olağan durum ağı ve dikkat çekerlik ağı arasındaki dinlenim durumu işlevsel bağlantısallık değişimlerinin SAB tanısı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Rabany ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda da sol orbitofrontal korteks ve sol supramarginal girus, BBA'da dikkat çekerlik ağı bileşeninin parçaları olarak belirlediği için, bu iki küme ile ilgili bulgularımız bir arada değerlendirilerek dikkat çekerlik ağında işlevsel bir bozulma olduğu söylenebilir. Literatürde orbitofrontal korteksin (Chiong ve ark. 2013) ve supramarginal girusun (Goulden ve ark. 2014, Hong ve ark. 2018) dikkat çekerlik ağının içerisinde olarak değerlendirildiği başka çalışmalar da bulunmaktadır.

SAB üzerine yapılan bazı çalışmalarda saptanmış olan klinik ölçek puanları ile bağlantısallık düzeyleri arasındaki

ilişkiyi (Liao ve ark. 2010b, Liao ve ark. 2011, Tükel ve ark. 2015) bizim saptamamış olmamız, çalışmanın dinlenim durumunda yapılmış olması ve hasta sayımızın görece azlığı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri çalışmaya alınan hastaların tümünün yaygın tip SAB'li olması, ektanılarının ve ilaç kullanımlarının olmamasıdır. Ayrıca, görüntülemeyi anksiyeteye neden olan bir uyaran olmadan dinlenim durumundayken yapmış ve analizde geçmiş çalışmalarda anlamlı farklılık gösteren belli bölgelere ait verileri değil, yansız şekilde tüm beyine ait verileri kullanmış olmamız, hastalığın temel oluşum mekanizmasını araştırmak açısından avantajlıdır. Cremers ve Roelofs, SAB ile ilgili yapılmış olan nörobilişsel araştırmalar üzerine 2016'da yayımladıkları eleştirel bir gözden geçirme yazısında, tüm beyin bağlantısallık analizlerinin ilgi alanı analizlerine göre daha anlamlı bulgular sağlayacağını belirtmişlerdir (Cremers ve Roelofs 2016). Çalışmamızın kısıtlılıkları, SCID-I/CV ile ektanılı hastaları dahil etmediğimiz için SAB belirtileri şiddetli olan hastaları dışlamış olma olasılığımız ve hasta sayısının görece düşük olmasıdır. Bu çalışmada yapılan analizlerin daha fazla sayıda hasta ile tekrarlanması bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Ayrıca, anlamlı fark bulunan kümeler kullanılarak tohum temelli analiz yapılması, dikkat çekerlik ağının limbik sistem ile ilişkisini ve bu sayede hastalığın oluşum mekanizmasını araştırmak açısından yararlı olabilir.

Bulgularımız, anksiyete bozukluklarının temel mekanizması olarak kabul gören limbik sistemin yukarıdan aşağıya kontrolündeki bozulma görüşünü destekler niteliktedir. Yukarıdan inhibitör etkiyle kontrolü sağlayan prefrontal bölgeler içindeki bağlantısallığın SAB'lilerde sıklıkla azaldığı bulunmuştur (Ding ve ark. 2011, Hahn ve ark. 2011) ve bu durum prefrontal merkezler arasında ve içinde bozulmuş işlemeye işaret ediyor olabilir. Bu bozulma nedeniyle anksiyete bozukluklarında bilişsel kontrol ve dikkat çekerlik işlemlenmesinin bozulduğu (Bishop 2007) ve bu yüzden korku ve anksiyetenin düzenlenemeyerek kontrolsüzce arttığı (Sylvester ve ark. 2012) ileri sürülmektedir. SAB'nin nöral temelini inceleyen çalışmalarda ise özellikle amigdala, insula ve anterior singulatu da içeren farklı limbik ve kortikal alanlarda aktivite değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (Freitas-Ferrari ve ark. 2010, Brühl ve ark. 2014). Korku devresi diye adlandırılan limbik alanlarda hiperaktivite birçok çalışmada ortaya konulmuş bir bulgudur (Etkin ve Wager 2007, Hattingh ve ark. 2012). Ancak bu bulgular hastalarda anksiyete uyandıran bir görev sırasında yapılan görüntüleme çalışmalarında ortaya çıkmıştır. Bizim bu alanlarda anlamlı bir fark bulmamış olmamızın nedeni, görüntülemeyi dinlenim durumunda yapmış olmamız olabilir. Anksiyeteyi tetikleyen bir uyaran sırasında ortaya çıkan bulgular durumla ilişkiyken, bizim dinlenim

durumunda tespit ettiğimiz bulguların yapısal olan ve hastalığın oluşumuna zemin hazırlayan değişikliklere işaret ettiği düşünülebilir. Bu çalışmada yaptığımız analizleri daha fazla sayıda hasta ile tekrarlamak bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Ayrıca, anlamlı fark bulunan kümeleri kullanarak tohum temelli analiz yapılması, dikkat çekerlik ağının hastalığın oluşum mekanizmasındaki rolünü araştırmak açısından yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Validity, reliability and clinical use of Hamilton depression rating scale. *J Psychiatr Psychol Psychopharmacol* 4: 251-9.
- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Bishop SJ (2007) Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci* 11: 307-216.
- Brühl AB, Delsignore A, Komossa K ve ark. (2014) Neuroimaging in social anxiety disorder-a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev* 47: 260-80.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD ve ark. (2001) A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14: 140-51.
- Chiong W, Wilson SM, D'Esposito M ve ark. (2013) The salience network causally influences default mode network activity during moral reasoning. *Brain* 136: 1929-41.
- Cremers HR, Roelofs K (2016) Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research. *WIREs Cogn Sci* 7:218-32.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12: 33-6.
- Ding J, Chen H, Qiu C ve ark. (2011) Disrupted functional connectivity in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Magn Reson Imaging* 29: 701-11.
- Endicott J, Nee J, Harrison W ve ark. (1993) Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. *Psychopharmacol Bull* 29: 321-6.
- Etkin A ve Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164: 1476-88.
- First M, Spitzer R, Gibbon M ve ark. (1997) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician version (SCID-CV). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C ve ark. (2010) Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 565-80.
- Friston KJ (1995) Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 361-70.
- Geiger MJ, Domschke K, Ipser J ve ark. (2016) Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry* 17: 47-57.
- Geng H, Li X, Chen J ve ark. (2016) Decreased Intra- and Inter-Salience Network Functional Connectivity is Related to Trait Anxiety in Adolescents. *Front Behav Neurosci* 9: 350.
- Goulden N, Khusnulnisa A, Davis NJ ve ark. (2014) The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *Neuroimage* 99: 180-90.
- Greene JD, Sommerville RB, Nystrom LE ve ark. (2001) An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science* 293: 2105-8.
- Guy W (1976) Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. 76: 218-22.
- Hahn A, Stein P, Windischberger C ve ark. (2011) Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage* 56: 881-9.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J of Med Psychol* 32: 50-5.
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6: 278-96.
- Hattingh CJ, Ipser J, Tromp SA ve ark. (2012) Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 6: 347.
- Heimberg RG, Horner K, Juster H ve ark. (1999) Psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale. *Psychol Med* 29: 199-212.
- Hong JS, Kim SM, Bae S ve ark. (2018) Impulsive Internet Game Play Is Associated With Increased Functional Connectivity Between the Default Mode and Salience Networks in Depressed Patients With Short Allele of Serotonin Transporter Gene. *Front Psychiatry* 9:125.
- Jung Y-H, Shin JE, Lee YI ve ark. (2018) Altered Amygdala Resting-State Functional Connectivity and Hemispheric Asymmetry in Patients With Social Anxiety Disorder. *Front Psychiatry* 9: 164
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S ve ark. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
- Liao W, Chen H, Feng Y ve ark. (2010a) Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *NeuroImage*. 52:1549-58.
- Liao W, Qiu C, Gentili C ve ark. (2010b) Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 5(12): e15238.
- Liao W, Xu Q, Mantini D ve ark (2011) Altered gray matter morphometry and resting-state functional and structural connectivity in social anxiety disorder. *Brain Res* 1388: 167-77.
- Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR ve ark. (2004) Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport* 15: 2701-5.
- Menon V (2015) Salience Network. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. 2:597-611. Academic Press: Elsevier.
- Mesulam MM (2000) Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford, Oxford University Press.
- Özgülven HD, Sungur MZ (1998) Sosyal Fobi. *Türk Psikiyatri Derg* 9: 128-38.
- Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ ve ark. (2013) Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 186-95.
- Peterson A, Thome J, Frewen P ve ark. (2014) Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry* 59: 294-300.
- Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H ve ark. (2013) Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 30: 234-41.
- Qui C, Liao W, Ding J ve ark. (2011) Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res* 194: 47-53.
- Rabany L, Diefenbach GJ, Bragdon LB ve ark. (2017) Resting-State Functional Connectivity in Generalized Anxiety Disorder and Social Anxiety Disorder: Evidence for a Dimensional Approach. *Brain Connect* 7: 5
- Rule RR, Shimamura AP, Knight RT (2002) Orbitofrontal cortex and dynamic filtering of emotional stimuli. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2: 264-70.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF ve ark. (1986) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27: 2349-56.
- Sheehan DV (1986) The anxiety disease. London, Bantam Press.
- Soykan Ç, Özgülven HD, Gençöz T (2003) Liebowitz social anxiety scale: the Turkish version. *Psychological Reports* 93(3f): 1059-69.
- Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci* 105: 12569-74.

Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME ve ark. (2012) Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. Trends Neurosci 35: 527-35.

Talati A, Pantazatos SP, Schneier FR ve ark. (2013) Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. Biol Psychiatry 73: 75-84.

Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I ve ark. (2001) Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. Am J Psychiatry 158: 1220-6.

Tükel R, Aydın K, Yüksel Ç, Ertekin E, Koyuncu A, Taş C (2015) Grey matter abnormalities in patients with social anxiety disorder: A voxel-based morphometry study. Psychiatry Research: Neuroimaging 234: 106-12.

Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. Türk Psikiyatri Derg 9: 114-7.

Yoon H-J, Seo EH, Kim J-J, Choo IH (2019) Neural Correlates of Self-referential Processing and Their Clinical Implications in Social Anxiety Disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci 17:12-24.

Not: Bu makale Dr. Ceylan Ergül'ün 'Sosyal Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İncelenmesi' başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.