EK-11 Sonuç Raporu Formatı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : **Altyapı Projesi (AYP)**

Proje No : **14A0759001**

Proje Yürütücüsü : **Prof. Dr.** Halise Özgüven

Proje Başlığı : **MET** RESEPTÖR TİROZİN **KİNAZ CC** POLİMORFİZMİ OLAN **OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLU** BİREYLERDE SOSYAL BİLİŞSEL BECERİLER SIRASINDAKİ BEYİN KORTEKSİ **HEMODİNAMİK YANITLARI**

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

İSTİYORUM ☒

İSTEMİYORUM ☐ GEREKÇESİ:

25.02.2017

Proje Yürütücüsü
İmza

EK-11 Sonuç Raporu Formatı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU

Proje Başlığı

MET RESEPTÖR TİROZİN KİNAZ CC POLİMORFİZMİ OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLU BİREYLERDE SOSYAL BİLİŞSEL BECERİLER SIRASINDAKİ BEYİN KORTEKSİ HEMODİNAMİK YANITLARI

Proje Yürütücüsünün İsmi

Prof. Dr. Halise Özgüven

Araştırmacıların İsmi

Prof. Dr. Özgür Öner

Doç. Dr. Bora Baskak

Prof. Dr. Halit Sinan Süzen

Prof. Dr. Fatma Ayla Aysev

Proje Numarası

14A0759001

Başlama Tarihi

05.12.2014

Bitiş Tarihi

05.12.2016

Rapor Tarihi

25/02/2017

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - " 2017 "

I. PROJENİN TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ADI VE ÖZETLERİ

MET RESEPTÖR TİROZİN KİNAZ CC POLİMORFİZMİ OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLU BİREYLERDE SOSYAL BİLİŞSEL BECERİLER SIRASINDAKİ BEYİN KORTEKSİ HEMODİNAMİK YANITLARI

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal ilişki/iletişim bozukluğu ve kısıtlı ilgi alanı/basmakalıp davranışlar ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Bozukluğun ortaya çıkmasında genetik ve çevresel birçok etkenin rol oynadığı ileri sürülmektedir. OSB'nin etiyolojisine ilişkin genetik çalışmalar sonucu çok sayıda aday gen belirlenmiş ve çok sayıda genetik hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden biri de OSB'li bireylerde MET Reseptör Tirozin Kinaz CC polimorfizmi bulunduğu yönündedir. Planlanan çalışmanın amaçlarından biri sağlıklı ve OSB'li bireylerin, MET Reseptör Tirozin Kinaz CC Polimorfizmi bakımından incelenmesidir.

OSB, heterojen bir belirti kümesini ifade etmekte olup, her bir OSB vakası bir diğerinden oldukça farklı belirtiler gösterebilmektedir. Ancak bütün vakalar için ortak özellik sosyal becerilerde yetersizliktir. Bu bakımdan sosyal becerileri ölçmeye yönelik testler sırasında beyin korteksi görüntülemesi yapılarak ilgili belirtilerin hangi korteks alanı ile ilişkili olduğunun anlaşılması hedeflenmektedir. Planlanan çalışmada sosyal becerilerin bileşenlerinden biri olan zihin okuma becerisini ölçmede kullanılan Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) sırasında fNIRS kaydı alınarak korteks hemodinamik yanıtları incelenmiştir.

Çalışmaya 15–65 yaş arasında, sözel zekâ düzeyi 70 ve üzerinde olan, 21 OSB'li ve onlarla yaş, eğitim düzeyi ve zeka bakımından benzeştirilmiş 20 sağlıklı vaka alınmıştır. Klinik değerlendirme araçlarından yararlanılarak OSB tanısı ve düzeyi belirlenmiş, kan alınmış, fNIRS çekimi yapılmıştır.

OSB grubu Sosyal Biliş testlerinden Toplam Sosyal Biliş puanı, ZK-1 ve İmayı Anlama alt testlerinde kontrol grubundan daha kötü performans göstermiştir. fNIRS ile GZOT sırasında ortaya çıkan oxy-Hb değişiklikleri açısından OSB grubu sol frontal göz alanı, sağ ve sol premotor korteks, sağ ve sol suplementer motor kortekste, sağlıklı kontrollere kıyasla düşük aktivite göstermiştir. Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önceki işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçlarıyla benzerlikler göstermektedir. Bu bulgular OSB'li vakalarda ayna nöronlardaki yetersiz aktivasyona bağlı olabilir ve duygu işlemleme süreçlerinde beklenen belirsizlik hissinin OSB grubunda yeterli aktivite artışı yaratmamasının bir yansıması olarak yorumlanabilir.

Anahtar Sözcükler: *Otizm, otizm spektrum bozukluğu, Gözlerden Zihin Okuma Testi, MET Reseptör Tirozin Kinaz CC Polimorfizmi, fNIRS, zihin okuma, zihin kuramı*

BRAIN CORTEX HEMODYNAMIC ACTIVATIONS DURING SOCIAL COGNITIVE TASKS IN SUBJECTS WITH ASD THAT HAVE MET RECEPTOR TYROSINE KINASE CC POLYMORPHISM

Autism Spectrum Disorder (ASD), is a neurodevelopmental disorder with stereotipic movements, limited interest and with social communication disorder. It is suggested that many genetic and environmental factors play a role in the development of the disorder. A number of candidate genes have been identified as a result of genetic studies on etiology of ASD and a large number of genetic hypotheses have been proposed. One of these hypotheses is that MET Receptor Tyrosine Kinase CC polymorphism is present in individuals with ASD. One of the objectives of the planned study is to examine healthy and ASD individuals with respect to MET receptor Thyrozine Kinase CC Polymorphism.

ASD expresses a heterogeneous set of symptoms, and each ASD case can show quite different symptoms from one another. But common to all cases is the inability of social skills. In this respect, brain cortex imaging is performed during tests to measure social skills and it is aimed to understand which cortex area is related to the related symptoms. In a planned study, cortex hemodynamic responses were investigated by performing fNIRS during a test called the Eyes Mind Reading Test, which was used to measure emotional recognition skills, one of the components of social skills.

Twenty healthy cases between the ages of 15 and 65, whose IQ level is 70 and above, were compared with 21 ASD cases matched with age, education level and IQ were taken into the study. The diagnosis and level of ASD were determined by using clinical evaluation tools, blood was taken and fNIRS imaging data was taken.

The ASD group performed worse than the control group by means of total social cognition score, ToM-1 and Hinting subtests. ASD group showed low activation in left frontal eye area, right and left premotor cortex, right and left supplementary motor cortex compared to healthy controls in terms of oxy-Hb changes during fNIRS by Mind Reading Task. The findings we obtained in our study show similarities with previous functional neuroimaging studies and could possibly be interpreted as the lack of feeling of ambiguity expected in emotion processing processes and lack of mirror neuron activity in the ASD group.

Keywords: *Autism, autism spectrum disorder, Mind Reading Task From Eyes, MET Receptor Thyrozine Kinase CC Polymorphism, fNIRS, mind reading, theory of mind*

II. AMAÇ VE KAPSAM

2.1. Genel Bilgi

OSB sosyal ilişki ve iletişim bozukluğu, kısıtlı ilgi alanı ve basmakalıp davranışlar ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (APA 2013). OSB prevalansı son 30 yıldır giderek artmaktadır ve günümüzde prevalansın %1'e ulaştığı bildirilmektedir (Lai ve ark. 2013). Çok küçük yaşta başlar ve ömür boyu devam eder; olguların büyük bölümü hayatını sürdürebilmek için yaşam boyu destek ve özel hizmetlere ihtiyaç duyar ve hastalığın topluma maliyeti çok yüksektir (hasta başına yılda 90 bin Avro) (van Steensel ve ark. 2013). Umut verici bir nokta olarak, erken tanı konan ve yoğun psikoterapi ve rehabilitasyon alan vakalarda önemli düzelme olduğu gözlenmektedir.

Günümüzde bu hastalığın tanısı yalnızca davranışların gözlenmesi yolu ile koyulmaktadır. Ancak OSB çok heterojen bir tablodur. Vakaların büyük bölümünde tipik otizm belirtileri yerine atipik klinik tablolar görülmektedir. Tedaviden en çok yararlanabilecek küçük yaştaki, zekâ düzeyi normal ve dil gelişimi daha iyi olan olgular ise, tanı konması en zor olan vakalardır. Bu vakalara doğru ve erken tanı konulabilmesi için biyolojik belirteçlere gereksinim vardır.

OSB'si olan bireylerde sosyal biliş ve sosyal algı bozukluğu, yürütücü işlevlerde bozukluk gibi birçok atipik bilişsel belirtinin yanında, duyusal hipersensitivite, kronik konstipasyon ya da diyare gibi gastrointestinal belirtiler, enfeksiyonlara yatkınlık, allerjik ve otoimmun bozukluklarla karakterize immun işlev bozuklukları ve komorbid epilepsi bulunabilir (Geschwind 2009, Marco ve ark. 2011, Lai ve ark. 2013). Belirtilerdeki ve eşlik eden tablolardaki bu çeşitlilik, OSB'de sistemler düzeyinde atipik bir gelişimsel sorun olduğunu düşündürmektedir.

Bu gelişimsel bozukluğa neyin yol açtığı hala belli değildir ama OSB, % 80 oranı ile kalıtılabilirliği en yüksek psikiyatrik hastalıklardan biridir (Ronald ve Hoekstra 2011). OSB'li hastaların kardeşlerinde hastalanma sıklığı % 25'tir ve bu toplumda gözlenen sıklığın yaklaşık 25 katıdır (Constantino ve ark. 2010, Rosenberg ve ark. 2009). Ayrıca hastaların akrabalarında subklinik otizm belirtilerine de sık rastlanır (Losh ve ark. 2008). Bu bulgular genetik etiyolojiyi destekler; bununla birlikte henüz hastalığa yol açtığı kesin olarak gösterilmiş bir gen ya da genetik model saptanamamıştır. Hastalığın kalıtım şekli çok sayıda genin kısıtlı katkılarının olduğu (düşük penetranslı), çoklu kalıtım modelini düşündürmektedir. Bugüne kadar hastalıkla ilişkili olarak aday gösterilen genlerden hiçbiri kalıtımın %10-20'sinden fazlasını açıklayamamıştır (Geschwind 2011). Hastalarda düşük üreme başarısına bağlı negatif seçilim olmasına rağmen hastalığın prevalansının artma eğilimi göstermesi, de nova mutasyonları ya da sık rastlanan, tek başına etkisi olmadığı için negatif seçilimden kaçabilen, çok düşük riskli polimorfizmlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını düşündürmektedir (Grayton ve ark. 2012). Sık rastlanan varyasyonlar (common variant), SNP, CNV ya da mikrosatellit polimorfizmlerinin minör alellerinin genel

populasyonda %1'den daha sık olanlarıdır (Holt ve Monaco 2011). Yine de bugüne dek saptanan genetik asosiasyonların varyansın % 10-20 kadarını açıklaması ve çevresel faktörlerin etkisini destekleyen bulgular, otizmin birçok sık rastlanan varyasyonun bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkan, poligenik ve erken gelişimsel dönemde maruz kalınan çevresel faktörlerin de katkıda bulunduğu bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Zihin Kuramı (ZK) yetisi, kişinin kendi zihninde ve başkalarının zihinlerinde gelişen durumları (duygularını, düşüncelerini, inanışlarını, isteklerini vb.) *çıkarsama yetisini* ifade eden ve kişilerarası bağlamda kavramlaştırılan bir özelliktir. "Zihin kuramı" terimiyle, gerçekte bilinçli olarak "*düşünülen*" bir kuramdan söz edilmemektedir; zihin kuramı, zihinsel durumlara ilişkin atıflar yapabilen otomatik bir yetiyi adlandıran bir terimdir. Karşımızdaki kişilerin duyguları, düşünceleri, inanışları vb. hakkında çıkarım yapabilmek için bazı ipuçları, istemsiz ve otomatik olarak kullanılır. Duygularını farketmek için karşıdaki kişinin öncelikli olarak yüz ifadesi, ses tonu, beden hareketleri "incelenir". İstek, amaç ve niyet yine beden hareketleri, gözlerin bakış yönü gibi bilgiler ile çıkarılabilir. Karşımızdaki kişinin inanışları hakkında fikir sahibi olmak için ise yaşantılarımız ve deneyimlerimiz ile yeni bilgiyi birlikte düşünerek aktif bir süreç kullanırız (Wimmer ve ark. 1988).

Zihin kuramı yetisinin, başka kişilerin bakış açısını duygusal ve düşünsel olarak kavrayabilme, başka kişilerin kendisine benzer ya da farklı özelliklerini fark edebilme, iletişim değeri olan ipuçlarını ayırt edebilme ve genel dünya bilgisini başka kişilerle etkileşim sırasında (herhangi bir zamanda, güncel olarak) kullanabilme gibi temel özelliklerinin varlığı nedeniyle, bu yetilerin her biri için özgül nöral devreler olduğu düşünülmektedir (Frith ve Frith 2006). Zihin kuramı ile ilişkili nöron ağlarının nöroanatomik yerleşimi, işlevsel görüntüleme çalışmaları ile belirlenmiştir. Zihin kuramı deneyleri sırasında aktivite gözlenen alanlar üst temporal sulkusun arka ucu ve temporoparietal bileşke, temporal kutuplar ve medial prefrontal kortekstir (Gallagher ve Frith 2003). Üst temporal sulkusun *eylemin farkındalığı*, medial prefrontal alanın *zihinselleştirme* işlevlerinde öncelikli olarak önemli olduğu düşünülmektedir (Frith ve Frith 1999). Bu alanların aynı zamanda 'ayna nöron' olarak tanımlanan nöronların bulunduğu bölgeler olması (Gallese ve Goldman 1998), karşıdaki kişinin "hareketini taklit etme" görevini üstlenmiş olan bu nöronların, karşıdaki kişinin *davranışını izleme* yetisine ek olarak zamanla *duygularını ve düşüncelerini farkedebilme becerisini* de kazanmış olabileceğini düşündürmektedir. Temporal kutuplar, gözlenen durumun bağlamını semantik bilgileri kullanarak değerlendirir, genel bilgileri o durum için ve o kişiye özgü olarak düşünür. Örneğin, arkadaşları tarafından aşağılanan bir kişiyi daha görmeden (ayna nöron sistemimizi kullanmadan) onun nasıl bir duygu içinde olacağını zihinselleştirebiliriz.

Bir işlevsel nörogörüntüleme çalışmasında, zihin kuramı testleri yapılırken *ventromedial prefrontal korteksin*, bilişsel değil ama *affektif* ZK becerisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shamay-Tsoory ve Tibi-Elhanany 2006). Yine başka bir çalışmada apati, içgörü ve empati yoksunluğu olan frontotemporal demanslı hastalarda zihin kuramının bozulduğu iddia edilmiş

ve bu durumun orbitofrontal ve medial prefrontal korteks disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kipps ve Hodges 2006).

Nörogörüntüleme ve postmortem çalışmalar OSB'li bireylerin beyinlerinde yapısal ve işlevsel farklılıklar olduğunu, bu hastalarda özelleşmiş yerel bölgeler arasındaki anatomik ya da işlevsel bağlantıların sağlıklı kişilere göre daha zayıf olduğu bildirilmektedir. Bu bilgi pozitron emisyon tomografi (Horwitz ve ark. 1988), postmortem mikroskopik çalışmalar (Vargas ve ark. 2005), yapısal ve işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (Carper ve Courchesne 2005, Courchesne ve ark. 2001, Pierce ve ark. 2004) çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların uyaranlara uygun yanıtların verilmesi için gereken bilgi bütünleştirmesini sağladığı (Sporns ve ark. 2000), OSB'li hastalarda ise nöronlar arası lokal bağlantılardaki anormal yapılanma nedeniyle bu bütünleştirmenin gerçekleştirilemediği ve bu bozulmuş konnektivitenin OSB'de görülen sosyal bilişsel ve davranışsal bozuklukları açıklayableceği düşünülmektedir (Belmonte ve ark. 2004, Just ve ark. 2004, Vissers ve ark. 2012).

OSB'de serebral kortekste saptanan ilk önemli patoloji bulgusu minikolon anormallikleridir. Minikolonlar kortekste bulunan en küçük fonksiyonel organizasyon birimleridir. Kortekste piramidal nöronlar, internöronlar, aksonlar ve dentritler birlikte fonksiyon görecek şekilde radyal doğrultuda uzanırlar; aynı minikolon içindeki hücrelerin birbirleri arasında mesaj alış-verişleri olur, birlikte hareket ederler ve minikolonlar içindeki inhibitör internöronların işlevi özellikle önemlidir (Casanova ve ark. 2002). OSB'de kortikal minikolonların sayısında artma, kalınlığında daralma, içerdikleri nöron sayısında artma, hacminde azalma ve nöropillerin sayısında azalma olduğu bulunmuştur. Nöropil sayısındaki azalma inhibitör internöronlarda azalmaya işaret eder ve bu durum epileptik nöbetler ve duyusal hassasiyetlerle ilişkili olabilir (Casanova ve ark. 2006). Minikolonlardaki patoloji ile ilişkili aday gen bölgelerinden biri kromozom 7q31 ve burada bulunan MET Reseptör Tirozin Kinaz (MRTK) genidir. MRTK proteini inhibitör internöronların gelişimi ile ilişkilendirilir ve bu proteinin ekspresyonundaki azalma, sinaptogenezi, nöron migrasyonunu, nöronal diferansiasyonu, immun yanıtları ve gastrointestinal tamir süreçlerini değiştirebilmektedir (Judson ve ark. 2009). OSB'nin etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen birçok aday gen vardır ama bunlar arasında MRTK genini öne çıkartan, klinik tabloda bulunan ve ilişkisiz gibi görünen özellikleri (gastrointestinal belirtiler, immün işlev anormallikleri, epileptik nöbetler, duyusal anormallikler, sosyal bilişsel bozukluklar) aynı potada eritmeyi vaat etmesidir. Bu gen üzerindeki bir polimorfizm (rs 1858830) otizm ile tutarlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Campbell ve ark. 2006, Campbell ve ark. 2007, Campbell ve ark. 2008, Sousa ve ark. 2009, Plummer ve ark. 2013, Jackson ve ark. 2009). Bunun yanında, bu polimorfizmin OSB'de sosyal bilişsel ve iletişim fenotipleri ile ilişkili bulunmuş olması da dikkat çekicidir (Campbell ve ark. 2010).

OSB'li bireylerin toplumsal işlevselliğini erken yaşlardan beri bozan en temel bozukluk sosyal biliş bozukluklarıdır (Wellman ve ark. 2001). Sosyal becerilerin gelişiminde temel basamaklardan biri, yüz tanıma becerisidir. Geçmiş çalışmalarda OSB'li çocuklar, yüz tanıma becerisi bakımından incelenmiştir. Wolf ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında OSB'li çocuklara, otomobil ve ev gibi cansız nesnelerin fotoğrafları ile yüz fotoğrafları sunulmuş; bu

fotoğraflardaki nesnelerin / yüzlerin farklı oryantasyonlardaki tekrar sunumlarında, daha önce gördüğü nesneyi / yüzü benzerleri arasından tanıma becerisi değerlendirilmiştir. Buna göre; OSB'li grup, önceden gördüğü cansız nesneleri, oryantasyonları değiştirilmesine rağmen, kolaylıkla tanımış; ancak yüzleri ayırt edememiştir. Bir diğer çalışmada, tipik gelişim gösteren çocuklar ile OSB'li çocuklar, görsel dikkat becerisine dayalı bir görevde test edilmişlerdir (Riby ve ark. 2011). Deneysel görev, bilgisayar ekranında sunulan bir kelebeği bulmaktır; ancak ekranda hedef uyaran dışında çeşitli yüz resimleri de bulunmaktadır. Çalışmanın sayıltısı, yüz resimlerinin, katılımcının ilgisini çekeceği ve hedef uyaranı bulma süresini uzatacağı yönündedir. Buna göre tipik gelişim gösteren çocuklarda, yüz resimleri dikkat dağıtıcı bir rol oynamış ve çocukların hedef uyaranı bulma süreleri yüz resimlerinin olmadığı deneysel koşula göre daha uzun olmuştur. Buna karşılık OSB'li grup, yüz resimlerinden etkilenmemiş; hedef uyaranı bulma süreleri, yüz resimlerinin bulunmadığı koşuldaki ile aynı olmuştur. Sonuç olarak, araştırma bulguları, OSB grubunun, yüz işlemleme süreci bakımından tipik gelişim gösteren çocuklardan ayrıldığını göstermektedir.

Yüz tanıma ve duygu tanıma becerilerinin gelişimsel yönü üzerinde duran bir fNIRS çalışmasında, otizm riski bakımından düşük ve yüksek risk grubunda yer alan 6–7 aylık bebekler karşılaştırılmıştır (Fox ve ark. 2013). Çalışmada yüz tanıma (tanıdık yüz veya yabancı yüz) koşulu ile duygu tanıma (nötr veya gülümseme) koşulu içeren bir görev kullanılmıştır. Buna göre; düşük risk grubundaki bebeklerde frontal ve lateral beyin bölgelerinde tanıdık yüz koşulunda, yabancı yüz koşuluna nazaran aktivite artışı görülürken, yüksek risk grubundaki bebeklerde yüzün tanıdık olup olmamasının etki yaratmadığı gözlenmiştir. Ayrıca düşük risk grubunda tanıdık yüzün nötr olmasına karşılık, gülümsemesi koşulunda ilgili beyin alanlarında aktivite artışı görülürken, yüksek risk grubunda bunun aksine tanıdık yüzün nötr ifade taşıması koşulunda aktivite artışı gözlenmiştir. Bu bulgular OSB'de yüz tanıma ve duygu tanıma becerilerindeki atipik özelliklerin, gelişimin oldukça erken evrelerinden itibaren görülmeye başlandığına işaret etmektedir.

Chung ve arkadaşlarının (2013) yukarıda özetlenen çalışma bulgularını da kapsayan meta-analizi, OSB için özgüllüğü en yüksek sosyal bilişsel bozukluğun, zihin okuma kusuru olduğunu göstermiştir. Bu yetinin başka sosyal biliş alanlarına göre, diğer bilişsel becerilerden daha az etkilendiği, bu nedenle sosyal bilişin doğrudan değerlendirilmesine en uygun yöntem olduğu öne sürülmektedir (Baron-Cohen ve ark. 1997). Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) Baron-Cohen ve arkadaşlarının bu amaçla geliştirdikleri bir testtir ve sosyal bilişin daha otomatik süreçlerini diğer bilişsel süreçlerden etkilenmeksizin değerlendirdiği öne sürülmektedir (Riby ve ark. 2011). Bu test ile daha önce yapılmış önemli çalışmalar mevcuttur. Geraci ve arkadaşlarının (2010) ventromedial (n = 11) ya da dorsolateral (n = 7) prefrontal kortekste fokal lezyonu olan hastalar ile yaptıkları çalışmada, her iki hasta grubu da GZOT'da zayıf performans sergilemiştir. Fakat sadece ventromedial prefrontal korteksi hasarlı olan hasta grubu pot kırma (Faux-pas) testinde başarısız olmuş; dorsolateral prefrontal korteks hasarı olan grup ise bu testi geçmiştir. Bir diğer çalışmada inme ile sonuçlanan fokal kaudat nükleus hasarı bulunan, 44 yaşındaki bir erkek hastaya iki ayrı zihin kuramı (ZK) testi uygulanmış, hastanın negatif duyguları tanımaya ilişkin test maddelerinde başarısız olduğu gözlenmiştir (Kemp ve ark. 2013). Yapısal beyin görüntüleme teknikleri aracılığıyla

yürütülen bir başka çalışmada, şizofreni hastası olan bireyler ile kontrol grubuna, Gözlerden Zihin Okuma Testi uygulanmış; ayrıca her iki grupta da manyetik rezonans görüntüleme yoluyla voksel temelli morfometri incelemesi yapılmıştır (Hirao ve ark. 2008). Kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında, dorsomedial prefrontal korteks (DMPFC), sol ventrolateral prefrontal kortex (VLPFC), ventromedial prefrontal cortex (VMPFC), anterior singulat kortex (ACC), sağ superior temporal gyrus (STG) ve sağ insula bölgelerinde gri madde azalması gözlenmiştir. Hastalar, GZOT'ta düşük performans göstermişlerdir. Daha da önemlisi GZOT'taki performans düşüklüğü, sol VLPFC'deki gri madde azalması ile ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde bu test sırasında yapılan fMRI ölçümleri, test sırasında aktif olan beyin bölgelerinin superior temporal sulkus, medial prefrontal korteks ve temporal pole olduğunu göstermiştir (Castelli ve ark. 2010).

OSB'ye ilişkin çalışmalar, hastaların sağlıklı kardeşlerinde veya ebeveynlerinde de bir takım otistik eğilimler olduğuna işaret etmektedir. Bu durum, OSB'de genetik bir yatkınlık faktörünün rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotezden yola çıkan bir çalışmada Asperger sendromu olan çocukların ebeveynleri ile tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynleri GZOT performansları ve fMRI profilleri bakımından karşılaştırılmıştır (Baron-Cohen ve ark. 2006). Bulgular hastaların ebeveynlerinde sol medial temporal girus ve dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinin, kontrol grubundaki ebeveynlere kıyasla daha düşük olduğuna; ayrıca kontrollerde gözlenen cinsiyete bağlı farkın, hastaların ebeveynlerinde gözlenmediğine işaret etmektedir. Sonuç olarak; nörogörüntüleme çalışmaları, GZOT ile ilişkili bulunan beyin bölgelerinin başta temporal-parietal korteks alanları olmak üzere medial prefrontal koteks ve dorsolateral prefrontal korteks alanları ile nükleus akkumbens ve amigdala gibi derin beyin yapıları olduğuna işaret etmektedir.

Beyin aktivitesi hem dinlenim durumunda hem de uyaranlar sırasında incelenebilir. fNIRS beynin korteks bölgesinden kayıt alan bir optik görüntüleme yöntemidir. Korteks aktivitesinin invazif olmayan, ekonomik ve kolay biçimde, aynı zamanda fMRI gibi diğer görüntüleme teknikleriyle karşılaştırıldığında gerçek yaşamı en iyi taklit eden ortamlarda ölçülmesine olanak veren yeni bir tekniktir (Rolfe 2000, Cui ve ark. 2011). Doğal ortamda ölçüm yapabildiği (otururken, konuşurken, hareket ederken), zamansal çözünürlüğü iyi olduğu, girişimsel olmadığı ve radyoaktif ışınım içermediği için fMRI, PET gibi yöntemlere göre avantajlıdır. Bu projede daha önce defalarca OSB çalışmalarında kullanılmış olan ve sosyal bilişi doğrudan değerlendiren GZOT testi kullanılarak, sosyal bilişsel performans sırasındaki korteks aktivitesi fNIRS yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalardaki zihin okuma becerisi bozukluğunun MRTK geni CC polimorfizmi ile ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

2.2. Çalışmanın Amacı

Sosyal bilişsel işlevlerdeki bozukluk OSB'deki en temel sorundur ve bu sorunun nöral korelatları bilinmemektedir. Söz konusu proje öncelikle sağlıklı kontrollerde sosyal bilişsel işlevlerin serebral korteksteki işlevsel izdüşümünü hemodinamik yanıtlar aracılığıyla incelemeyi ve bunu OSB'li bireylerdeki izdüşüm ile karşılaştırarak bu bireylerde beynin çalışma dizgesindeki sorunların bir bölümüne ışık tutmayı hedeflemektedir. Yeni bir yöntem

olması nedeniyle fNIRS ile yapılmış çalışmalar genel olarak az olup, bu yöntem OSB'de bugüne dek kullanılmamıştır. Ayrıca OSB'de sosyal bilişsel becerilerin MET reseptör tirozin kinaz polimorfizmi ile ilişkisi de henüz yeterince incelenmiş bir konu değildir. Bu bağlamda söz konusu proje, yöntemi bakımından literatüre özgün katkılar sağlama iddiasındadır.

Çalışmanın amaçları şunlardır:

I. OSB'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde zihin okuma görevi sırasında ortaya çıkan hemodinamik yanıtların incelenmesi ve bu görev ile ilişkili beyin korteksi alanlarının belirlenmesi, bu iki grubun kortikal hemodinamik yanıtlar açısından karşılaştırılması

II. OSB'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde MET Reseptör Tirozin Kinaz CC Polimorfizmi sıklığının karşılaştırılması

III. MET Reseptör Tirozin Kinaz CC Polimorfizmi ile OSB'li bireylerdeki sosyal bilişsel testlerden elde edilen performans arasındaki ilişkinin incelenmesi

IV. MET Reseptör Tirozin Kinaz CC Polimorfizmi ile OSB'li bireylerde zihin okuma görevi sırasında ortaya çıkan hemodinamik yanıtlar arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

OSB'li bireylerde ilk kez yapılacak olan bu fNIRS çalışması ile korteks aktivitesinin sağlıklı ve OSB'li bireyler üzerinde incelenmesi, OSB'li bireylerde temel bir bozukluk olan zihin okuma becerisinin hangi korteks alanları ile ilişkili olabileceği hakkında bilgi vermesi bakımından OSB'nin patofizyolojisini açıklamaya yönelik bilgilerimize katkı sağlayacaktır. Ayrıca bu becerinin olası bir SNP ile ilişkisi de araştırılacaktır.

III. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Araştırmaya 15–65 yaşları arasında olan, çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan ve katılmaya gönüllü olan toplam 48 kişi alınmıştır. Bunlardan 28'i DSM-V'e göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan hastalar, 20'si ise herhangi bir nöropsikiyatrik bozukluğu bulunmayan 20 sağlıklı kontroldür. OSB vakaları Haziran 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran vakalar arasından alınmıştır. Sağlıklı kontroller ise araştırmacıların çevresinden kartopu yöntemiyle, hasta grubu ile yaş ve eğitim süresi bakımından benzeştirilerek toplanmıştır.

Hastalar için araştırmaya dahil olma ölçütleri şunlardır:

1. 15-65 yaş aralığında olmak
2. En az ilköğretim mezunu olmak
3. Sözel WAIS-R (IQ) puanının 70 ve üzerinde olması
4. DSM-V'e göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamak
5. Sağ elli olmak

Hastalar için araştırmadan dışlanma ölçütleri şunlardır:

1. Nörolojik bir hastalığın olması (epilepsi vb.)
2. Bilinç kaybı ile seyretmiş kafa travması öyküsünün olması
3. Major bir genetik ya da sendromik hastalığının olması
4. Psikiyatrik ölçekler ve bilişsel testlerin uygulanmasına engel olacak herhangi bir fiziksel özür varlığı (görme, işitme kaybı, motor kayıp vb.)
5. Araştırmaya katılmayı kabul etmemek

Sağlıklı kontroller için araştırmaya dahil olma ölçütleri şunlardır:

1. 15-65 yaş aralığında olmak
2. En az ilköğretim mezunu olmak
3. Sözel WAIS-R (IQ) puanının 70 ve üzerinde olması
4. DSM-V'e göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamamak
5. Sağ elli olmak

Sağlıklı kontroller için araştırmadan dışlanma ölçütleri şunlardır:

1. Nörolojik ve majör bir psikiyatrik hastalığının olması (epilepsi, bipolar bozukluk, şizofreni, DEHB vb.)
2. Bilinç kaybı ile seyretmiş kafa travması öyküsünün olması
3. Major bir genetik ya da sendromik hastalığının olması
4. Psikiyatrik ölçekler ve bilişsel testlerin uygulanmasına engel olacak herhangi bir fiziksel özür varlığı (görme, işitme kaybı, motor kayıp vb.)

5. Araştırmaya katılmayı kabul etmemek

Vakaların sözel IQ puanlarının 70'in üzerinde olduğu WAIS-R testi uygulanarak, sağlıklı kontrollerin herhangi bir psikiyatrik hastalıklarının olmadığı ise SCID–I kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2. Veri Toplama ve Analiz

3.2.1. Deney Protokolü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran vakalar arasından OSB tanısı düşünülen vakalar bu projenin birinci ve üçüncü yazarı tarafından değerlendirildi ve tanısı her iki klinisyen tarafından da DSM-V'e göre OSB olarak değerlendirilen vakalar çalışmaya alındı. Bu vakalardan öncelikle çalışmaya katılmaları için yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı. Sosyodemografik veri formu, el tercihi anketi ve diğer klinik ölçeklerin doldurulmasının ardından bir psikolog tarafından hastalara WAIS-R ve zihin kuramı testleri uygulandı. Bu aşamada poliklinikte görevli bir hemşire hastalardan DNA analizi için 5 ml venöz kan örneği aldı. Daha sonra uygun olan hastaların Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi fNIRS Laboratuarı'nda Gözlerden Zihin Okuma Testi'nden uyarlanmış olan bir zihin okuma görevi sırasındaki kortikal hemodinamik yanıtları kaydedilmiştir. Aynı prosedür sağlıklı kontrollere de uygulanmıştır, tek fark sağlıklı kontrollere, kendilerinde herhangi bir psikiyatrik hastalık olmadığının teyid edilmesi için SCID-I uygulanmış olmasıdır.

3.2.2. Kullanılan Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları

3.2.2.1. Vaka Takip Formu

Bu form araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olup araştırmaya katılan deneklerle ilgili yaş, eğitim, sosyoekonomik durum gibi verileri, hastalardaki komorbid tanılar, kullandıkları ilaçlar, aile öyküleri gibi klinik bilgileri içermektedir (Ek 1).

3.2.2.2. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV'e göre Eksen-I bozukluk tanısını araştırmak amacıyla kullanılan ve görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Altı modülden oluşmaktadır. DSM-IV Eksen-I'de yer alan 38 bozukluğu tanı ölçütleriyle, 10 tanesini ise tanı ölçütleri olmadan araştırmakta ve uygulama ortalama 1 saat sürmektedir. First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollerin psikiyatrik tanıları olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

3.2.2.3. Chapman'ın El Tercihi Anketi

'Chapman'ın El Tercihi Anketi", Chapman ve Chapman (1987) tarafından geliştirilmiştir. Katılımcıların baskın olarak kullanılan el, göz ve ayak tercihini belirlemek amacıyla uygulanan ve ilgili tercihleri yansıtacak çeşitli görevler (yazı yazma, ayakla topa vurma, yazı okuma vb.) içeren bir ölçektir. Üç seçenekli 13 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek puan 13 ile 39 arasında değişir. Ölçekten 13-17 arası puan alan kişiler "sağlak", 18-32 arası puan alanlar "iki elli", 33 ve üstünde puan alanlar "solak" olarak gruplandırılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Nalçacı ve arkadaşları (2002) tarafından yapılmıştır (Ek 2).

3.2.2.4. Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği-Revize Form (WAIS-R)

Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği-Revize Form (WAIS-R) (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised), Wechsler (1981) tarafından geliştirilmiş, yetişkinlerin zekâ düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu kapsamlı ölçek, dünyada etkili bir zekâ ölçüm aracı olarak kullanılmaktadır. Test, kelime bilgisi, matematik becerisi, yargılama gibi sözel ve parça birleştirme, resim tamamlama gibi performans becerileri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Toplam 10 alt ölçeği vardır. WAIS-R araştırmaya katılan deneklerin sözel, performans ve toplam zihinsel düzeylerinin belirlenmesi ve normal sınırların altında puana sahip olan deneklerin çalışmadan çıkarılması, ayrıca hasta ve kontrol gruplarının zeka düzeyleri bakımından benzeştirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

3.2.2.5. Sosyal Biliş (SB) testleri

Çalışmada SB becerilerini değerlendirmek amacıyla üç adet birinci derece ve iki adet ikinci derece Zihin Kuramı (ZK) testi ile, iki hikayeden oluşan bir imayı anlama testi (hinting) ve iki hikayeden oluşan bir pot kırmayı fark etme testi (faux pas) kullanılmıştır. Bu testler kısa öykülerden ve bu öykülerle ilgili sorulardan oluşmaktadır. Öykülerin sonunda deneklere zihin kuramı becerilerini değerlendiren sorular sorulmaktadır. Doğru yanıtlanan soru sayısı, kişinin ZK performans düzeyini göstermektedir. Bu testler ile bir batarya oluşturulmuş ve oluşturulan bu batarya ülkemizde daha önce yapılmış araştırmalarda da kullanılmıştır (Özgüven ve ark. 2010, Yücel ve ark. 2016, Sakarya ve ark. 2012) (Ek 3).

3.2.2.5.1. Birinci ve İkinci Derece ZK Testleri

Birinci ve ikinci düzey zihin kuramı testleri, kişinin kendi zihinsel durumu ile diğer bir kişinin zihinsel durumunu ayırt edebilmeye ve diğer kişinin sahip olduğu bakış açısı ve bilgi düzeyine göre nasıl tepki vereceğini tahmin etmeye dayalı testlerdir. İkinci düzey testler ilk düzeye göre daha zordur.

Bu çalışmada kullanılan birinci derece ZK'nı (ZK-1) değerlendiren ilk testte Frith ve Corcoran (1996) tarafından kullanılan altı öyküden 2 tanesi seçilmiştir. Bu testlerde öykü ile ilgili bir gerçeklik sorusu, bir bellek sorusu, bir de karakterin durum hakkındaki yanlış

inancını sorgulayan zihin kuramı sorusu bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan birinci derece ZK testlerinin ikincisi Perner and Wimmer (1985) tarafından kişilerin düşünce süreçlerini değerlendirmede kullanmak üzere geliştirilmiştir. Daha sonra Baron-Cohen ve arkadaşları (1989, 1997a, 1997b) bu testlerin otizm tanılı hastalarda da kullanılabileceğini bildirmiştir. Öyküler okunduktan sonra isimlendirme, hatırlatıcı sorular, doğrulama, gerçeklik ve bellek sorularıyla deneklerin öyküyü kavrama ve doğru değerlendirme yapabilme becerileri ölçülmektedir. İsimlendirme ve hatırlatıcı sorular ana tepkideki bellek etkisini anlamak amacıyla sorulmaktadır. Öyküler, denekler gereksinim duyduklarında tekrar okunmaktadır. Doğru yanıtlar 1, yanlış yanıtlar 0 puan değerindedir. Puanın yüksekliği ZK becerileri ile doğru orantılıdır.

İkinci derece ZK'nı (ZK-2) değerlendirmek için kullanılan ilk testte Bowler tarafından geliştirilen kısa öyküler, uyarlama yapılarak kullanılmıştır (Bowler 1992). İki farklı öykü kullanılmasının amacı iki öyküden veri toplamak ve Bowler'ın da belirttiği gibi öyküdeki kişiliklerin özelliklerini değiştirerek odaklaşılan farklı niteliklerin (yer, kişi, durum gibi) yargılamayı etkileyip etkilemediğini de görmektir. Öyküler okunduktan sonra isimlendirme, hatırlatıcı, doğrulama, gerçeklik ve bellek sorularıyla deneklerin öyküyü kavrama ve doğru değerlendirme yapabilme becerileri ölçülmektedir. İsimlendirme ve hatırlatıcı sorular ana tepkideki bellek etkisini anlamak amacıyla sorulmaktadır. Öyküler denekler gereksinim duyduklarında tekrar okunmaktadır. İkinci derece ZK'nı değerlendiren ikinci testte Frith ve Corcoran tarafından kullanılan altı öyküden 1 tanesi seçilmiştir. Bu testlerde öykü ile ilgili bir gerçeklik sorusu, bir bellek sorusu, bir de, bir karakterin bir başka karakter hakkındaki yanlış inancını sorgulayan zihin kuramı sorusu bulunmaktadır (Frith ve Corcoran 1996). Doğru yanıtlar 1, yanlış yanıtlar 0 puan değerindedir. Puanın yüksekliği ZK becerileri ile doğru orantılıdır.

3.2.2.5.2. İmayı Anlama (Hinting) Testi

Doğrudan olmayan sözel ifadelerin altında yatan gerçek niyetleri anlayabilme yeteneğini ölçmeyi hedefleyen bu test Corcoran ve arkadaşları (1995) tarafından geliştirilmiştir. Orijinali on hikayeden oluşan testin iki hikayesi Türkçe'ye çevrilerek uygulanmıştır. İki karakter arasında geçen bir diyaloğun içerisinde karakterlerden birinin ifade ettiği imanın denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı test edilir. Doğru yanıtlar 1, yanlış yanıtlar 0 puan değerindedir. Puanın yüksekliği ZK becerileri ile doğru orantılıdır.

3.2.2.5.3. Pot Kırmayı (Faux pas) Fark Etme Testi

"Faux pas" Fransızca bir terim olup, "gaf yapma, pot kırma" gibi anlamlara sahiptir. Otizmli bireylerde sosyal bağlama uygun tepkiler verme ile ilişkili becerilerin değerlendirilmesinde kullanılan testtir. Bu testte çeşitli sosyal hikâyeler yer almakta, katılımcıya bu hikâyedeki duruma ilişkin sorular sorulmakta; sosyal bağlam gereği yapılması uygun olan davranışı bulabilmesi beklenmektedir. Kişinin, bir başkasının bir ortamda yanlış bir şey söylediğini ya da uygun olmayan bir biçimde davrandığını anlayıp anlamadığını, eğer bunu anlarsa kendisini

küçük düşmüş hissedeceğini kavrayabilme becerisini değerlendirir. Dolayısıyla bir başkasının nasıl hissedeceğine empati yapabilmeyi de kapsar. Baron-Cohen ve arkadaşları (1999) tarafından oluşturulan testin orjinalinde on öykü vardır, bunlardan ikisi Türkçe'ye çevrilerek uygulanmıştır. İki karakter arasında geçen bir diyaloğun içerisinde karakterlerden birinin kırdığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla test edilir. Doğru yanıtlar 1, yanlış yanıtlar 0 puan değerindedir. Puanın yüksekliği ZK becerileri ile doğru orantılıdır.

3.2.2.5.4. Toplam Sosyal Biliş Puanı

Bu çalışmada ZK-1, ZK-2, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Fark Etme testi puanları toplanarak, toplam sosyal biliş puanı elde edilmiştir.

3.2.2.6. Gözlerden Zihin Okuma Testi -Türkçe Formu

Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin (GZOT-TF) Türkçe formunun elde edildiği Gözlerden Zihin Okuma Testi-Gelişitirilmiş versiyonu (Reading Mind in the Eyes Test-Revized Versio: RMET-R) Baron-Cohen ve ekibi tarafından 2001'de geliştirilmiştir (Baron-Cohen ve ark. 2001). Yıldırım ve arkadaşları (2011) tarafından Türkçe uyarlaması yapılan testin, test-tekrar test güvenilirlik katsayısı 0.65 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma sırasında yapılan madde analizi sonucunda testin orijinal formunda yer alan iki maddenin (19. ve 21. maddeler) iç geçerliği düşük bulunarak ilgili maddeler testten çıkarılmıştır. Böylelikle, Türkçe formda 34 adet madde yer almaktadır. Testin kullanılış amacı göz resimlerinden duyguları tanıyabilme becerisini değerlendirmektir. Testin kontrol koşulu olarak her bir maddede yer alan göz resimlerinin hangi cinsiyetten bir bireye ait olduğu sorulmaktadır. Bu test bu çalışmada fNIRS'a uyarlanarak kullanılmış ve puanlaması da bu uyarlamaya göre yapılmıştır. fNIRS uygulaması sırasında kişilerin GZOT sırasında verdikleri doğru yanıt sayısı ile doğru yanıt yüzdelerinin çarpımıyla Gözlerden Zihin Okuma Performansı (GZOP) elde edilmiştir. Alınan puanın yüksekliğiyle GZOP başarısı doğru orantılıdır. Kontrol koşulu olan yine GZOT kullanılarak geliştirilmiş olan Cinsiyet Tanıma Görevi (CTG) de benzer şekilde puanlanmıştır. Kişilerin CTG sırasında verdikleri doğru yanıt sayısı ile doğru yanıt yüzdesi çarpımıyla Cinsiyet Tanıma Görevi Performansı (CTGP) elde edilmiştir. Alınan puanın yüksekliğiyle CTGP başarısı doğru orantılıdır.

3.2.2.7. Otizm Tanı Gözlem Ölçeği

Otizm Tanı Gözlem Ölçeği (Autism Diagnostic Observation Schedule/ADOS), ergen ve erişkin bireylerin otizm belirtileri ve belirti düzeyi bakımından değerlendirilmesinde ve tanı konmasında kullanılan testtir (Lord ve ark. 1999). Test, özel uzmanlık gerektirmekte olup, uygulayıcı yetki belgesi gerektirmektedir. Mevcut çalışmada ADOS'un, bu konuda eğitim almış olan Prof. Dr. Özgür Öner tarafından uygulanması planlanmıştır. Ancak bölüm 3.3.'de açıklandığı gibi, araştırmacının bir başka ile taşınması nedeniyle vakalara ADOS uygulanamamıştır.

3.2.2.8. Sosyal İletişim Ölçeği

Sosyal İletişim Ölçeği (SİÖ), otizm tanısı sırasında ebeveynlerin doldurduğu; 40 maddeden oluşan ve iki seçenekli (evet/hayır) olarak yanıtlanan bir ölçektir. Öner ve arkadaşları tarafından Otizm Tanı Görüşmesi (Autism Diagnostic Interview, ADI) temel alınarak hazırlanan ölçek, aynı araştırma ekibi tarafından psikometrik özellikleri bakımından farklı yaş gruplarında incelenmiş; Türkiye örneklemine standardizasyonu yapılmıştır (Öner ve ark. 2012). Ancak bölüm 3.3.'de açıklandığı gibi, Özgür Öner'in bir başka ile taşınması nedeniyle vakalara SİÖ uygulanamamıştır.

3.2.3. fNIRS Protokolü

3.2.3.1. fNIRS nedir?

Fonksiyonel Near-infrared spektroskopi (fNIRS), in vivo koşullarda beyin oksijenasyonunun ölçülmesine olanak sağlayan, invazif olmayan, optik bir görüntüleme yöntemidir. Yöntem, 695 ve 830 nm dalga boyundaki kızılötesine yakın ışınlar ile dokudaki oxy-hemoglobin ve deoxy-hemoglobin rölatif konsantrasyonlarını ölçmektedir (Yamashita ve ark. 1996). Oxy-hemoglobin (Oxy-Hb) ve indirgenmiş formu deoxy-hemoglobin (Deoxy-Hb), ışığın özgül dalga boylarında farklı emilim spektrumları ortaya çıkarır. Beer-Lambert yasasına göre, beyin dokusunda absorbe olan ışığın emilim miktarı ile oxy-Hb ve deoxy-Hb seviyeleri hesaplanabilmektedir. Dolayısıyla bu veriler, beyin dokusu oksijenlenmesinin-metabolizmasının in- vivo belirteci olarak kullanılabilmektedir. Diğer işlevsel görüntüleme yöntemlerine kıyasla ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invazif olması önemli avantajlarıdır. Ayrıca, fNIRS işlevsel MRG ve PET gibi diğer işlevsel görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, daha uzun süre kayıt alabilme imkânı da sağlamaktadır. Denekten bilgisayarda çeşitli bilişsel testler uygulandığı sırada, ayakta ya da oturur pozisyonda, tümüyle hareketsiz olması gerekmeksizin, başına üzerinde optodlar bulunan bir kep giydirilerek kayıt alınması mümkün olmaktadır.

3.2.3.2. Araştırmada kullanılan fNIRS cihazı ve AÜ-BAUM fNIRS Laboratuarı

Bu araştırmada Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜ-BAUM) fNIRS Laboratuarı'nda bulunan Hitachi ETG–4000© fNIRS cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz hali hazırda zamansal çözünürlüğü en iyi olan ve korteksin 3 cm. derinliğine kadar, saniyenin onda biri zamansal çözünürlüğünde aktivite ölçümü yapabilen en gelişmiş fNIRS cihazlarından biridir (Okada ve Delpy 2003).

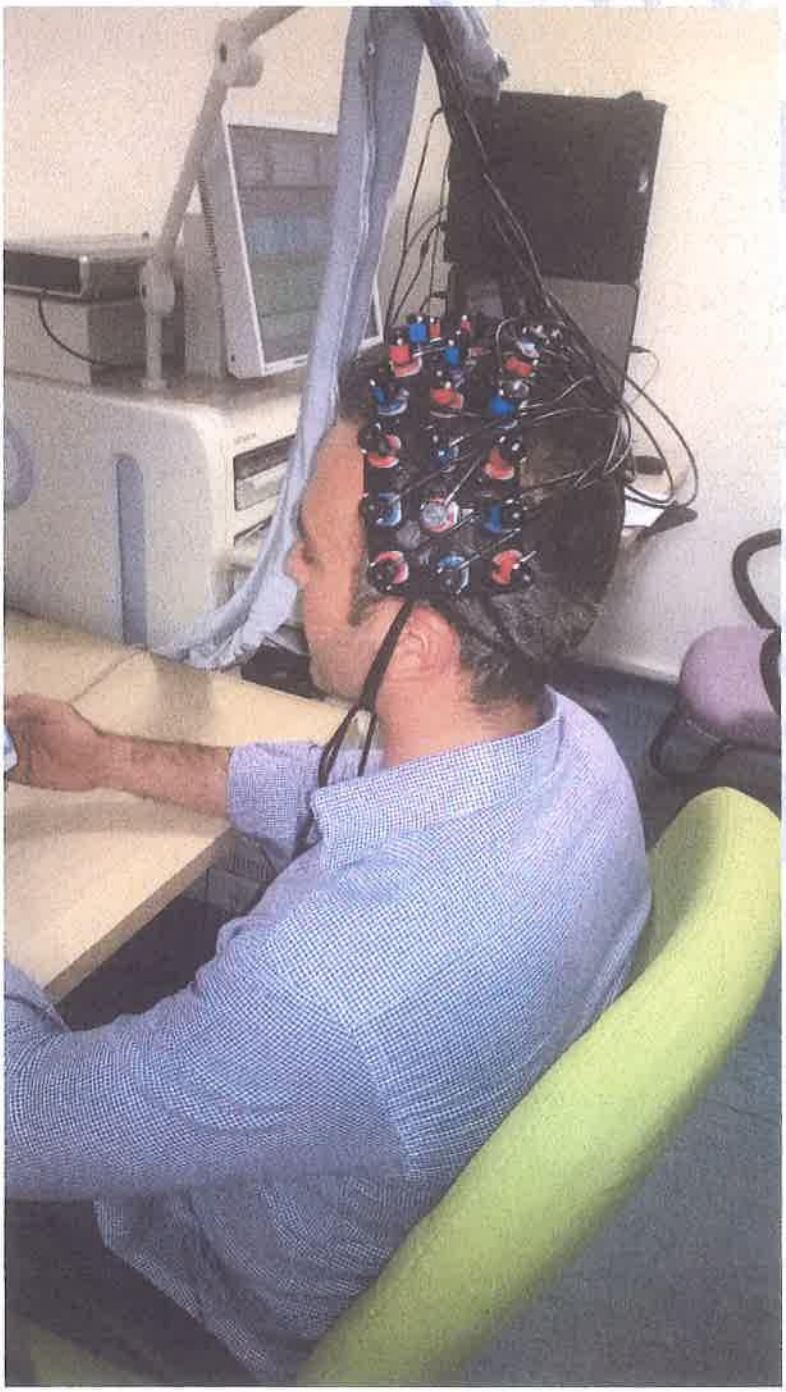
AU-BAUM fNIRS Laboratuvarı, 2012 yılında açılmış bir laboratuvar olup, bu laboratuvarda bilişsel nörogörüntüleme çalışmaları yürütülmektedir. Altı adet uluslar arası yayın yapılmıştır, halen dört adet proje yürütülmektedir. Ayrıca, laboratuarda bir doktora ve iki uzmanlık tezi de yürütülmektedir.

3.2.3.3. fNIRS prosedürü

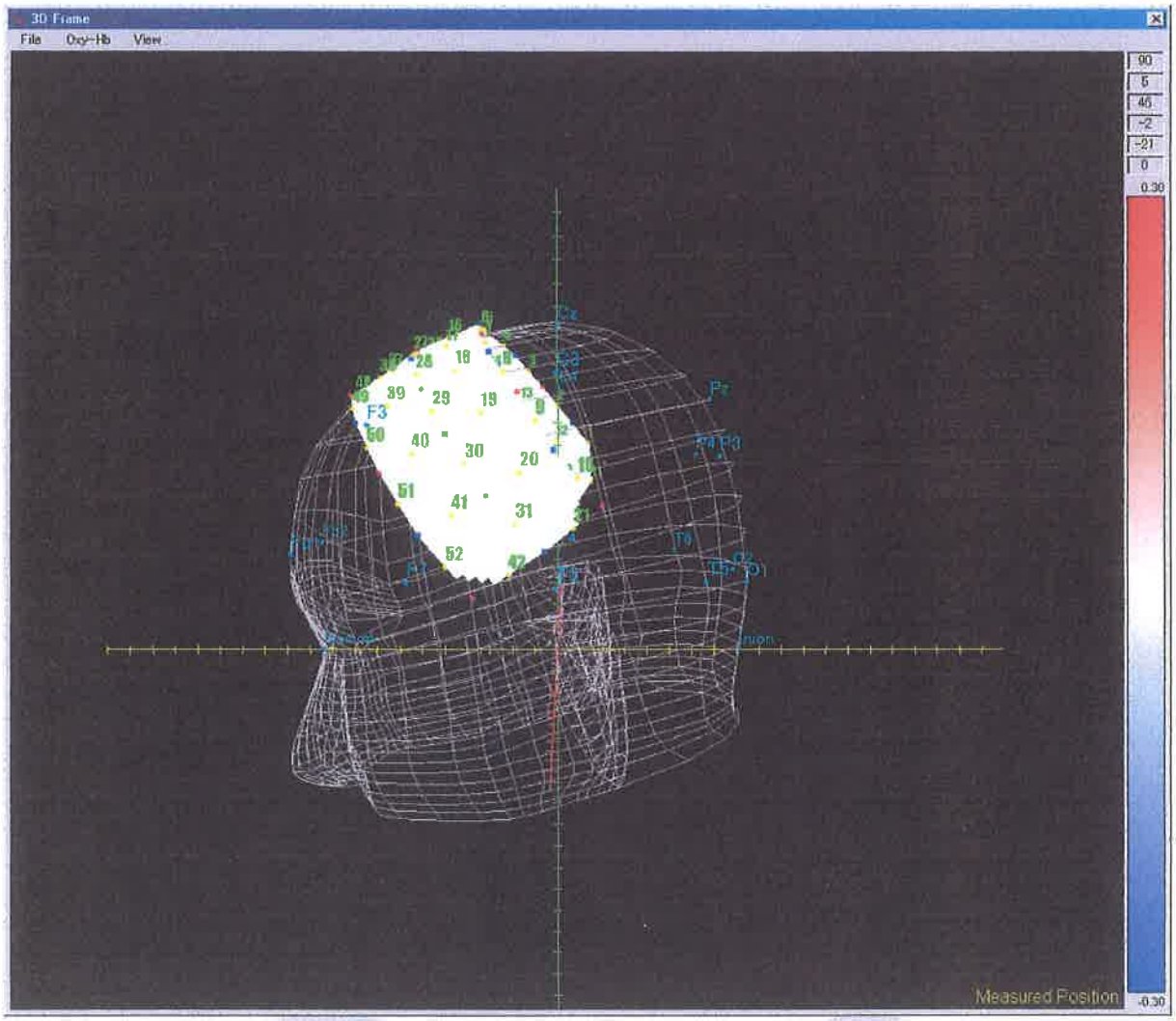
fNIRS kaydı, AU-BAUM fNIRS Laboratuarı'nda, sessiz bir ortamda, 52 kanallı kep kullanılarak yapılmıştır. Optodların yerleştirileceği bölgelerden saçlar itilerek uzaklaştırılmış,

Refraksyon kusuru olan kişilere kepin yerleştirilmesinin ardından gözlükleri takılmıştır. fNIRS kaydı sırasında denek uyaran bilgisayarının karşısına, monitörden 70 cm. uzağa oturtulmuştur. fNIRS kaydına başlanmadan önce deneğe görev anlatılmış, deneme uygulamaları yapılmış ve deneğin uygulanacak görevi tam olarak anladığından emin olunmadan fNIRS kaydına başlanmamıştır. Denekten kayıt sırasında konuşmaması, araştırmacı ile iletişim kurmaması, mümkün olduğu kadar az hareket etmesi istenmiştir.

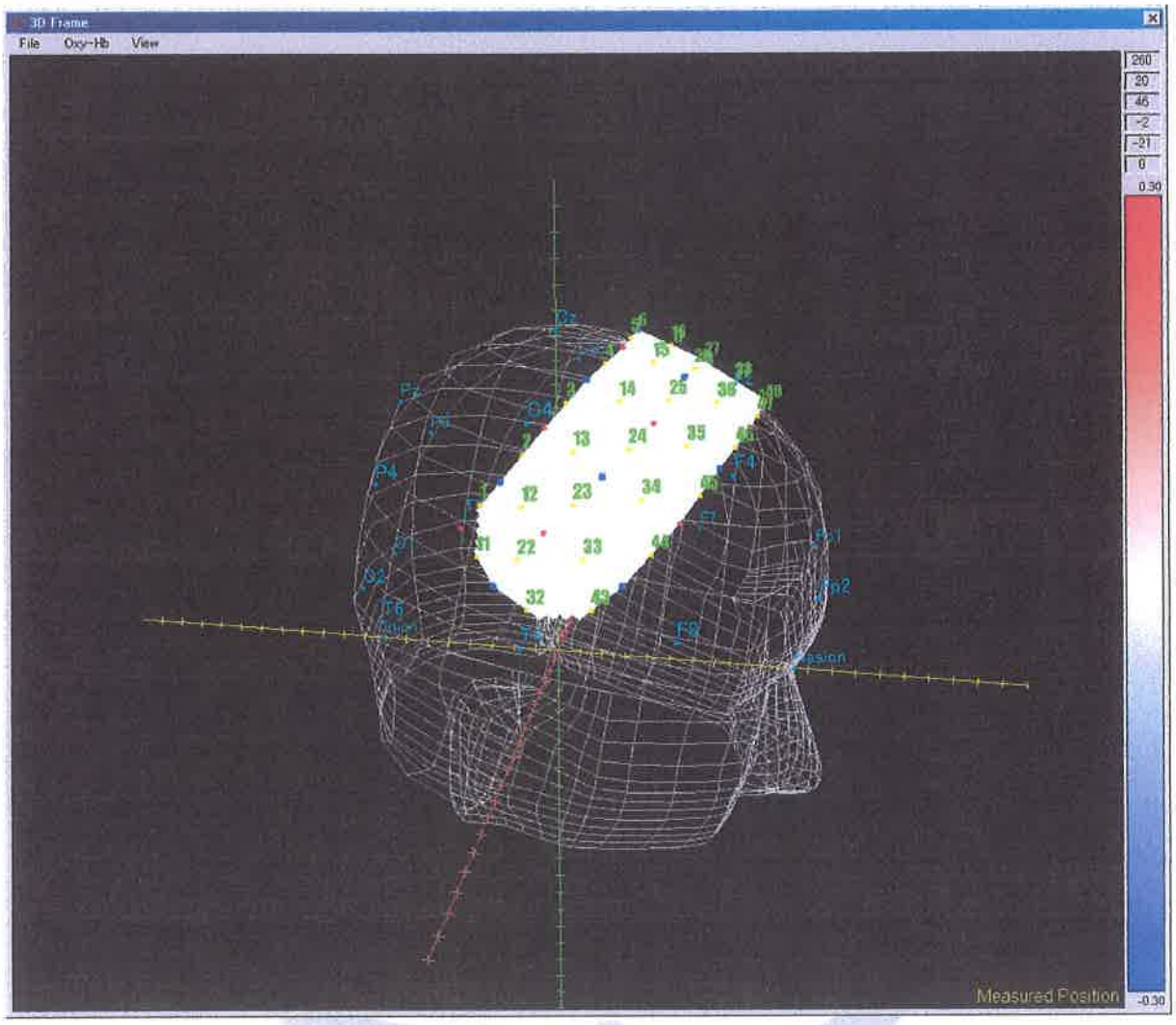
Resim-1. Ankara Üniversitesi fNIRS Laboratuarında Alınan Kayıtlarda Optodların Deneğin Kafası Üzerindeki Yerleşim Şekli



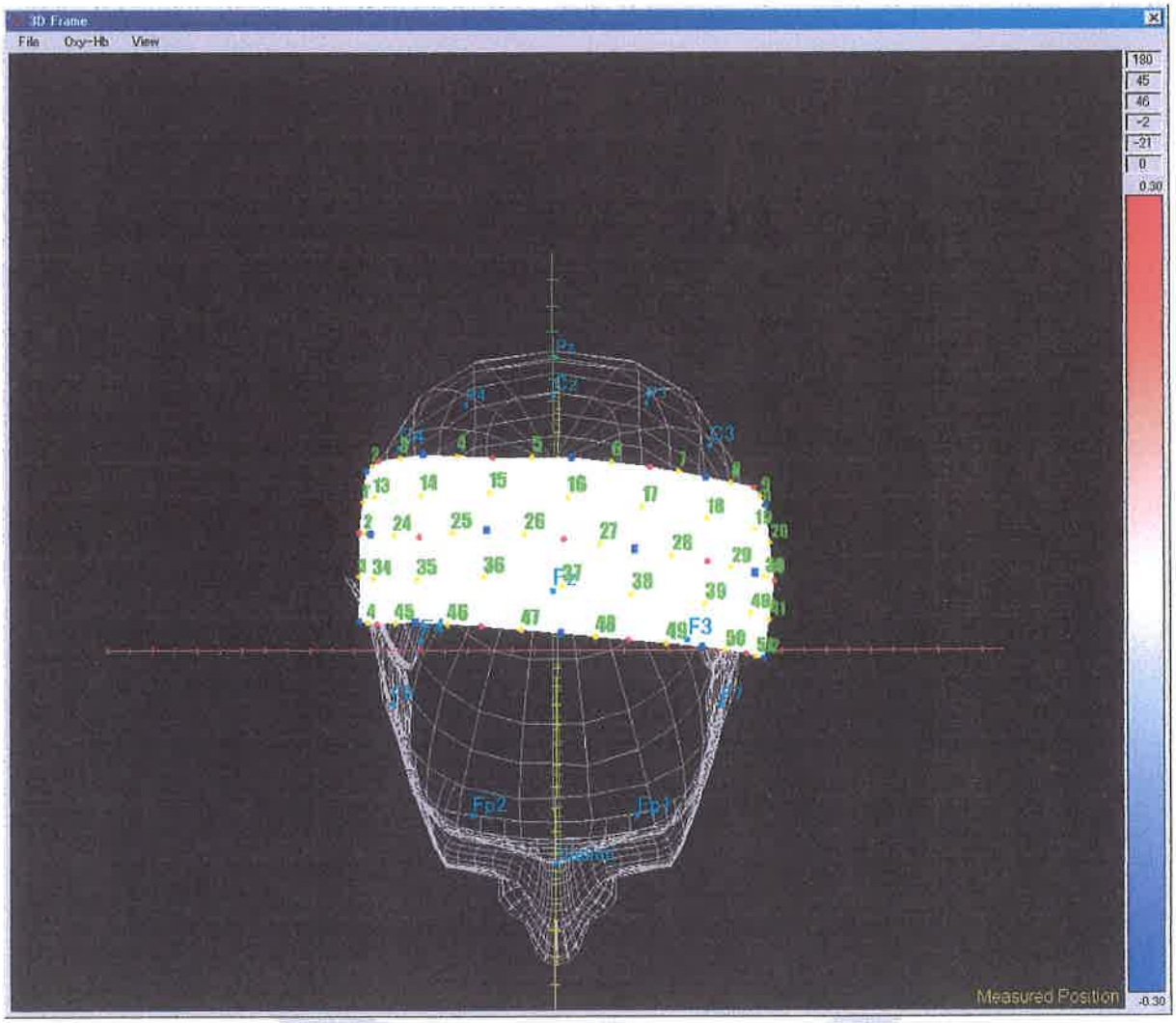
Resim-2. Ankara Üniversitesi fNIRS Laboratuarında Alınan Kayıtlarda Optodların Uluslar Arası 10-20 Sistemine Göre Yerleşim Şekli (soldan bakış)



Resim-3. Ankara Üniversitesi fNIRS Laboratuarında Alınan Kayıtlarda Optodların Uluslar Arası 10-20 Sistemine Göre Yerleşim Şekli (sağdan bakış)



Resim-4. Ankara Üniversitesi fNIRS Laboratuarında Alınan Kayıtlarda Optodların Uluslar Arası 10-20 Sistemine Göre Yerleşim Şekli (yukarıdan bakış)

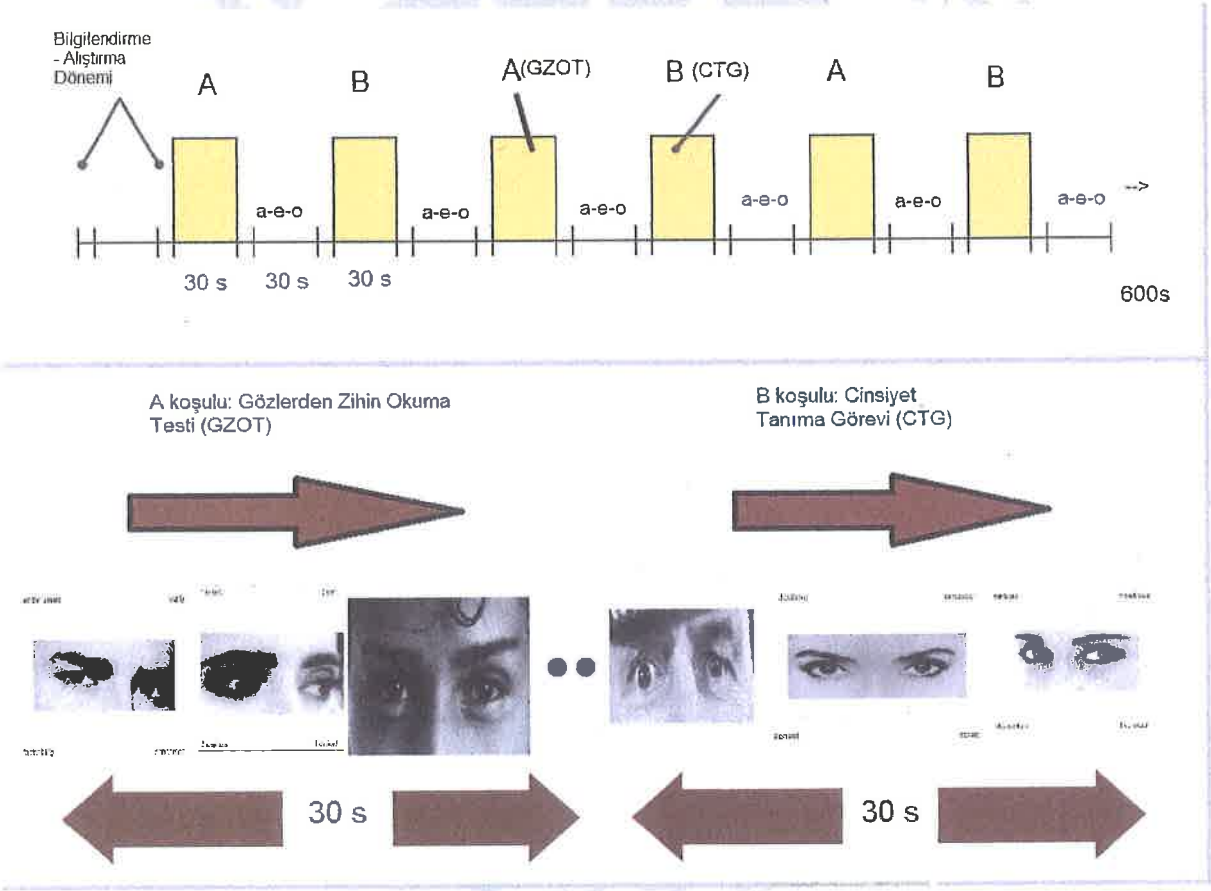


3.2.3.4. fNIRS görevi

fNIRS, işlevsel ölçüm yapan bir nörogörüntüleme yöntemidir ve aktivasyon görevleri kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Bu çalışmada fNIRS ölçümü sırasında aktivasyon görevi olarak Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) kullanılmış olup, bu test fNIRS ölçümü için MATLAB© programı kullanılarak blok desen biçiminde uyarlanmıştır. Kontrol görevi olarak ise GZOT kullanılarak Cinsiyet Tanıma Görevi (CTG) oluşturulmuştur. CTG'nin kullanılma amacı, laboratuar şartları altında, amaca yönelik bir işlem yerine getirmenin ve seçim yapmanın beyin aktivitesi üzerindeki etkisini kontrol etmektir. GZOT ve CTG bir araya getirilerek fNIRS koşullarına uyarlanmış ve deney paradigması oluşturulmuştur. Her iki görev de 4 bloktan oluşmaktadır. Buna göre bilgilendirme ve alıştırmayı takiben deney paradigmasına geçilmiş ve eşzamanlı olarak fNIRS kaydı alınmıştır. Deney akışı a-e-o,

GZOT, a-e-o, CTG, a-e-o şeklinde toplam 4'er bloktan oluşturulmuştur. Toplam deney süresi 600 saniye olup, a-e-o 30 saniye, GZOT 30 saniye ve CTG 30 saniye şeklinde uygulanmıştır. MATLAB© programı kullanılarak oluşturulan deney paradigmasının akış şeması Şekil'de sunulmuştur. GZOT sırasındaki aktivite ile CTG sırasındaki aktivite arasındaki fark 'Zihin Okuma Aktivitesi' (ZOA) olarak tanımlanmıştır. Deney paradigmasının davranışsal bakımdan çıktıları; GZOT başarı yüzdesi ($GZOT^{BY}$), GZOT toplam yanıt sayısı ($GZOT^{YS}$), CTG başarı yüzdesi (CTG^{BY}) ve CTG toplam yanıt sayısı (CTG^{YS}) dır. Ayrıca, $GZOT^{BY}$ ve $GZOT^{YS}$ değerlerinin çarpılmasıyla genel zihin okuma puanı (GZOP) elde edilmiştir. CTG^{BY} ve CTG^{YS} değerlerinin çarpılmasıyla da genel cinsiyet tanıma puanı (GCTP) elde edilmiştir. Deney paradigmasının akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1. Deney paradigmasının akış şeması



3.2.3.5. fNIRS Verilerinin Analizi

fNIRS verileri BAUM fNIRS Laboratuarı'nda analiz edilmiştir. Deney paradigmasından GZOT sırasında ortaya çıkan aktivite ve CTG sırasında ortaya çıkan aktivitenin elde edilmesi şu şekilde gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle filtreleme ve artefakt analizi gerçekleştirilmiştir. ETG-4000 fNIRS cihazının rezolüsyon süresi 0.1 saniyedir. fNIRS sinyalindeki dalaglanmalar sistemik arterlerin osilasyonları (0.1 Hz), ve solunum (0.2-0.3 Hz) gibi fizyolojik aktivitelerden etkilenmektedir (Hoshi, 2003). Bu nedenle analiz edilen veride bulunan bu dalgalanmaları düzeltmek için yüksek geçiş (high pass filter) (0,5 Hz), alçak geçiş (low pass filter) (0.001 Hz) ve hareket ortalaması (5 saniye) filtreleri uygulanmıştır. Ölçüm sırasında parazitli kanallar otomatik olarak algılanmakta ve işaretlenmektedir. Buna ek olarak, çalışma gruplarına kör olan bir araştırmacı bu artefaktlardan sorumlu olan kanalları manuel olarak incelemiş ve fizyolojik sınırları açıkça aşan (grup ortalamasını 10 kattan fazla aşan aktiviteler) aktivite değişiklikleri artefakt olarak değerlendirilerek bu kanallarda çalışma boyunca bir aktivite değişikliği olmadığı kabul edilmiş ve bu kanallara ilişkin aktivite değerleri sonraki analizlere hiçbir aktivite değişikliği olmadığını yansıtacak biçimde '0' değeri ile yeniden kodlanmıştır.

Daha sonra doğrusal düzeltme yapılmıştır. fNIRS cihazı oxy-Hb düzeyi hakkında mutlak değerler yerine göreceli değerler vermektedir. Diğer bir deyişle cihazın herhangi bir ölçüm anında elde ettiği değer bir önceki ölçüme göre elde edilir. O halde önceki ölçümler sonraki ölçümler üzerinde etki etmektedir. Bu etkiyi ortadan kaldırmanın yolu doğrusal düzeltme yapılmasıdır. Görev öncesi temel kortikal aktivite düzeyi (pre-task baseline), task periodu öncesindeki 8 saniyenin ortalaması olarak; görev sonrası kortikal aktivite düzeyi (post-task baseline) de, 8 saniyelik post-task döneminin son 5 saniyesinin ortalaması olarak belirlenmiştir. Bu iki basal değer arasında kalan veriye doğrusal düzeltme uygulanmıştır.

Takiben ortalama ve büyük ortalama değerler elde edilmiştir. Bu amaçla her bir task için ve her bir kanal için, görev öncesi ve sonrası taban kayıtlarına göre, saniyede 10 kez ölçülen oxy-Hb ve deoxy-Hb rölatif konsantrasyonlarının, task boyu ortalaması hesaplanmıştır. Oxy-Hb seviyesi deoxy-Hb seviyesine göre bilişsel aktiviteler sırasındaki fMRI sinyali ile daha fazla korele olduğu için (Strangman ve ark. 2002), bu çalışmada oxy-Hb konsantrasyonlarına odaklanılmıştır. Daha sonra her bir görev koşulu için ayrı ayrı sunulan koşul tekrarlarının ortalaması hesap edilerek her bir koşul durumu için büyük ortalamalar elde edilmiştir.

3.2.4. *MET* reseptör tirozin kinaz geni genetik polimorfizm (rs 1858830) analizi

Bu gendeki (OMIM 164860; GenBank accession NM_000245; chromosome 7q31) hedeflenen farklılık genin 5'-promoter bölgesindeki guaninden sitozine olan değişimdir (rs 1858830). Fonksiyonel bir polimorfizmdir ve sıklığı vaka-kontrol çalışmalarında ele alınmaya elverişlidir: Yabanıl tip GG sıklığı % 40–45, heterozigot GC sıklığı % 40–45, homozigot mutant sıklığı % 10–12 (29). Bu gendeki (OMIM 164860; GenBank accession NM_000245; chromosome 7q31) hedeflenen farklılık genin 5'-promoter bölgesindeki guaninden sitozine olan değişimdir. Analiz, genomik DNA'dan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılan bölgenin restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) metodu veya direk DNA analizi ile saptanmasını içermektedir. Genomik DNA'dan çoğaltılacak yer genin promoter bölgesinde yer aldığından, guanin (G) ve sitozin (C) içeriği fazla olan bir baz dizilimine sahiptir. Baz değişikliğinin ise RPUP veya direk DNA analizi ile gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Bu genetik analiz birbirini izleyen dört basamaktan oluşmaktadır:

a) Genomik DNA izolasyonu,

b) Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizi,

c) Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) analizi,

d1) Genotipin elektroforez tekniği ile aydınlatması,

d2) Genotipin direk DNA analizi ile aydınlatılması.

3.2.4.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Genetik analizleri gerçekleştirmekte kullanılmak üzere, her bir katılımcıdan EDTA'lı tüpe (Isotherm EDTA.K3, Weihai Hongyu Medical Devices Co., Ltd, Çin) 5 mL venöz kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri bekletilmeden buz içerisine yerleştirilmiş ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik ve Toksikoloji AD Laboratuarı'na ulaştırılmıştır. Örnekler DNA izolasyonu yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.2.4.2. Kan Örneklerinden DNA izolasyonu

3.2.4.2.1. İzolasyon

Alınan kanlar 10 dakika rotatörde döndürülerek homojenize edilmiştir. Homojenize olan kandan, 2 ml' lik mikrosantrifüj tüpüne 500 µl kan konup, ardından 1200 µl Hücre Lizis çözeltisi ilave edilmiş ve eritrositlerin parçalanması için rotatörde 10 dakika çevrilmiştir. Ardından 14,000 x g'de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir. Tüpün dibine çöken lenfositler zarar vermeyecek şekilde süpernatant tüpten uzaklaştırılmıştır. Geriye 20-30 µl pellet bırakılmıştır. Pellet 20 – 30 saniye kadar vortekslenip ardından 500 µl nukleus lizis çözeltisi ilave edilerek 5 -6 kez pipetlenmiştir. Viskoz haline gelen lizatın içine 170 µl protein lizis çözeltisi ilave edilip vortekslenmiştir. Oda sıcaklığında 14.000 x g'de 3 dakika santrifüj edilip degrade olan proteinler çöktürülmüştür. Süpernatant başka bir tüpe aktarılıp, 1-1 oranında olacak şekilde izopropanol ilave edilmiştir. Dikkatli bir şekilde tüp ters düz edilerek DNA' nın görünür hale gelmesi sağlanmıştır. Oda sıcaklığında 14.000 x g'de 1 dakika santrifüj edilip süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra tüpe % 70' lik etanol ilave edilmiştir. Tüp ters düz edilerek DNA ve tüp yıkanmıştır. Alkol içeren tüp oda sıcaklığında 14.000 x g'de1.5 dakika santrifüj edilip, süpernatant tüpten uzaklaştırılmıştır. 10 -15 dakikanın sonunda 100 - 170 µl DNA rehidratasyon çözeltisi ile DNA çözülmüştür. Bir gece oda sıcaklığında bekletilip, sonradan -80 °C derin dondurucuya ileri analizlere kadar saklanmıştır.

3.2.4.2.2. DNA Saflık ve Miktar Tayini

Her bir DNA çözeltisinden 5 µl alınıp, üzerine 95 µl distile su ilave edilerek 1/20 oranında dilüe edilMiştir. DNA çözeltilerin spektrofotometrede 260 nm dalga boyundaki verdikleri absorbans saptanarak aşağıdaki formül ile içerdikleri DNA miktarı saptanmıştır.

DNA (µg/ml) = A_{260} x d x l x 50

Formülde gösterilen;

A_{260}: Spektrofotometrede 260 nm' de okunan değer.

d: Seyreltme faktörü.

l: Spektrofotometre küvetinin uzunluğu.

50: Çift iplik DNA miktar tayininde kullanılan sabit değer. A260 µg/ml verisine dönüştürme katsayısı.

3.2.4.2.3. İzole edilen DNA saflığının saptanması

Spektrofotometrede 260 nm dalga boyunda okunan absorbans değeri, 280 nm dalga boyunda okunan absorbans değerine bölünerek A_{260}/A_{280} oranı tespit edildi. Oranı 1.7 - 2.0 olan DNA'ların yeterli saflıkta izole edildiği belirlendi.

3.2.4.3 Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizi

Bu aşamada öncelikle mevcut biyoinformatik kaynaklardan yararlanarak MET reseptör gen dizilim elde edilmiştir. Bu gen diziliminde polimorfik bölge belirlenmiş ve guaninden sitozine olan baz değişikliğinin saptanması için kullanılmak zorunda olan PZR analizi için primerler belirlenmiştir. Ensembl ve NCBI biyoinformatik kaynaklarından elde edilen MET reseptör genine ait dizilim aşağıda yer almaktadır:

5'-

GGGGTGACACTCGCCTCCCAAGCGCCAGGAGGGGGAGACTCGGTCCCGCTTATCT
CCGGCTGTGCTAACTTCAGACTGCCTGAGCTGGGGGAGGAGAGCGCGCAGCCAG
GGCGAGAAAACTTCTCCACCTAGAAAGTTTCACCTTGTCGTGGGCGGGGCAGAGG
CGGGAGGAAACGCGACCCCCGCGGGGCCAGGCGCGGCGCGGACGGCAGGAAGG
GCGGGGGCCGATTTCCCTCTGGGTGGTGCCAGTCCCCACCTCAGCGGTCCTCGGA
ACCCGCGGACTAGGGGACGGACAGCACGCGAGGCAGACAGACACGTGCTGGGGC
GGGCAGGCGAGCGCCTCAGTCTGGTCGCCTGGCGGTGCCTCCGGCCCCAACGCGC
CCGGGCCGCCGCGGGCCGCGCGCGCCGATGCCCGGCTGAGTCACTGGCAGGGCA
GCGCGCGTGTGGGAAGGGGCGGAGGGAGTGCGGCCGGC[GATTTCCCTCTGGGTG
GTGCCAGTCCCCACCTCAGCGGTCCTCGGAACCCGCGGACTAGGGGACGGACAG
CACGCGAGGCAGACAGACACGTGCTGGGGCGGGCAGGCGAGCGCCTCAGTCTGG
TCGCCTGGCGGTGCCTCCGGCCCCAACGCGCCCGGGCCGCCGCGGGCCGCGCGCG
CCGATGCCCGGCTGAGTCACTGGCAGGGCAGCGCGCGTGTGGGAAGGGGCGGAG
GGAGTGCGGCCGGCGGGCGGGCGGGGCGCTGGGCTCAGCCCGGCCGCAGGTGAC
CCGGAGGCCCTCGCCGCCCGCGGCGCCCCGAGCGCTTTGTGAGCAGATGCGGAG
CCGAGTGGAGGGCGCGAGCCAGATGCGGGGCGACAGCTGACTTGCTGAGAGGAG

GCGGGGAGGCGCGGAGCGCGCGTGTGGTCCTTGCGCCGCTGACTTCTCCACTGGT
TCCTGGGCACCGAAAGGTAAAATTGCAGCCCCTTTCAGATCCAGTACCCAATCCC
TCGCCTCAGGGGTTCTGCTTTCTTTGTTCCCCTAAGAGACCTGACTGCTGTTCCAG
GGGGCAAAACCACGTAGGTGGGCTAGAGTTTAGGGGCTTCGGAAACTGAAGAGA
CGTGGCCACGGCGAGGACGAAACTAGAATGGGGCTTG]TCTTTTTAGGGGGTTGC
TTCTGATGGCCACCTGTATGACTTAGGAGGGAGAGGGGCGCTGGGACAGTGGGT
GATGTGTGACTGTTACGGCCCAGCAAGTTTTAAAGCTGGGATCTGACTCAGCCCT
TACAAAAGGGATCCGGTCATCCTCGTCCCACCGTGATGCAGCTGGCAAGGTTTGA
GCCGAGCTGTTTCCTTGTTCCCAGCCTTGCTTTATCTGTGTTATGTTGGGGTCCTTC
CAAGGGGCAGGTGTTTCTGTGAAAGTCTGAATTCATTTCTGGCAATCACGCGGGG
CTTGTGATCCATCAATTTTCCATCGTACCTTATCTCTTTCTGGGGCTTGTGGTGGA
CATCTATCTTATTAGGTGAAATAGATTATAACCAGAGGCTGAGCGATGTGGCCAG
TCGTAGTGCTGACCCGATAATTAAAGCACCAGTGAAAGTACTTTCCCTGACTATT
GTCAATGCAGAATTTACTCCGAAGTACGGTTTCCCATTCATATCTTTCATGTTTTA
AAAGAGCCATTTGCTAATTTGGCAGTTGGAGAGGGCTCCAATGGCTCACGCATGA
ATAGTTGCCCAGTGTATTTTACCTTATCACAGTTTTATGTT

-3'

PZR için çalıştığından emin olunan (daha önceki çalışmalarda kullanılmış ve yayınlanmış) primer çifti önceki araştırmalardan alınmıştır. Bunun nedeni, yeni bir primer çifti hedef bölgenin çoğaltılmasında denendiğinde optimizasyon deneylerine çok fazla zaman ve harcama yapılmasıdır. Zamandan kazanılması ve bütçenin korunması amacı ile bu çalışmada şu primer dizilimi seçilmiştir:

Sense primer: 5'- GATTTCCCTCTGGGTGGTGC -3';

Antisense primer: 5'- CAAGCCCCATTCTAGTTTCG -3'

Bu primer dizilimi Sousa ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmadan alınmıştır.

Seçilen primer çifti ile aşağıda yer alan standart PZR'na başlanmıştır.

PZR

10X *Taq* reaksiyon tamponu,

1.5 mM $MgCl_2$,
0.1 mM deoksiribonükleotid trifosfat dNTP,
20 pmol primer (Forward (F) ve reverse (R) her birinden),

(F: 5'- GATTTCCCTCTGGGTGGTGC -3',

R: 5'- CAAGCCCCATTCTAGTTTCG -3'),

100 – 500 ng genomik DNA,

0.5 U polimeraz enzim karışımı (*Taq* enzimi).

Hedef bölgenin çoğaltılmasında kullanılan PZR programı ise aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

95.5 °C 3 dakika (İlk denaturasyon)

95. °C 1 dakika (denaturasyon)

63 °C 1 dakika (primer bağlanma)

72 °C 1 dakika (sentez) X 35 döngü

72 °C 7 dakika (son sentez)

Çoğaltma işlemi sonrasındaki PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüştür.

Ancak uygulanan PZR sonucunda çoğaltma işlemi gerçekleştirilememiştir. Bu sorunun çözümü için, çoğaltma işleminde primerlerin farklı sıcaklık derecelerinde genoma bağlanması için ilk önce gradient (57°C, 59°C, 61°C, 63°C ve 65°C) PZR denenmiştir. Daha sonra PZR komponentleri olan magnezyum (1 mM, 1.25 mM, 1.5 mM, 1.75 mM ve 2.0 mM), primer (10 pmol, 15 pmol, 20 pmol, 30 pmol ve 40 pmol), deoksinükleotidler (0.1 mM, 0.2 mM, 0.3 mM ve 0.4 mM), taq polimeraz (0.5 U, 1 U, 1.5 U) ve genomik (100 ng, 250 ng, 400 ng ve 500 ng) DNA'nın farklı konsantrasyonlardaki kombinasyonlarında PZR çalışılmıştır. Ancak çoğaltma işlemi başarılı olamamıştır. Bunun üzerine hedef bölgenin içeriğinde çok fazla guanin (G) ve sitozin (C) bulunmasından dolayı "touch-down PZR" denenmiştir. Bu reaksiyon G ve C'nce zengin bölgelerin çoğaltılmasında kullanılan ve yüksek yapışma sıcaklığı ile başlayan özel bir PZR yöntemidir (Pratyush ve ark. 2012). Ancak bu PZR yöntemi de çalışmamıştır. Bu özel yöntemin gerçekleştirilmesinde kullanılan deoksoGuanin ve DMSO gibi maddelerin denenmesinde de hedeflenen bölge çoğaltılamamıştır.

Bu projede yer alan hedeflenen gen bölgesindeki baz değişikliğinin PZR yöntemi ile çoğaltılmasında yaşanan sorun için yukarıda açıklanan denemelerimizin başarısız olmasından dolayı yeni bir primer çifti kullanılmasına karar verilmiştir. Yeni bir primer dizaynında, oligonükleotidlerin daha az G ve C içermesine ve 3' uçlarında adenin veya timin bazlarının yer almasına çalışılacaktır. Yeni primer diziliminin hedeflenen bölgeyi çoğaltması beklenmektedir. Böylece sorunun giderilmesine çalışılmaktadır. Hastalardan elde edilen genomik DNA'lar -80 °C'de saklandığından stabilitelerinde herhangi bir sorun yaşanmamaktadır. PZR reaksiyonunun yeni primer çifti ile gerçekleştirilmesini takiben projede yer alan genetik farklılık analizi tamamlanacaktır.

3.3. İstatistiksel Analizler

Gruplar birbirleriyle yaş, cinsiyet, toplam eğitim süresi ve IQ düzeyi bakımından benzeştirilmiş ve benzerliklerin kanıtlanması için t-testi yapılmıştır. Grupların SB (Sosyal Biliş) testlerinden aldıkları puanlar t-testi ve mann whitney u testi ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra her bir katılımcı için 52 kanalın GZOT (Gözlerden Zihin Okuma Testi) ve CTG

(Cinsiyet Tanıma Görevi) sırasındaki büyük ortalama değeleri elektronik ortama aktarılmıştır. Elektronik ortamda her bir kanaldaki GZOT aktivitesinden CTG aktivitesinin çıkartılması sonucunda ZOA (Zihin Okuma Aktivitesi) değerleri elde edilmiştir. ZOA değerleri vaka ve kontrol grupları arasında t-testi ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra iki grup arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark bulunan kanallardaki ZOA aktiviteleri ile davranışsal veri (GCTP ve GZOP) arasında bir ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon katsayıları hesaplanarak araştırılmıştır.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. Projenin Genel Seyri ve Karşılaşılan Güçlükler

Bu proje 5 Aralık 2014 tarihinde, BAP komisyonu kararı ile başlatıldı ve AÜ-BAUM fNIRS laboratuarı'na 52 kanallı prob seti alınması için çalışmalar hemen başlatıldı. Bu arada bir yandan projede kullanılacak aktivasyon görevinin geliştirilmesi için çalışmalar başlatıldı. Optik topografi upgrade seti alınması için yapılan ihale 12 Mart 2015 tarihinde gerçekleştirildi ve set 20 Mayıs 2015 tarihinde teslim alındı. Daha sonraki 3 ay boyunca çeşitli tasklar ile sağlıklı kişilerde deneme çekimleri yapıldı ve bu projede kullanılacak aktivasyon görevinin geliştirilmesi tamamlanarak Eylül 2015'te proje için vaka alımına başlandı.

Eylül 2015'te aktivasyon görevinin oluşturulmasının ve yeni probun kullanımının öğrenilmesinin ardından öncelikle sağlıklı kontroller ile projeye vaka alınmasına başlandı. Henüz 3 sağlıklı kontrol ve 2 OSB vakası çalışmaya alınmışken, 3 Kasım 2015 tarihinde yardımcı araştırmacılardan Elmas Gülcan Atalar bu projenin bir bölümünü oluşturacak olan doktora tezini bırakacağını, projede artık yer alamayacağını bu projenin yöneticisine bildirdi. Aynı gün proje yürütücüsü ve 2. yardımcı araştırmacısı tarafından, laboratuvara gittiklerinde yeni probda 13, 14, 16 ve 18 numaralı optodların kırık olduğu fark edildi. Bununla ilgili olarak Elmas Gülcan Atalar ve laboratuarda çalışan diğer araştırmacılar ile yapılan görüşmede ve laboratuar defterinde yapılan inceleme sonunda prob ile son çalışan kişinin Elmas Gülcan Atalar olduğu, probun 'bozuk' olduğunu deftere yazdığı ama kırık optod uçları ile ilgili bir not yazmadığı ve durumu laboratuar sorumlularına bildirmediği saptandı. Kendisiyle görüşüldü, tutanak tutularak laboratuvardaki ve Elmas Gülcan Atalar hakkındaki durum 12.11.2015 tarihinde Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'ne bildirildi; bunun ardından kendisi hakkında soruşturma açıldı. Bu kişinin projeden çıkarıldığı 25.11.2015 tarihinde öğrencisi olduğu AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne, projenin gerçekleştirildiği Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, araştırma için etik kurul onayının alındığı Ankara Üniveritesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na ve Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne bildirildi. AÜ BAP Komisyonu 18.12.2015'te 09 Sayılı BAP Komisyonu Toplantısı'nda bu dilekçe kabul edildi. Elmas Gülcan Atalar'ın çalışma protokolünü uygulamış olduğu 3 kontrol ve 2 OSB vakasının verileri, verilerin güvenilir

olmayabileceği, ayrıca bu araştırmacının emeği ile toplanmış herhangi bir verinin kullanılmasının etik olmayacağı düşünülerek silindi ve bu vakalar çalışmadan çıkarıldı.

Bu tarihten itibaren laboratuarda sürdürülen tüm araştırmalar askıya alındı ve kırık optodların nasıl tamir edilebileceğine ilişkin araştırmalara başlandı. Yaptığımız çalışmalar ve denemeler sonunda 2.12.2015-10.12.2015 tarihleri arasında kırık optod uçlarını kendi olanaklarımızla, silikondan kılıflar etrafına yerleştirdiğimiz ısıya duyarlı kablolarla saçaklanan fiberoptik uçlarını bir araya toplayarak tamir ettik. Tamiratın ardından laboratuarda çalışmalarımıza yeniden başladık ve ilk vakamızı da 13.12.2015 tarihinde alabildik. Bu arada Elmas Gülcan Atalar'ın projeden ayrılması nedeniyle ortaya çıkan veri toplama güçlüklerini aşabilmek için Uz. Dr. Berker Duman ve Psk. Işıl Yenihayat araştırmaya dahil edilmiştir.

Vaka alımına başladığımız tarihten kısa bir süre sonra, 14 Aralık 2015'te projenin 1. yardımcı araştırmacısı Prof. Dr. Özgür Öner istifa ederek başka bir şehirde işe girdi. Bu nedenle bu araştırmada kendisinin uygulayacağı ADOS ve SİA ölçekleri kullanılamadı; ayrıca kendisinin araştırmaya yollayacağı düşünülen OSB vakaları da çalışmaya alınamadı.

Tüm bu faktörler, çalışmanın beklenen şekilde rahat bir takvimde uygulanamamasına ve hedeflenen tüm klinik ölçeklerin uygulanamamasına neden oldu. Proje bitiş tarihi olan 05 Aralık 2016'ya dek vaka alımına devam edilmesine rağmen hedeflenen vaka sayısına (n=30) ulaşılamadı; projeye toplam 28 OSB vakası alındı, ancak bunlardan 7'si aşağıda açıklanan çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan deneklerden ve kontrollerden kan örnekleri alınarak DNA izolasyonları yapılmış olmasına rağmen, bulgular bölümünde açıklandığı gibi polimeraz zincir reaksiyonu analizi gerçekleştirilemedi ve genetik analizler tamamlanamadı. PZR için, zamandan kazanılması ve bütçenin korunması amacı ile çalıştığından emin olunan (daha önceki çalışmalarda kullanılmış ve yayınlanmış) primer çifti önceki araştırmalardan alındı, ancak uygulanan PZR sonucunda çoğaltma işlemi gerçekleştirilemedi. Bunun üzerine hedef bölgenin içeriğinde çok fazla guanin (G) ve sitozin (C) bulunmasından dolayı "touch-down PZR" denendi. Ancak bu PZR yöntemi de çalışmadı. Hedeflenen gen bölgesindeki baz değişikliğinin PZR yöntemi ile çoğaltılmasında yukarıda açıklanan denemelerimizin başarısız olmasından dolayı yeni bir primer çifti kullanılmasına karar verildi. Yeni bir primer dizaynında, oligonükleotidlerin daha az G ve C içermesine ve 3' uçlarında adenin veya timin bazlarının yer almasına çalışılacaktır. Yeni bir primer diziliminin hedeflenen bölgeyi çoğaltması beklenmektedir. Böylece sorunun giderilmesine çalışılmaktadır. Hastalardan elde edilen genomik DNA'lar -80 °C'de saklandığından stabilitelerinde herhangi bir sorun yaşanmamaktadır. PZR reaksiyonunun yeni primer çifti ile gerçekleştirilmesini takiben projede yer alan genetik farklılık analizi tamamlanacaktır.

IV. ANALİZ VE BULGULAR

4.1. Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya onamı alınan 48 kişi dahil edilmiştir. Bunlardan 28'i OSB tanısı almış bireyler, 20'si OSB vakaları ile cinsiyet, yaş ve eğitim yönünden benzeştirilmiş sağlıklı kontrollerdir. Deneklerin hepsi erkektir. Araştırmaya hasta alındığı dönem boyunca kliniğimize kadın OSB başvurusu 1 tane olmuş, ancak bu hasta Ankara dışından geldiği ve Ankara'da kalamadığı için çalışmaya alınamamıştır. OSB grubunda 3 katılımcıdan sözel IQ düşüklüğü, 1 katılımcıdan cildinin ve saç renginin çok koyu renk olması nedeniyle yeterli fNIRS sinyali alınamaması, 2 katılımcının fNIRS kaydına koopere olamaması, 1 katılımcının ise kan alma prosedüründen sonra onamını geri çekmesi nedeniyle değerlendirmeleri yapılmamıştır ve çalışmadan çıkarılmışlardır. Sonuçta analize alınan OSB grubundaki katılımcı sayısı 21 olmuştur. Deneklerin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri

	OSB vakaları (n= 21)	**Kontrol Grubu (n=20)**	
Yaş (Ortalama±ss)	33±9,68	30,3±10,19	t=0,87, p=0,39
Eğitim süresi (sıra ortalaması, min-maks)	13,24±2,76 (8-21); 22,93	12,35±1,6 (8-15); 18,98	U=169,5, p=0,273
WAIS-R Sözel IQ puanı (Ortalama±ss)	100,29±14,17 (74-127)	101,15±13,18 (76-125)	t=-0,202,p=0,841
WAIS-R Performans IQ puanı (Ortalama±ss)	83,76±11,41 (68-108)	92,4±8,73 (79-106)	t=-2,713, p=0,01*
WAIS-R Toplam IQ puanı (Ortalama±ss)	92,05±12,9 (72-117)	97,6±12,72 (72-127)	t=-1,387,p=0,173

*İstatistiksel bakımdan anlamlı,p<0,05.
WAIS-R= Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği-Revize Form

OSB vakalarının klinik özellikleri Tablo 4.2'de görülebilir. Tabloda görülebileceği gibi, vakaların büyük bölümü Asperger sendromu vakalarından oluşmaktadır. Vakalar ek tanıları yönünden incelendiğinde, ek tanı hızlarının yüksek olduğu söylenebilir. Örneklemimizde, 14 vakada (%66,6) bir veya daha fazla ek tanı tespit edilmiş, 7 vakada (%33,3) ise ek tanı saptanmamıştır. Ek tanılar arasında en sık depresyon yer almaktadır (n=9, %42,9) . Hastaların % 71,4'ü (n=15) antidepresan, %57,1'i(n=12) antipsikotik, %19'u (n=4) ve %9,5'i(n=2) duygudurum düzenleyici ilaç kullanmaktadır. Üç hasta ise (%14,3) herhangi bir

psikotrop ilaç kullanmamaktadır. Öte yandan sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir psikiyatrik tanı ya da psikotrop ilaç kullanımı bulunmamaktadır.

Tablo 4.2. OSB vakalarının klinik özellikleri

Alt tanı grubu (DSM-IV-TR'ye göre)	n (%)
Çocukluk Otizmi	7 (%33.3)
Atipik Otizm	3 (%14,3)
Asperger Sendromu	11 (%52,4)
Toplam	21(%100)
Komorbid psikiyatrik tanılar (SCID-I'e göre)	
Depresyon	9 (%42,9)
Bipolar bozukluk	2 (%9,5)
Yaygın anksiyete bozukluğu	1 (%4,8)
Hipokondriyazis	1 (%4,8)
Şizofreni	3 (%14,3)
Sanrılı bozukluk	1 (%4,8)
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	4 (%19)
Cinsel Kimlik Bozukluğu	2 (%9,5)
Kullanılan ilaçlar	
Antidepresanlar	15 (%71,4)
Antipsikotikler	12 (%57,1)
Duygudurum düzenleyiciler	2 (%9,5)
Psikostimulanlar	4 (%19)

4.2. Deneklerin Uygulanan Ölçeklerden Aldıkları Puanlar ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar

OSB vakalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyal biliş ölçeklerinden aldıkları puanlar ve bunların karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te, fNIRS'a uyarlanmış GZOT testi performansları ve karşılaştırmaları ise Tablo 4.4'te sunulmuştur. OSB vakalarının sosyal biliş (SB) toplam puanı, sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktür. OSB'liler Birinci Derece ZK (ZK-1) ve İmayı Anlama alt testlerinde anlamlı olarak daha düşük puan almışlar, Pot Kırmayı Fark Etme alttestinde ise sınırda bir performans düşüklüğü sergilemişlerdir. Katılımcıların fNIRS'a uyarlanmış GZOT performansları hem doğru yanıtladıkları soru sayısı hem de yanıt süreleri göz önüne alınarak değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonunda OSB'liler hem zihin okuma hem de cinsiyet tanımada sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük

performans göstermişlerdir. Şekil-2'de ise GZOP ile SB toplam puanları arasındaki ilişki sunulmuştur.

Tablo 4.3. Katılımcıların sosyal biliş testlerinden aldıkları puanlar ve bunların karşılaştırmaları (t-testi ya da mann-whitney u testi)

	OSB grubu (n= 21)	**Kontrol Grubu (n= 20)**	**t ve U değerleri**	**p değeri**
Toplam SB Puanı	14,19±5,18	18,05±3,22	t=-2,850	p=0,007*
ZK-1	3,05±1,40; 17,33	3,9±0,45; 24,85	U=130,5	p=0,006*
ZK-2	2,24± 1,22; 18,93	2,65± 1,23; 23,18	U=166,5	p=0,238
İmayı Anlama (Hinting)	1,29± 0,68; 17,33	1,7± 0,5; 24,85	U=133	p=0,032*
Pot Kırmayı Fark Etme (Faux Pas)	6,24± 3,46; 17,98	8± 2,43; 24,18	U=146,5	p=0,095

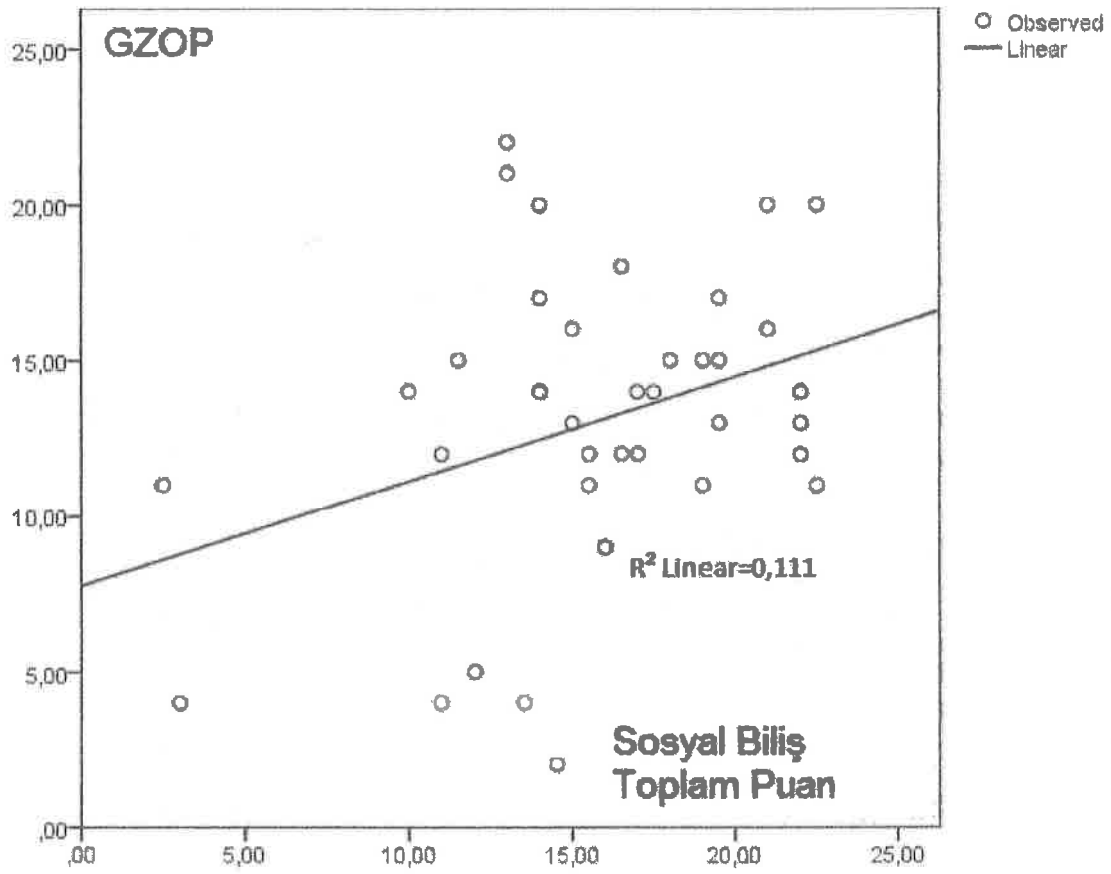
ZK=Zihin Kuramı, SB=sosyal biliş,*=istatistiksel bakımdan anlamlı, p<0,05. Sonuçlar; ortalama±ss ve sıra ortalaması şeklinde verilmiştir.

Tablo 4.4. GZOP ile SB Testleri Arasındaki Korelasyonlar

	GZOP (n=40)
Toplam SB Puanı	r=0,334, p=0,035*
ZK-1	r=0,350,p=0,027*
ZK-2	r=0,092,p=0,574
İmayı Anlama (Hinting)	r=0,270,p=0,092
Pot Kırmayı Fark Etme (Faux Pas)	r=0,133,p=0,412

ZK=Zihin Kuramı, SB=sosyal biliş, GZOP= Gözlerden Zihin Okuma Performansı *=İstatistiksel bakımdan anlamlı, p<0,05.

Şekil 2. GZOP ile Toplam SB Puanı Arasındaki İlişki



SB=Sosyal Biliş, GZOP= Gözlerden Zihin Okuma Performansı

4.3. Deneklerin fNIRS Uygulaması Sırasında fNIRS'a Uyarlanmış GZOT ve CTG'den Aldıkları Puanlar ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Katılımcıların fNIRS uygulaması sırasında GZOT ve CTG'den aldıkları puanların vaka ve kontrol grupları açısından karşılaştırmaları Tablo 4.4'te verilmiştir. Buna göre kontrol grubu; GZOP ve GCTP'de anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır.

Tablo 4.4. Katılımcıların fNIRS uygulaması sırasında fNIRS'a uyarlanmış GZOT ve CTG'den aldıkları puanlar ve bunların karşılaştırmaları (t-testi)

	VG (n= 20)	KG(n= 20)	t değeri	p değeri
GZOT^{BY}	0,56±0,18 (0,19-0,78)	0,57±0,13 (0,25-0,76)	t=-0,226	p=0,822
GZOT^{YS}	19,1±5,9 (7-32)	27,95±7,7 (17-51)	t=-4,079	p<0,001*
GZOP	10,85±4,59 (2-17)	15,4±3,72 (9-22)	t=-3,444	p=0,001*
CTG^{BY}	0,89± 0,13 (0,33-0,96)	0,92± 0,42 (0,81-0,96)	t=-0,812	p=0,422
CTG^{YS}	66,05± 19,24 (18-91)	82,05± 9,21 (63-93)	t=-3,354	p=0,002*
GCTP	60,3± 19,56 (5,94-84)	75,35± 10,67 (52-89)	t=-3,022	p=0,005*

GZOT^{BY}= Gözlerden Zihin Okuma Testi Başarı Yüzdesi, GZOT^{YS}=Gözlerden Zihin Okuma Testi Yanıt Sayısı, GZOP= Gözlerden Zihin Okuma Performansı, CTG^{BY} =Cinsiyet Tanıma Görevi Başarı Yüzdesi, CTG^{YS} =Cinsiyet Tanıma Görevi Yanıt Sayısı, GCTP=Gözlerden Cinsiyet Tanıma Performansı; VG= Vaka Grubu, KG= Kontrol Grubu
Sonuçlar, ortalama±SS ve (min-max) şeklinde verilmiştir.
*İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık, p<0,05.

4.4. fNIRS Verilerinin İstatistiksel Analizi

Vaka ve kontrol gruplarının ZOA açısından 52 kanaldaki ortalama oxy-Hb değişikliklerinin karşılaştırması Tablo 4-5'te verilmiştir. Buna göre 4 (Şekil 3), 19 (Şekil 4) ve 38. (Şekil 5) kanallarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Söz konusu kanallarda vaka grubunda CTG sırasında GZOT ile kıyaslandığında daha fazla aktivite gözlenmiştir; kontrol grubunda ise GZOT sırasında CTG ile kıyaslandığında daha fazla aktivite gözlenmiştir.

Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarının 52 kanalda elde edilen ZOA (GZOT-CTG) bakımından karşılaştırması (t-testi)

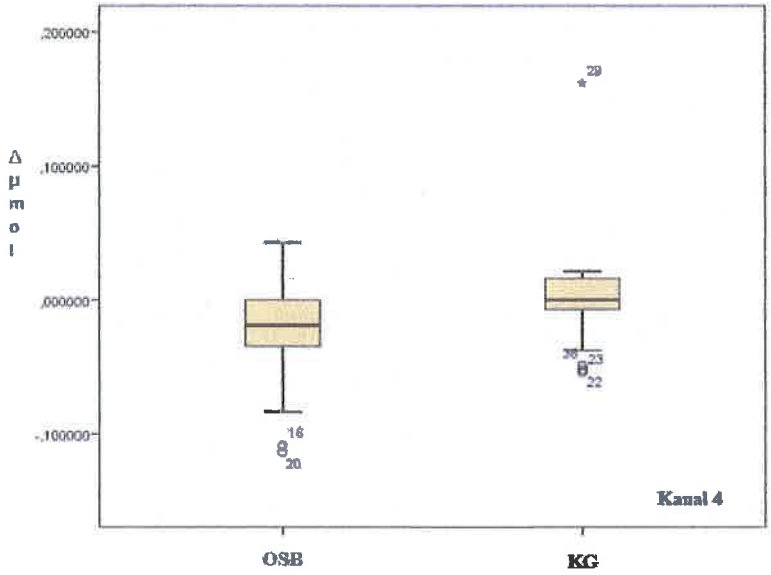
	OSB Grubu (n= 21)	Kontrol Grubu (n= 20)	t değeri	p değeri
Kanal 1	-0,0048±0,061	-0,0149±0,069	0,497	0,622
Kanal 2	-0,0193±0,05	-0,0220±0,062	0,157	0,876
Kanal 3	-0,0179±0,054	-0,0130±0,067	-0,256	0,800
Kanal 4	-0,0258±0,042	0,0027±0,044	-2,124	0,040*
Kanal 5	-0,0177±0,042	0,0003±0,058	-1,151	0,257
Kanal 6	-0,0065±0,033	-0,0162±0,046	0,777	0,442
Kanal 7	-0,0057±0,032	0,0043±0,045	-0,841	0,405
Kanal 8	-0,0198±0,036	-0,0026±0,060	-1,107	0,277
Kanal 9	-0,0316±0,047	-0,0110±0,059	-1,246	0,220
Kanal 10	-0,0224±0,040	-0,0114±0,064	-0,666	0,509
Kanal 11	-0,0147±0,073	-0,0289±0,073	0,622	0,538
Kanal 12	-0,0102±0,058	0,0026±0,062	-0,682	0,499
Kanal 13	-0,0248±0,047	0,0027±0,071	-1,476	0,148
Kanal 14	-0,0124±0,059	-0,0036±0,048	-0,523	0,604
Kanal 15	-0,0079±0,057	-0,0103±0,107	0,089	0,930
Kanal 16	-0,0070±0,036	0,0011±0,059	-0,535	0,596
Kanal 17	-0,0040±0,039	-0,0022±0,046	-0,139	0,890
Kanal 18	-0,0082±0,023	0,0021±0,053	-0,809	0,426
Kanal 19	-0,0399±0,055	0,0052±0,072	-2,247	0,030*
Kanal 20	-0,0251±0,099	-0,0027±0,075	-0,811	0,422
Kanal 21	-0,0113±0,091	-0,0123±0,049	0,042	0,967
Kanal 22	-0,0214±0,094	0,0249±0,080	-1,693	0,098
Kanal 23	-0,0141±0,060	0,0220±0,101	-1,397	0,170
Kanal 24	-0,0067±0,077	-0,0012±0,054	-0,261	0,795

Kanal 25	-0,0196±0,029	-0,0115±0,075	-0,461	0,647
Kanal 26	-0,0031±0,035	-0,0112±0,187	0,195	0,846
Kanal 27	-0,0123±0,047	0,0152±0,122	-0,963	0,341
Kanal 28	-0,0061±0,032	-0,0005±0,064	-0,358	0,722
Kanal 29	-0,0197±0,043	-0,0035±0,056	-1,043	0,303
Kanal 30	-0,0207±0,068	0,0176±0,086	-1,575	0,123
Kanal 31	-0,0684±0,169	0,0091±0,113	-1,717	0,094
Kanal 32	-0,0285±0,148	0,0303±0,107	-1,456	0,153
Kanal 33	0,0111±0,103	0,0482±0,127	-1,028	0,310
Kanal 34	-0,0250±0,058	0,0128±0,149	-1,059	0,300
Kanal 35	-0,0195±0,033	-0,0174±0,139	-0,067	0,947
Kanal 36	-0,0070±0,045	-0,0020±0,069	-0,276	0,784
Kanal 37	-0,0132±0,058	-0,0122±0,122	-0,036	0,972
Kanal 38	-0,0207±0,037	0,0014±0,026	-2,196	0,034*
Kanal 39	-0,0022±0,040	0,0228±0,081	-1,262	0,214
Kanal 40	-0,0165±0,042	0,0146±0,093	-1,372	0,182
Kanal 41	0,0019±0,174	0,0196±0,100	-0,398	0,693
Kanal 42	-0,0411±0,253	0,0145±0,189	-0,793	0,432
Kanal 43	0,0136±0,142	0,0652±0,159	-1,095	0,280
Kanal 44	-0,0203±0,082	0,0425±0,174	-1,486	0,145
Kanal 45	-0,0147±0,058	-0,0036±0,205	-0,238	0,814
Kanal 46	-0,0180±0,049	-0,0116±0,049	-0,421	0,676
Kanal 47	-0,0331±0,070	0,0123±0,122	-1,470	0,150
Kanal 48	-0,0326±0,059	0,0063±0,098	-1,549	0,129
Kanal 49	-0,0267±0,057	0,0006±0,032	-1,872	0,069
Kanal 50	0,0042±0,064	0,0319±0,111	-0,986	0,330
Kanal 51	-0,0047±0,087	0,0303±0,133	-1,001	0,323

Kanal 52	-0,0053±0,176	0,0232±0,137	-0,577	0,567

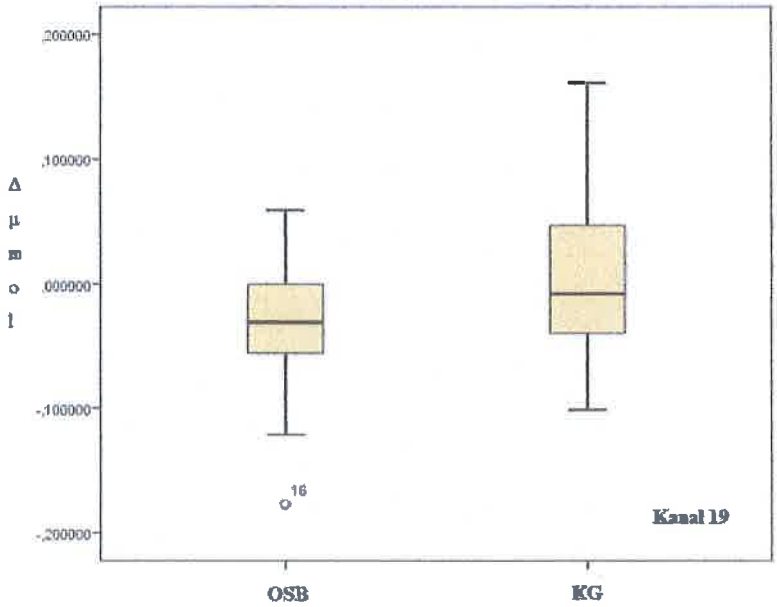
ZOA=Zihin Okuma Aktivitesi, GZOT=Gözlerden Zihin Okuma Testi, CTG=Cinsiyet Tanıma Görevi
Tablodaki aktivite değerleri ortalama±ss biçiminde sunulmuştur.
*=İstatistiksel bakımdan anlamlı fark;p<0,05.

Şekil-3. Kanal 4'te Oksi-Hb değişikliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması



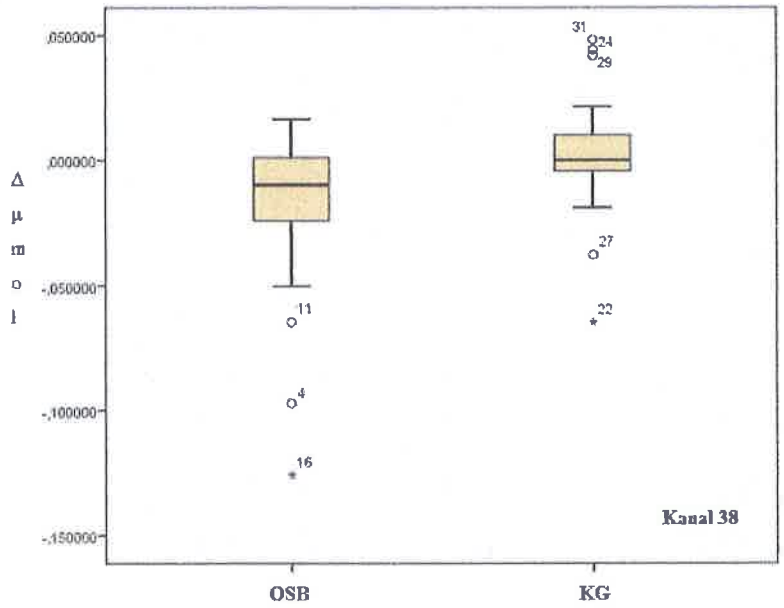
OSB= Otistik Spektrum Bozukluğu Grubu, KG=Kontrol Grubu; ortalama±SS, %95 CI

Şekil-4. Kanal 19'da Oksi-Hb değişikliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması



OSB= Otistik Spektrum Bozukluğu Grubu, KG=Kontrol Grubu; ortalama±SS, %95 CI

Şekil5. Kanal 38'de Oksi-Hb değişikliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması



OSB= Otistik Spektrum Bozukluğu Grubu, KG=Kontrol Grubu; ortalama±SS, %95 CI

4.5. fNIRS İle Elde Edilen Hemodinamik Yanıtlar İle Ölçeklerden Alınan Performans Puanlarının İlişkisi

Tablo 4.5'te ZOA açısından anlamlı farklılık saptanan 4, 19 ve 38. kanallar ile GZOP arasındaki ilişki tüm örneklemde Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.6'da sunulmuştur. Buna göre, 4 ve 38. kanallardaki aktivite değişiklikleri ile GZOP arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca, tüm örneklemde 4,19 ve 38.kanallar için ZOA değişiklikleriyle Sosyal Biliş Testleri arasındaki ilişki SBTP için Pearson, diğer testler için Sperman korelasyon analiziyle incelenmiştir ve sonuçları Tablo 4.7'de sunulmuştur. Buna göre 4, 19 ve 38. kanallardaki aktivite değişiklikleriyle Sosyal Biliş Testleri arasında herhangi bir istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Tablo 4.6. Tablo 4.5'te ZOA Açısından Anlamlı Fark Saptanan Kanallarda ZOA ile GZOP Arasındaki İlişki

	GZOP (n=40)
Kanal 4	**r=0,400,p=0,011***
Kanal 19	r=0,250,p=0,120
Kanal 38	**r=0,409,p=0,009***

ZOA=Zihin Okuma Aktivitesi, GZOP=Gözlerden Zihin Okuma Performansı
*Pearson korelasyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık; p<0,05.

4.6. Gruplar Arasında fNIRS İle Ölçülen ZOA Açısından Anlamlı Farklılık Saptanan Kanalların Kortikal Bölgelerinin Belirlenmesi

Bu amaçla, Ankara Üniversitesi fNIRS laboratuarında deneyleri gerçekleştirdiğimiz Hitachi ETG-4000 model fNIRS cihazının kendi içerisinde yer alan yazılımı kullanılarak optodların kafa üzerindeki yerleşimleri belirlendi. Yine yazılımda yer alan uluslar arası 10-20 sistemi kullanılarak kafa üzerinde elektrodların izdüşümünün gösterilmesi sağlandı. Standart uluslar arası 10-20 sistemi Resim-5'te gösterilmiştir.

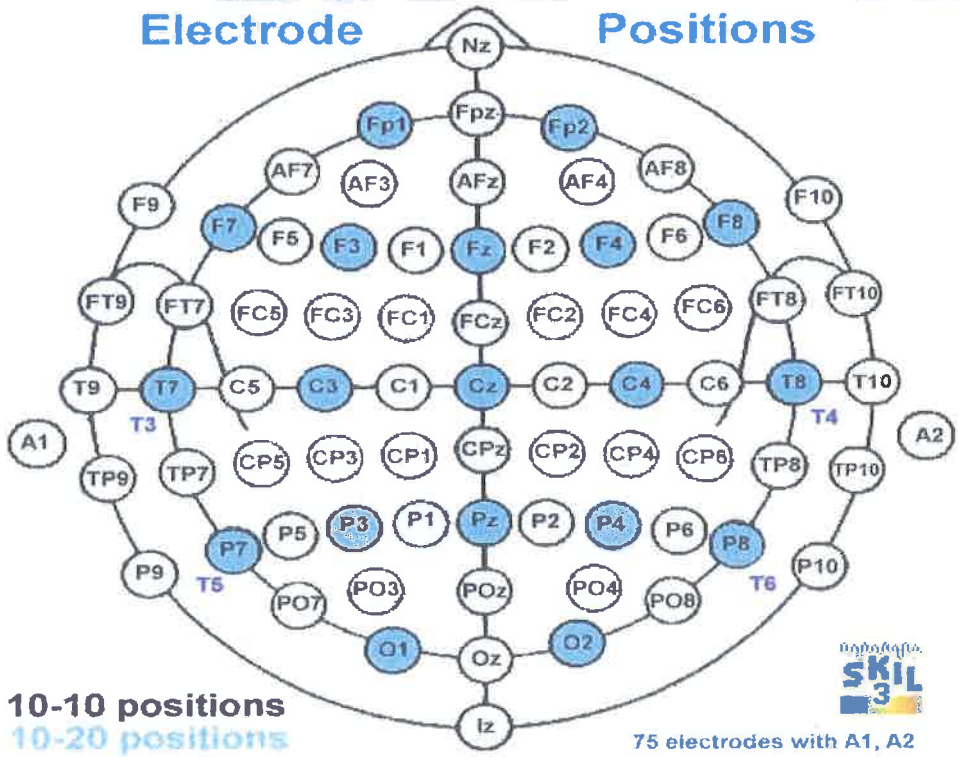
Tablo 4.7. Tablo 4-5'te Anlamlı Fark Saptanan Kanallarda Katılımcıların fNIRS ile Ölçülen ZOA Değişiklikleriyle SB Testleri Arasındaki İlişki

	SB Toplam Puan	**ZK-1**	**ZK-2**	**İmayı Anlama (Hinting)**	**Pot Kırmayı Fark Etme (Faux Pas)**
Kanal 4	r=0,020,p=0,901	r=0,085,p=0,596	r=-0,018,p=0,912	r=0,000,p=1,000	r=-0,221,p=0,165
Kanal 19	r=-0,140,p=0,381	r=0,072,p=0,656	r=-0,178,p=0,266	r=0,071,p=0,658	r=-0,242,p=0,128
Kanal 38	r=-0,071,p=0,660	r=0,002,p=0,988	r=-0,252,p=0,112	r=-0,045,p=0,778	r=-0,125,p=0,434

ZOA=Zihin Okuma Aktivitesi, SB=Sosyal Biliş, ZK-1=Zihin Kuramı-1, ZK-2=Zihin Kuramı-2

*Pearson veya Sperman korelasyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık; $p<0,05$.

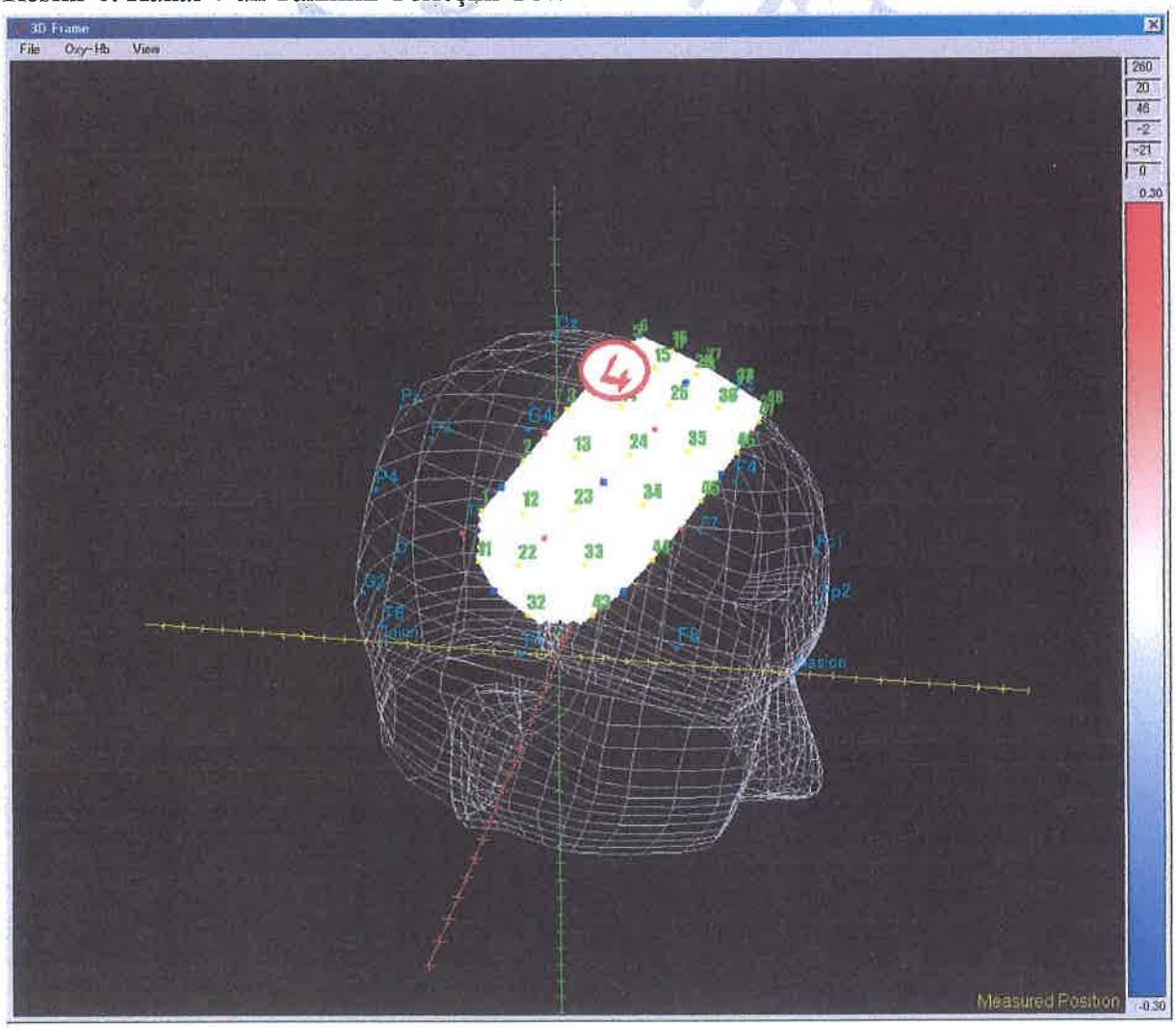
Resim-5. Uluslar Arası 10-20 Sisteminde Elektrodların Yerleşimi



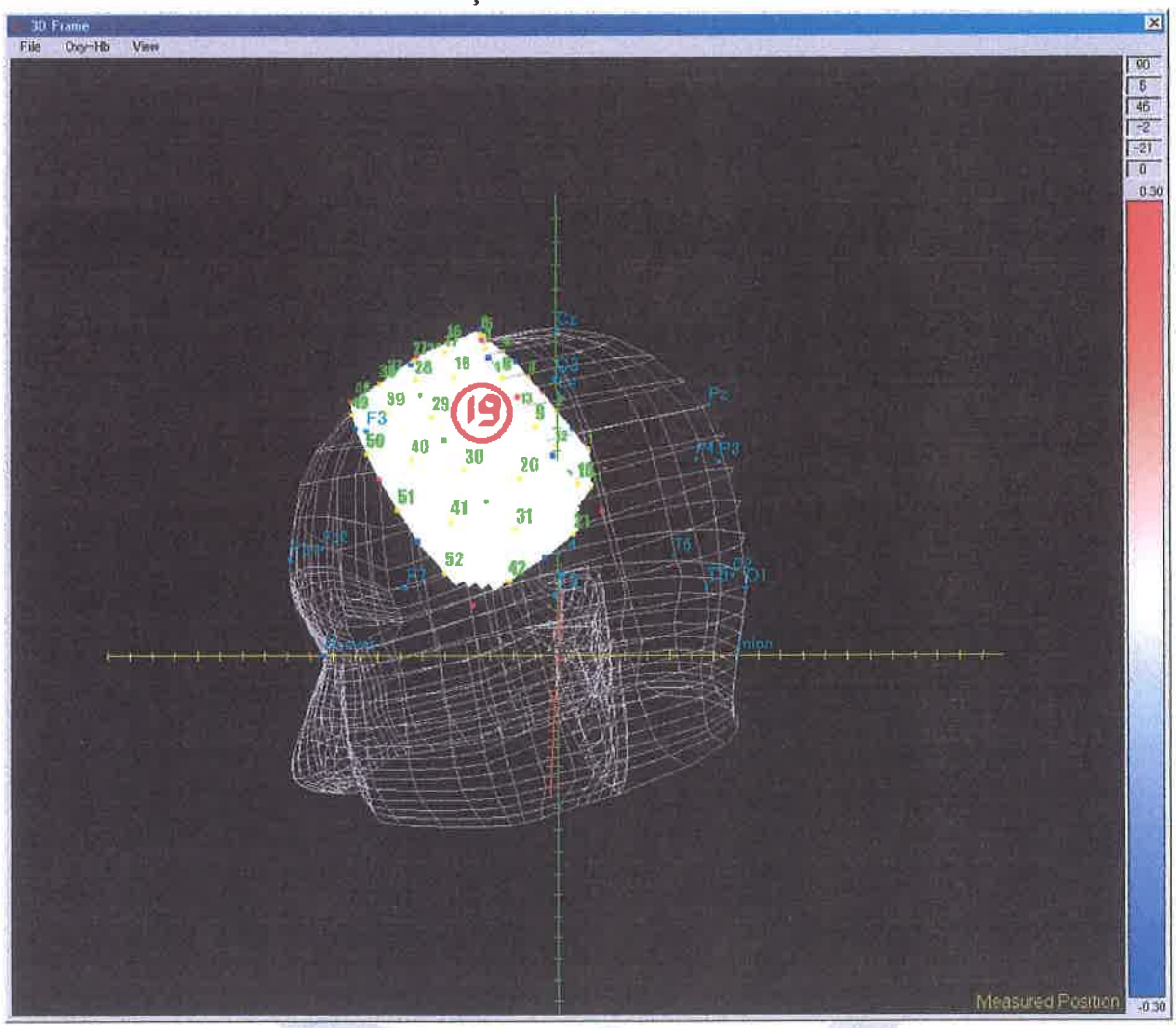
Takiben anlamlı farklılık saptadığımız kanallar için belirlediğimiz bölgelere yaklaşık olarak karşılık gelen Brodman alanlarını belirledik (https://brainmaster.com/software/pubs/dg/BA_10-20_ROI_Talairach/nearesteeg.htm). Buna göre, kanal 4 ***sağda Brodman alanı 6*** ile uyumludur. Kanal 4'ün yerleşimi Resim-6'da verilmiştir. Kanal 19 ise ***solda Brodman alanı 6*** ile uyumludur ve Kanal 19'un yerleşimi Resim-7'de verilmiştir. Kanal 38 ise ***solda Brodman alanı 8*** ile uyumludur ve Kanal 38'in yerleşimi Resim-8'de verilmiştir.

Sonuç olarak anlamlı farklılık saptanan beyin bölgeleri; ***sol-sağ premotor korteks, sol-sağ suplementer motor korteks ve sol frontal göz alanı*** olarak değerlendirilmiştir.

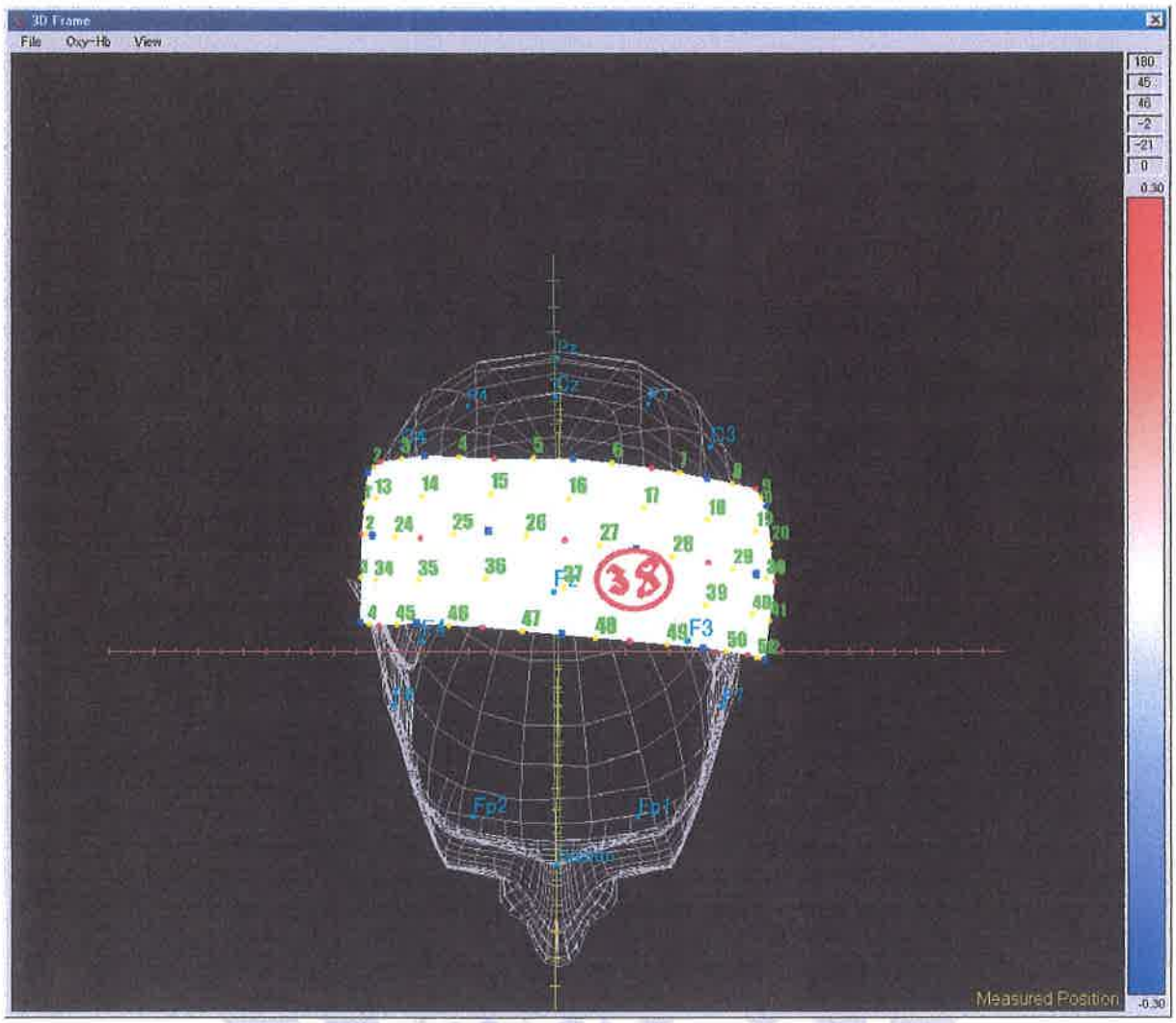
Resim-6. Kanal 4'ün Tahmini Yerleşim Yeri



Resim-7. Kanal 19'un Tahmini Yerleşim Yeri



Resim-8. Kanal 38'in Tahmini Yerleşim Yeri



4.5. SNP Verilerinin Analizi

fNIRS verisi kullanılamayan vakalar da dahil edilerek, 48 denekten SNP analizi için kan alınmıştır. Ancak yöntem bölümünde de belirtildiği gibi SNP analizi henüz tamamlanamamıştır. Bu analizlerin, çalışmaya vaka alımı da sürdürülerek 3 ay içinde tamamlanması hedeflenmektedir. Bu projenin yayınlanması da bu aşamadan sonra gerçekleştirilecektir.

V. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda otizm spektrum bozukluğu olan bireyler ile sağlıklı bireyler sosyal biliş testleri, 'Gözlerden Zihin Okuma Testi' ve eşzamanlı olarak fNIRS ile kaydedilen kortikal beyin aktivitesi açısından karşılaştırılmıştır ve bu ölçümlerin *MET Reseptör TirozinKinaz CC*polimorfizmleri ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu iki grup karıştırıcı etkileri dışlamak amacıyla yaş, eğitim ve sözel IQ açısından benzeştirilmiş ve kortikal aktivitelerdeki lateralizasyonun dışlanması için çalışmaya yalnızca sağ elli kişiler alınmıştır.

Araştırmamızdan elde edilen davranışsal veriler incelendiğinde, OSB grubu Sosyal Biliş testlerinden Toplam Sosyal Biliş puanı, ZK-1 ve İmayı Anlama alt testlerinde kontrol grubundan daha kötü performans göstermiştir. ZK-2 ve Pot Kırmayı Fark Etme alt testleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup Gözlerden Zihin Okuma Testi'nden elde edilen GZOP ve GCTP puanları bakımından karşılaştırıldığında, OSB grubu yine beklendiği şekilde kontrol grubundan anlamlı olarak düşük performans göstermiştir.

Çalışmanın genel sonuç ölçütü fNIRS ile ölçüm alınan 52 kanalda ortaya çıkan ZOA aktivitesidir. Oluşturulan ZOA ile her denek kendi içerisinde değerlendirildiğinden birçok olası karıştırıcı faktörden arındırılmış net sonuçlar elde edilmiştir. Bu aktivite GZOT sırasında ortaya çıkan oxy-hemoglobin değişiminden CTG sırasında ortaya çıkan oxy-hemoglobin değişiminin çıkarılması ile hesaplanmıştır ve o kişiye özgü salt zihin okuma aktivitesini yansıttığı için özellikle değerlidir. Bu şekilde yapılan analize göre, gruplar arasında 4, 19 ve 38. kanallardaki aktivitede farklılık saptanmıştır.

Anlamlı farklılık saptanan kanallardan 4. kanal çalışmamızda yaklaşık olarak sağ Brodman 6. alan ile uyumludur. Bu bölge sağ premotor ve suplementer motor kortekse karşılık gelmektedir. Anlamlı fark saptanan diğer bir kanal olan 19. kanal ise çalışmamızda solda yine yaklaşık olarak Brodman 6. alan ile uyumludur ve bu bölge sol premotor ve suplementer motor kortekse karşılık gelmektedir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanan 38.kanal ise sol Brodman 8. alan ile uyumludur ve bu bölge sol frontal göz alanına karşılık gelmektedir. Buna göre, OSB'li bireylerde zihin okuma sırasında kontrol grubundan farklı aktivite saptanan beyin bölgeleri ***sol frontal göz alanı, sağ ve sol premotor korteks, sağ ve sol suplementer motor korteks***tir ve elimizdeki kanıtlar vaka grubundaki aktivitenin kontrol grubundan düşük olduğuna işaret etmiştir.

Araştırma sonuçlarımıza göre OSB'li bireyler, sağlıklı bireylerde 'zihin okuma' sırasında gözlenen aktivite artışını yukarıda tanımlanan kortikal bölgelerde sergilememiştir. Söz konusu kortikal bölgelerin işlevlerine bakıldığında; sağ ve sol premotor korteks ile sağ ve sol suplementer motor korteks frontal korteksin önemli bir kısmını oluşturan ve karmaşık, koordine hareketlerin planlanmasında kritik rol oynayan bölgelerdir. Sekonder motor, motor planlama, motor imgeleme, motor öğrenme, sakkadik hareketler, lisan işlevleri, okuma, bellek, dikkat, planlama, davranış inhibisyonu ve hesap yapma gibi çok sayıda işlevi vardır

(Li ve ark. 2016). Yapılan bir çalışmada, premotor korteks ayna nöron aktivitesiyle de ilişkilendirilmiştir (Bucciono 2001). Ayna nöronlar ilk olarak maymunlarda, hem kendisi el hareketleri yaparken, hem de bir başkasının el hareketlerini gözlemlerken premotor korteksin aktive olmasıyla gösterilmiştir; sonrasında yapılan insan deneylerinde de benzer bulgular elde edilmiştir. İnsan deneylerinde inferiorfrontalgyrus ve inferiorparyetallobül ayna nöron aktivitesi için temel bölgeler olarak tanımlanmıştır (Hamilton 2013). Ancak, emosyonel uyaranların varlığında premotor korteksi de içine alan daha geniş bir ayna nöron aktivitesinin gösterildiği fMRI çalışmaları vardır (Keysers 2010). Erken çocukluk döneminde ayna nöronların gelişimindeki sorunların tipik OSB gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (Mori 2015). Çalışmamızda tespit ettiğimiz sol ve sağ premotor korteks alanlarındaki düşük aktivite, ayna nöron sistemindeki bir yetersizliğe işaret ediyor olabilir. Çünkü bu çalışmada nörogörüntüleme görevi olarak kullanılan GZOT duygu içeren göz ifadelerinden oluşmaktadır. Bu ifadeyi isimlendirebilmek için sağlıklı kimseler kendilerini gördükleri resimdeki gözlere sahip bir kişi olarak imgeleyerek karar veriyor olabilirler. Bu durumda ayna nöron sistemi kaçınılmaz olarak aktive olacaktır. OSB'li bireyler ise bu imgelemeyi yapmadıkları ya da yapamadıkları için ayna nöron aktivitesi düşük kalmış olabilir. OSB'li çocuklar üzerinde yürütülmüş bir fNIRS çalışmasında Mori ve arkadaşları (2015) bu olgulardan gördükleri resimdeki yüz affektini canlandırmalarını istemiştir. Yazarlar OSB'li çocukların bu canlandırmayı yaparken bu çalışmada fark bulunan bölgelere komşu bir kortikal alan olan inferiorfrontalgirusta aktivite düşüklüğü gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızın bulguları, Mori ve arkadaşlarının (2015) bulgularıyla beraber değerlendirildiğinde, OSB'de hem sosyo-emosyonel ipuçlarını değerlendirmede hem de sosyo-emosyonel davranışın icra edilmesi sırasında yaşanan bozuklukların beyin aktivitesi bakımından ortak bir temsilinin olduğu ve bu temsilin prefrontal korteksin ön-orta kısımlarını ilgilendiren bir soruna işaret ettiği düşünülebilir.

Sol frontal göz alanı ise, anatomik olarak sol premotor korteksin anteriorunda yer alan frontal korteks bölgesidir. İşlevleri arasında sekonder motor, motor öğrenme, sakkadik hareketler, propriosepsiyon, işitsel imgeleme, lisan, bellek, dikkat, görsel-uzaysal işlevler, planlama, davranış inhibisyonu, hesap yapmada rol oynamaktadır ve dikkati yönlendirmede yer alan dorsalfronto-paryetal ağın içerisinde yer almaktadır (Chica ve ark. 2014).Yapılan bir çalışmada frontal göz alanı aktivitesinin temel olarak 'belirsizlik' ile ilişkili olduğu ve artan belirsizlikle, içerikten bağımsız olarak aktivite artışının gözlendiği bildirilmiştir (Volz ve ark. 2005). Dolayısıyla bu bölgede vaka grubunda saptadığımız aktivite düşüklüğü bu vakaların görev sırasında belirsizliği algılama ya da değerlendirmede yaşadığı zorlukla ilişkili olabilir. Bu aktivite düşüklüğünün OSB'li vakalardaki davranışsal korelatı zihin okuma görevi sırasında beklenen belirsizlik hissini yaşayamama ve buna bağlı olarak görevde performansın düşük olması olabilir. Bununla beraber, OSB'li bireylerde zihin kuramının bilateraltemporo-paryetal bileşke, sağ inferiorfrontalgyrus ve sol premotor kortekste düşük aktiviteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kana 2014). Daha önce bir fMRI çalışmasında OSB olgularından hedef uyaranlara bakmaları istendiği zaman bu kişilerin görsel dikkatini odaklamakta sorun yaşadığı, sakkadik göz hareketlerine engel olamadıkları gösterilmiş ve bu görsel dikkat sorununun frontal göz alanlarındaki düşük aktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim

çalışmamızda da aynı alanda aktivite düşüklüğü saptanmıştır. O halde bu alanda saptanan aktivite düşüklüğü zihin okumaya özgü bir bozukluktan ziyade görsel dikkatin hedef uyarana odaklanmasıyla ilişkili daha genel bir sorun olduğuna da işaret ediyor da olabilir.

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, Broca ve Wernicke alanlarının sosyal iletişim ve lisan sorunlarıyla; frontotemporal alanlar, ve amigdalanın sosyal emosyonelişlemlemeile,orbitofrontal korteks ve kaudat çekirdeğin stereotipik davranışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ecker 2015). OSB hastalarında yapılmış fMRI çalışmalarında sosyal biliş görevleri sırasında temporoparyetal bileşke, orta frontalgyrus, fusiform yüz alanı, inferiorfrontalgyrus, amigdala, insula ve cingulat kortekste aktivite değişikliği saptanmıştır (Patriquin ve ark. 2016). Ayrıca yapısal görüntüleme çalışmalarında bu çalışmada gruplar arasında fark saptadığmızpremotor, suplementer motor alan ve frontal göz alanı ve diğer prefrontal korteks yapılarına ilişkin yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir, ancak aksi yönde bulgular da vardır (Brambilla ve ark. 2003).

Bu çalışma OSB'li erişkin bireylerde yapılmış ilk fNIRS çalışmasıdır ve bu bakımdan literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır. fNIRS yönteminin fMRI yöntemine göre ekolojik geçerliği daha yüksek bir yöntem olması çalışmamızın üstünlüğüdür. Çalışmamızın bir diğer üstünlüğü sosyal bilişin pek çok bileşeninin bir arada incelenmiş olmasıdır. Nitekim gruplar arasında bazı sosyal biliş bileşenleri bakımından fark varken bazıları bakımından fark olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu OSB'de sosyal bilişteki bozulmanın tek bir bileşen üzerinden değerlendirilmemesi ve bileşenlere ayrılarak incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

fNIRS yönteminin uzaysal çözünürlüğünün düşük olması, tüm korteksten aktivite kaydının alınamamış olması ve bu yöntem ile subkortikal yapılardan kayıt almanın mümkün olmaması çalışmamızın önemli kısıtlılıkları arasındadır. Bu nedenle, çalışmada değerlendirebildiğimiz beyin bölgeleri sınırlıdır ve ulaştığımız sonuçlar bu yönü dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Buna karşın bu çalışmada kullandığımız GZOT dışındaki sosyal biliş testlerinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasının bulunmaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Bunun yanında bu testlerin OSB olgularını sağlıklı kimselerden sosyal biliş performansı bakımından ayırt edebildiği daha önce pek çok çalışmada gösterilmiştir (Öner ve ark. 2007, Öner ve ark. 2009, Özgüven ve ark. 2010). Diğer kısıtlılıklar ise örneklemin görece küçük olması, sadece erkek cinsiyeti içermesi ve genellikle yüksek işlevli vakalardan oluşmasıdır. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar tüm otizm vakalarına genellenemez.

VI. GELECEĞE İLİŞKİN ÖNGÖRÜLEN KATKILAR

Bu çalışma OSB'li erişkin vakalarda yapılmış ilk çalışmadır ve bu alanda daha önce yapılmış olan tek çalışma çocuklarda yapılmış ve sofistike bir task kullanılmaksızın, yalnızca görsel imajlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarımız diğer işlevsel nörogörüntüleme yöntemlerini (fMRI) kullanarak yapılan çalışmalarla benzerlikler göstermektedir.

Gerek DSM-IV'teki adıyla otizm, gerekse DSM-5'te tanımlanan OSB tanı ölçütleri davranış değişikliklerine dayandırılmıştır. Bunun altında yatan en önemli neden OSB'ye yönelik biyobelirteç geliştirmeye yönelik araştırmalardaki bulguların henüz otizm fenotipini yeterince güçlü bir biçimde açıklayamamasıdır. Bu alanda ümit vadeden üç biyobelirteç adayının; nörogörüntüleme, genetik ve immünolojik işaretleyiciler olduğu öne sürülmektedir (Mc Partland ve ark. 2016). Nörogörüntüleme çalışmaları özellikle önemlidir. Çünkü otizm belirtileri yaşamın ilk yılı tamamlanmadan ortaya çıkmamakta, buna karşın yaşamın ilk yılında otizmle ilişkili çeşitli beyin anormallikleri tespit edilebilmektedir (Keehn ve ark. 2015, Hammock ve Levitt 2006). Yani otizmde beynin yapı ve işleyişiyle ilişkili bozukluklar belirtileri öncelemektedir. Varcin ve Nelson (2016) otizme ilişkin biyoişaretleyici çalışmalarını derlemiştir. Yazarların OSB'de biyolojik işaretleyicilerin, yüksek düzey otizm belirtileri (örneğin, iletişim bozukluğu) ve düşük düzey otizm belirtilerine (örneğin, duyusal bozukluklar) yönelik olarak araştırılmasını, daha sonra sonuçların yüksekten-düşüğe ve düşükten-yükseğe doğru bir model ortaya koyup koymadığının tartışılması gerektiğini öne sürmüştür. Bu bağlamda OSB'de yüksek düzey bir sosyo-emosyonel görev olan zihin okuma sırasında insan beyninin aslında daha düşük düzey bir işlevi olan görsel dikkatten sorumlu olan bölgesinde bulduğumuz aktivite düşüklüğü önemlidir ve bundan sonraki araştırmalarda Varcin ve Nelson'un (2016) önerisi doğrultusunda bu bozukluğun otizm fenotipini açıklayıcı gücünün araştırılması gerekmektedir. Aynı öneri doğrultusunda bu çalışmada moleküler düzeyde bir biyobelirteç olan nöronal büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan met-reseptör tirozin kinaz genindeki varyasyonların yüksek düzey bir işlev olan zihin okuma görevi sırasındaki başarının ve buna eşlik eden beyin aktivitesinin ilişkisi de araştırılacaktır. Henüz bu analiz tamamlanamamıştır, ancak 3 ay içinde tamamlanması planlanmıştır. Umuyoruz ki güncel öneriler doğrultusunda oluşturduğumuz bu hiyerarşik biyobelirteç deseni otizmin patofizyolojisini anlamada değerli katkılar sunacaktır.

Geliştirdiğimiz aktivasyon görevinin fNIRS koşullarında başarılı bir biçimde çalışmış olması, bulgularımızın tutarlılığı ve OSB'li bireyler ile sağlıklı kontrolleri birbirinden başarılı bir biçimde ayırmış olması birlikte değerlendirildiğinde, fNIRS yönteminin OSB'de sosyal bilişe eşlik eden beyin aktivitesini geçerli bir biçimde değerlendiren bir yöntem olduğu öngörümüz desteklenmiştir. Daha geniş örneklemlerde benzer bulgular elde edildiği takdirde ucuz, invaziv olmayan, kolay uygulanan ve güvenli bir yöntem olan fNIRS'in OSB vakaları için bir biyobelirteç olma potansiyeli taşıdığı söylenebilir. Ekibimiz bu vakalarla çalışmayı sürdürerek bir biyobelirteç geliştirmeyi umut etmektedir.

VII. SAĞLANAN ALTYAPI OLANAKLARI İLE VARSA GERÇEKLEŞTİRİLEN PROJELER

Bu proje ile AÜ-BAUM fNIRS Laboratuarı'nda bulunan ETG-4000 fNIRS cihazına alınan 52 kanallı probe ve up-grade kiti, yürütülen nörobilişsel görüntüleme çalışmalarında, beyin korteksinde daha geniş bir alandan kayıt alınmasını sağlamaktadır. Bu probe ve up-grade kiti kullanılarak laboratuarımızda hali hazırda yürütülmekte olan projeler şunlardır:

- Çocukluktaki Bağlanma Biçemlerinin Öğrenme, Nörobiliş ve Metabiliş ve Bu İşlevlere Eşlik Eden Nöral Aktivite Üzerine Etkisi (Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Bora Baskak)

- Şizofreni hastalarında ve sosyal fobi hastalarında sosyal reddedilme deneyi sırasında ortaya çıkan korteks aktivitelerinin kontrol grubu ile f NIRS aracılığıyla karşılaştırılması (Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Bora Baskak)

- Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Prefrontal Korteks Aktivitesinin Sağlıklı Kontrollerle Farkının İncelenmesi ve Metilfenidat Kullanımının Yarattığı Aktivite Değişiminin Gözlenmesi (Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Halise Devrimci Ozguven)

- Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol olgularında geçmişi hatırlama ve geleceği imgelemenin epizodik bellek üzerine etkisi: Bir fNIRS çalışması (Proje Yürütücüsü: Yard. Doç. Dr. Zeynel Baran)

- Sağlıklı bireylerde karar verme süreçlerinde etkili olan kortikal aktivite paternlerinin fNIRS ile değerlendirilmesi (Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Halise Devrimci Ozguven, Araştırmacı: Uz. Dr. Berker Duman)

VIII. SAĞLANAN ALTYAPI OLANAKLARININ VARSA BİLİM/HİZMET VE EĞİTİM ALANLARINDAKİ KATKILARI

AÜ-BAUM fNIRS Laboratuarı'nda hali hazırda iki uzmanlık tezi ve bir doktora tezi yürütülmektedir. Ayrıca bu laboratuarda, laboratuar sorumlusu hocaların sorumluluğunda AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı doktora programı kapsamında yer alan araştırma laboratuarı dersleri de yapılmaktadır. Bu derslerin kapsamı fNIRS'ın nörobilişsel nörogörüntüleme alanındaki kullanım yöntemlerinin öğretilmesi ve laboratuarda sürmekte olan projelere öğrencilerin de katılması ve katkıda bulunmasıdır.

IX. KAYNAKLAR

APA, American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.

Baron-Cohen S, Ring H, Chitnis X, Wheelwright S, Gregory L, Williams S, Brammer M, Bullmore E (2006) fMRI of parents of children with Asperger Syndrome: a pilot study. Brain Cogn; 61(1):122-30.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T (1997) Is there a "Language of the Eyes?" Evidence from Normal Adults, and Adults with Autism or Asperger Syndrome. Vis cogn; 4:311–331.

Baron-Cohen S (1997a) Hey! It was just a joke! Understanding propositions and propositional attitudes by normally developing children and children with autism. The Israel journal of psychiatry and related sciences; 34(3):174–8.

Baron-Cohen, S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M (1997b) Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines; 38(7):813–22.

Baron-Cohen S (1989) The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. J Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines; 30(2):285–97.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E (2001) The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord; 31: 5-17.

Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K (1999) Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. J Autism and Developmental Disorders; 29(5):407–18.

Belmonte MK, Cook EH JR, Anderson GM, Rubenstein JL, Greenough WT, Beckel-Mitchener A, Courchesne E, Boulanger LM, Powell SB, Levitt PR, Perry EK, Jiang YH, Delorey TM, Tierney E (2004) Autism as a disorder of neural information processing: directions for research and targets for therapy. Mol Psychiatry; 9: 646-663.

Bowler DM (1992) "Theory of mind" in Asperger's syndrome. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines; 33(5):877–93.

Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. Brain Research Bulletin; 61(6):557-569.

Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Freund HJ (2001) Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. European J Neuroscience; 13(2):400-404.

Carper RA, Courchesne E (2005) Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. Biol Psychiatry; 57: 126–133.

Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, Hof PR, Trippe J, Stone J, Schmitz C. Minicolumnar abnormalities in autism (2006) Acta Neuropathol; 112(3):287-303.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Swıtala AE, Roy E (2002) Minicolumnar pathology in autism. Neurology; 58: 428–432

Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S, Elia M,Schneider C,Melmed R, Sacco R, PersicoAM, Levitt P, et al. (2006) A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism Proc Natl Acad Sci USA; 103(45):16834-16839.

Campbell DB, D'Oronzio R, Garbett K, Ebert PJ, Mirnics K, Levitt P, Persico AM (2007) Disruption of cerebral cortex METsignaling in autism spectrum disorder. Ann Neurol; 62:243–250.

Campbell DB, Li C, Sutcliffe JS, Persico AM, Levitt P (2008) Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. Autism Research; 1:159–168.

Campbell DB, Warren D, Sutcliffe JS, Lee EB, Levitt P (2010) Association of MET With Social and Communication Phenotypes in Individuals With Autism Spectrum Disorder. Am J Med Genet Part B; 153B:438–446.

Castelli I, Baglio F, Blasi V, Alberoni M, Falini A, Liverta-Sempio O, Nemni R, Marchetti A (2010) Effects of aging on mindreading ability through the eyes: an fMRI study. Neuropsychologia; 48(9):2586-94.

Chica AB, Valero-Cabré A, Paz-Alonso PM, Bartolomeo P (2014) Causal contributions of the left frontal eye field to conscious perception. Cerebral Cortex; 24(3):745-753.

Corcoran R, Mercer G, Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. Schizophrenia research; 17(1):5–13.

Courchesne E, Karns CM, DavıS HR, Zıccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. Neurology 57: 245–254.

Chapman L, Chapman JP (1987) The measurement of handedness. Brain and Cognition; 6: 175-183.

Chung YS, Barch D, Strube M. A Meta-Analysis of Mentalizing Impairments in Adults With Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder (2013) Schizophr Bull; May 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23686020.

Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P (2010) Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. Am J Psychiatry; 167:1349-1356.

Cui X, Bray S, Bryant DM, Glover GH, Reiss AL (2011) A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. NeuroImage; 54:2808–2821.

Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG (2015) Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. The Lancet Neurology; 14(11):1121-1134.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. Washington DC: American Psychiatric Press.

Fox SE, Wagner JB, Shrock CL, Tager-Flusberg H, Nelson CA (2013) Neural processing of facial identity and emotion in infants at high-risk for autism spectrum disorders. Frontiers in Human Neuroscience; 7 (89): 1-18.

Frith CD, Corcoran R (1996) Exploring "theory of mind" in people with schizophrenia. Psychological medicine; 26(3):521–530.

Frith CD, Frith U (1999) Interacting minds--a biological basis. Science; *286*(5445):1692–5.

Frith CD, Frith U (2006) The neural basis of mentalizing. Neuron; 50(4):531–4.

Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of "theory of mind." Trends in Cognitive Sciences; 7(2):77–83.

Gallese V, Goldman A (1998) Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. Trends in Cognitive Sciences; 2(12):493–501.

Geraci A, Surian L, Ferraro M, Cantagallo A (2010) Theory of Mind in patients with ventromedial or dorsolateral prefrontal lesions following traumatic brain injury. Brain Inj; 24(7-8):978-8.

Geschwind DH (2009) Advances in autism. Annu Rev Med; 60:367-380.

Geschwind DH (2011) Genetics of autism spectrum disorders. Trends Cogn Sci; 15:409-416.

Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, Collier DA (2012) Copy number variations in neurodevelopmental disorders. Prog Neurobiol; 99: 81-91

Hamilton AF de C (2013) Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. Developmental Cognitive Neuroscience; 3: 91-105.

Hammock EAD, Levitt P (2006) The discipline of neurobehavioral development: the emerging interface of processes that build circuits and skills. Hum Dev; 49:294 – 309.

Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M,Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2008) Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. Schizophr Res; 105(1-3):165-74.

Holt R, Monaco AP (2011) Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. EMBO Mol Med; 3: 438-450.

Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapaport SI (1988) The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. Arch Neurol; 45: 749–755.

Jackson PB, Boccuto L, Skinner C, Collins JS, Neri G, Gurrieri F, Schwartz CE (2009) Further Evidence that the rs1858830 C Variant in the Promoter Region of the MET Gene is Associated with Autistic Disorder. Autism Research; 2:232–236.

Judson MC, Bergman MY, Campbell DB, Eagleson KL, Levitt P (2009) Dynamic gene and protein expression patterns of the autism-associated met receptor tyrosine kinase in the developing mouse forebrain. J Comp Neurol; 513:511–531.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain; 127: 1811–1821.

Kana RK, Libero LE, Hu CP, Deshpande HD, Colburn JS (2014) Functional brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. Social Cognitive and Affective Neuroscience; 9(1):98-105.

Keehn B, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H (2015) Atypical hemispheric specializa- tion for faces in infants at risk for autism spectrum disorder. Autism Res; 8:187 – 198.

Kemp J, Berthel MC, Dufour A, Després O, Henry A, Namer IJ, Musacchio M, Sellal F (2013) Caudate nucleus and social cognition: Neuropsychological and SPECT evidence from a patient with focal caudate lesion. Cortex; 49(2):559-71.

Keysers C, Kaas JH, Gazzola V (2010) Somatosensation in social perception. Nature Reviews Neuroscience; 11(6): 417-428.

Kipps CM, Hodges JR (2006) Theory of mind in frontotemporal dementia. Social neuroscience; 1(3-4):235–44.

Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S (2013) Autism. Lancet; Sep 25. doi:pii:S0140-6736(13)61539-1.

Li N, Daie K, Svoboda K, Druckmann S (2016) Robust neuronal dynamics in premotor cortex during motor planning. Nature; 532(7600):459-464.

Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S (1999) Autism Diagnostic Observation Schedule. Western Psychological Services, Los Angeles, CA.

Losh M, Childress D, Lam K, Piven J (2008) Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet; 147B: 424-433.

Marco EJ, Hinkley LBN, Hill SS, Nagarajan SS (2011) Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. Pediatric Research; 69: 48R–54R.

McPartland JC (2016) Considerations in biomarker development for neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol; 29(2):118-22.

Mori K, Toda Y, Ito H, Mori T, Mori K, Goji A, Kagami S (2015) Neuroimaging in autism spectrum disorders: 1H-MRS and NIRS study. The Journal of Medical Investigation; 62(1.2):29-36.

Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, Ciçek M (2002) El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi; 13: 99-106.

Okada E, Delpy DT (2003) Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the nearinfrared spectroscopy signal. Appl Opt; 42(16): 2915–2922.

Öner P, Öner Ö, Çöp E, Münir K (2012) Sosyal İletişim Ölçeği'nin Okul Öncesi Çocuklardaki Geçerlilik ve Güvenirliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni; 22:43-50.

Oner O, Ozguven HD, Oktem F, Yağmurlu B, Baskak B, Munir K (2007) Proton MR spectroscopy: higher right anterior cingulate N-asetylaspertate choline ratio in Asperger syndrome when compared with healthy controls. American Journal of Neuroradiology; 28(8):1494-8.

Öner Ö, Özgüven HD, Öktem F, Yağmurlu B, Baskak B, Ölmez Ş, Munir K (2009) Asperger Sendromunda Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi: Noropsikolojik Testlerle Korelasyon. Türk Psikiyatri Dergisi; 20(1): 22-27.

Özgüven HD, Öner Ö, Baskak B, Öktem F, Ölmez Ş, Münir K (2010) Theory of mind in schizophrenia and Asperger`s syndrome: relationship with negative symptoms. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni; 20(1):5-13.

Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. J Drug Treat; 12(233):6.

Patriquin MA, DeRamus T, Libero LE, Laird A, Kana RK (2016) Neuroanatomical and neurofunctional markers of social cognition in autism spectrum disorder. Human Brain Mapping; 37(11):3957-3978.

Perner J, Wimmer H (1985) "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. Journal of Experimental Child Psychology; 39:437–471.

Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. Brain; 127: 2703–2716.

Plummer JT, Evgrafov OV, Bergman MY, Friez M, Haiman CA, Levitt P, Aldinger KA (2013) Transcriptional regulation of the MET receptor tyrosine kinase gene by MeCP2 and sex-specific expression in autism and Rett syndrome. Transl Psychiatry; 3:316:1-8.

Pratyush DD, Tiwari S, Kumar A, Singh SK (2012) A new approach to touch down method using betaine as co-solvent for increased specificity and intensity of GC rich gene amplification. Gene; 497(2):269-72.

Riby DM, Brown PH, Jones N, Hanley M (2011) Brief Report: Faces Cause Less Distraction in Autism. J Autism Dev Disord [Epub ahead of print].

Ronald A, Hoekstra RA (2011) Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet; 156B: 255–74.

Rolfe P (2000) In vivo near-infrared spectroscopy. Annu Rev Biomed Eng; 2:715–754.

Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA (2009) Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. Arch Pediatr Adolesc Med; 163: 907-914.

Sakarya A, Devrimci-Özgüven H (2012) Remisyonda şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında zihin kuramı bozukluklarının içgörü ve diğer bilişsel işlevlerle ilişkisi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara.

Shamay-Tsoory SG, Tibi-Elhanany Y, Aharon-Peretz J (2006) The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. Social neuroscience; 1(3-4), 149–66.

Sousa I, Clark TG, Toma C, Kobayashi K et al. (2009) International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC)8. MET and autism susceptibility: family and case–control studies. European Journal of Human Genetics; 17:749 – 758.

Sporns O, Tononi G, Edelman GM (2000) Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. Cereb Cortex; 10:127–141.

Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA (2002) A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. Neuroimage; 17(2):719-731.

van Steensel FJ, Dirksen CD, Bögels SM (2013) A cost of illness study of children with high-functioning autism spectrum disorders and comorbid anxiety disorders as compared to clinically anxious and typically developing children. J Autism Dev Disord; 43(12):2878–90.

Varcin KJ, Nelson CA (2016) A developmental neuroscience approach to the search for biomarkers in autism spectrum disorder. Curr Opin Neurol; 29(2):123-9.

Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol; 57: 67–81.

Vissers ME, Cohen MX, Geurts HM (2012) Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. Neurosci Biobehav Rev; 36: 604-625.

Volz KG, Schubotz RI, von Cramon DY (2005) Variants of uncertainty in decision-making and their neural correlates. Brain research bulletin; 67(5):403-412.

Wellman HM, Cross D, Watson J (2001) Meta-analysis of theoryof- mind development: the truth about false belief. Child Dev; 72:655–684.

Wechsler D (1981) Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Psychological Corporation

Wimmer H, Hogrefe J, Perner J (1998) Children's understanding of informational access as a source of knowledge. Child Development; 59:386–396.

Wolf JM, Tanaka JW, Klaiman C, Cockburn J, Herlihy L, Brown C, South M, McPartland J, Kaiser MD, Phillips R, Schultz RT (2008) Specific impairment of face-processing abilities in children with autism spectrum disorder using the Let's Face It! skills battery. Autism Res; 1(6):329-40.

Yamashita Y, Maki A, Ito Y, Watanabe E, Koizumi H (1996) Noninvasive nearinfrared topography of human brain activity using intensity modulation spectroscopy. Opt Eng; 35: 1046–1049.

Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO (2011) Investigation of the reliability of the "Reading the Mind in the Eyes Test" in a Turkish population. Turkish Journal of Psychiatry; 22:1-8.

Yücel MO, Devrimci-Özgüven H, Sakarya A, Baskak B, Özel Kızıl ET, Sakarya D, Haran S (2016) The Relationship of Verbal Working Memory and Theory of Mind in First Degree Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder. Turk Psikiyatri Derg 27(1):8-14.

X. MALİ BİLANÇO VE AÇIKLAMALARI

Bütçe Yılı	Detaylar											
2014	Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıldan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenen Aktarma	Düşülen Aktarma	Eklenen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
	03.2	TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	0,00	41.700,00	0,00	0,00	0,00	41.700,00	0,00	0,00	0,00	41.700,00
	03.5	HİZMET ALIMLARI	0,00	9.300,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00
	06.2	MENKUL SERMAYE ÜRETİM GİDERLERİ	0,00	179.000,00	0,00	0,00	0,00	179.000,00	0,00	0,00	0,00	179.000,00
		Toplam	**0,00**	**230.000,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**230.000,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**230.000,00**
2015	Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıldan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenen Aktarma	Düşülen Aktarma	Eklenen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
	03.2	TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	41.700,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41.700,00	0,00	0,00	0,00	41.700,00
	03.5	HİZMET ALIMLARI	9.300,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00
	06.2	MENKUL SERMAYE ÜRETİM GİDERLERİ	179.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	179.000,00	172.280,00	0,00	0,00	6.720,00
		Toplam	**230.000,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**230.000,00**	**172.280,00**	**0,00**	**0,00**	**57.720,00**
2016	Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıldan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenen Aktarma	Düşülen Aktarma	Eklenen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
	03.2	TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	41.700,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41.700,00	29.340,88	0,00	0,00	12.359,12
	03.5	HİZMET ALIMLARI	9.300,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00	0,00	0,00	0,00	9.300,00
	06.2	MENKUL SERMAYE ÜRETİM GİDERLERİ	6.720,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.720,00	0,00	0,00	0,00	6.720,00
		Toplam	**57.720,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**57.720,00**	**29.340,88**	**0,00**	**0,00**	**28.379,12**

XI. MAKİNE VE TEÇHİZATIN KONUMU VE İLERİDEKİ KULLANIMINA DAİR AÇIKLAMALAR

Bu proje ile AÜ-BAUM fNIRS Laboratuarı'nda bulunan ETG-4000 fNIRS cihazına alınan 52 kanallı probe ve up-grade kiti, yürütülen nörobilişsel görüntüleme çalışmalarında, beyin korteksinde daha geniş bir alandan kayıt alınmasını sağlamaktadır. Bu probe ve up-grade kiti kullanılarak laboratuarımızda hali hazırda 5 proje yürütülmektedir. Bunun yanında laboratuarımızda bu techizat kullanılarak iki adet uzmanlık tezi ve bir adet doktora tezi ve aynı zamanda AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı doktora programı kapsamında yer alan araştırma laboratuarı dersleri de sürdürülmektedir.

XII. TEKNİK VE BİLİMSEL AYRINTILAR (VARSA KESİM III'DE YER ALMAYAN ANALİZ AYRINTILARI)

Projede yer alan tüm analizler 3. bölümde açıklanmıştır

XIII. SUNUMLAR (BİLDİRİLER VE TEKNİK RAPORLAR)

XIV. EKLER

VAKA TAKİP FORMU

Tarih:

Değerlendirici:

Grup (Otizm Spektrum Bozukluğu/Sağlıklı kontrol) :

SOSYO-DEMOGRAFİK BİLGİLER

Adı – Soyadı: **Cinsiyeti:**

Doğum tarihi ve yaşı: **Doğum Yeri:**

Eğitim düzeyi :

a) Okuma yazması yok
b) Okur yazar
c) İlkokul
d) Ortaokul
e) Lise
f) Üniversite
g) Yüksek lisans

İş durumu: **Medeni durum:**

☐Ücretli çalışıyor ☐Serbest çalışıyor ☐ Evli ☐ Bekar

☐Öğrenci ☐Ev hanımı ☐ Boşanmış ☐ Eşi Ölmüş

☐Normal emekli ☐Malulen emekli ☐ Ayrı yaşıyor ☐ Bekar, eşi var

☐İşi yok

Ekonomik durum

Aylık geliri var mı (evet/hayır)?:

Aylık gelir miktarı: .....TL

Aile ekonomisine katkıda bulunan diğer girdi kaynakları neler ve miktarları ne kadar?

.....

.....

.....

İkamet adresi:

Telefon numarası: Cep telefonu:

Ev telefonu:

e-posta adresi:

Bir yakının; adı soyadı:

telefon numarası:

El tercihi (sağlak/solak):

Hastanın tanı aldığı yaş:

Hastalık ile ilgili tedavi geçmişi (ilaç, psikoterapi, özel eğitim desteği aldı mı?):

Hâlihazırda psikotrop ilaç kullanıyorsa; kullandığı ilaçların isimleri ve kullanma süreleri:

Süreğen olarak kullandığı başka ilaçlar var mı?

Madde ya da alkol kullanımı var mı?

Başka bir bedensel ya da nörolojik hastalığı var mı? (epilepsi, kafa travması, Parkinson, DM, inme, tiroid, kardiovasküler hastalıklar, karaciğer hastalığı, renal hastalıklar, Sistemik lupus eritamatozus, çölyak gibi otoimmun hastalıklar, vs.)

Komorbid psikiyatrik hastalığı vr mı?

Hastanın ailesinde psikiyatrik tanı alan başka bir birey var mı ?

Hastanın aile yapısı ve hastalığa ilişkin yaklaşımları hakkında bilgi (Genogram):

ZİHİN KURAMI TESTLERİ

Birinci Derece Zihin Kuramı Testi

Birinci Hikaye

Hasan, bir dükkânı soymuş, kaçmaktadır. Koşarken yolda şapkasını düşürür. O sırada oradan geçmekte olan bir polis memuru, Hasan'ın şapkasını düşürdüğünü görünce, arkasından "bakar mısın!" diye seslenir. Hasan dönüp polisi görünce, ellerini kaldırıp teslim olur ve hırsızlık yaptığını itiraf eder.

1. Hasan hırsızlık yaptığını neden itiraf etmiştir? (ToM)
2. Polis Hasan'a neden "bakar mısın!" diye seslenmiştir? **(Reality)**

Ali odaya girer, topunu çekmeceye koyar, çıkar. Ali yokken Ayşe odaya girer, topu çekmeceden alıp dolaba koyar. Ali odaya tekrar girer.

3. Ali'nin topu nerededir? (Reality)
4. Top daha önce neredeydi? (Bellek)
5. Tekrar odaya giren Ali topunu nerede arar? (ToM)

İkinci Hikaye

Bu Ali, bu Ayşe. Bunlar aynı mahallede yaşıyorlar.

İsimlendirme Sorusu: Hangisi Ali/Ayşe?

Burada parktalar. Yanlarına dondurmacı geliyor. Ali dondurma almak istiyor ancak parasını evde unutmuş. Çok üzülüyor. "Üzülme" diyor dondurmacı "Eve gidip paranı alır gelir, dondurmanı alırsın. Bütün öğleden sonra parkta olacağım." "Oh, çok iyi" diyor Ali "Öğleden sonra gelip dondurma alacağım"

Hatırlatıcı Soru 1: Dondurmacı Ali'ye bütün öğleden sonra nerede olacağını söylüyor?

Bu nedenle Ali eve gidiyor. O bu evde yaşıyor. O sırada dondurmacı "Arabamı okulun bahçesine götürüp orada satış yapmaya çalışayım" diye düşünüyor.

Hatırlatıcı Soru 2: Dondurmacı nereye gideceğini söylüyor?

Hatırlatıcı Soru 3: Ali bunu duyuyor mu?

Dondurmacı okula doğru gider. Yolu Ali"lerin evinin önünden geçer Ali onu görür ve nereye gittiğini sorar. Dondurmacı "Okulun bahçesine dondurma satmaya gidiyorum" der ve okula doğru yoluna devam eder.

Hatırlatıcı Soru 4: Dondurmacı Ali'ye nereye gittiğini söylüyor?

Hatırlatıcı Soru 5: Ayşe dondurmacının Ali ile konuştuğunu biliyor mu?

Şimdi Ayşe eve gidiyor. O bu evde yaşıyor. Sonra Ali'nin evine gidiyor. Kapıyı çalıyor. " Ali evde mi?" diye soruyor. Annesi "Hayır" diyor. "Dondurma almak için çıktı."

1. **Test sorusu:** Ayşe Ali'nin dondurma almak için nereye gittiğini düşünür?
2. **Doğrulama Sorusu:** Neden?
3. **Gerçeklik Sorusu:** Ali Dondurma almak için aslında nereye gitti?
4. **Bellek Sorusu:** Başlangıçta dondurmacı neredeydi?

İkinci Derece Zihin Kuramı Testi

Birinci Hikaye

İbrahim mutfağa girer, sigara paketini rafa koyar, çıkar. İbrahim çıktıktan sonra annesi mutfağa girer, paketi raftan alıp bir kutuya saklar. İbrahim, annesinin sigara paketini kutuya koyuşunu mutfağın dışından izler, ama annesi İbrahim'in kendisini izlediğini görmez. Sonra İbrahim tekrar mutfağa girer.

1. İbrahim'in sigara paketi nerededir? (reality)
2. İbrahim'in sigara paketi daha önce neredeydi? (Bellek)
3. Annesine göre İbrahim sigara paketini nerede arayacaktır? (ToM)

İkinci Hikaye

Ece ve Doruk öğlen tatillerinde alışverişe çıkıyorlar. Doruk bir ceket almak istiyor. En güzel ceketin Giyim Mağazasında gördüğü olduğunu düşünüyor. Fakat emin olmak için Kuşam Mağazasına gidip neler satıldığına bakmak istiyor. Bu nedenle Ece ve Doruk Kuşam Mağazasına gidip ceketlere bakıyorlar. Ancak buradakileri Giyim Mağazasındaki kadar şık bulmuyorlar. Bu nedenle Doruk isten çıktıktan sonra Giyim Mağazasına gidip ceket almaya karar veriyor.

Hatırlatıcı Soru 1: Doruk ceketi nereden almaya karar verdi?

Hatırlatıcı Soru 2: Ne zaman?

Doruk ve Ece 5:15 'te Doruk'un bürosunda Giyim Mağazasına gitmek için buluşmaya karar veriyorlar.

Hatırlatıcı Soru 3: Doruk ve Ece nerede buluşmaya karar veriyorlar?

Hatırlatıcı Soru 4: Nereye gitmeye karar veriyorlar?

O öğleden sonra saat 5:00'te Doruk Giyim Mağazasını arayarak alacağı ceketin kendi bedenine göre olan numarasından hala kalıp kalmadığından emin olmak istiyor. Ancak son kalanın da satıldığını ve yeni malların ne zaman geleceğini bilmediklerini söylüyorlar.

Hatırlatıcı Soru 5: Doruk Giyim Mağazasında istediği malın kalmadığını biliyor mu?

Hatırlatıcı Soru 6: Ece Doruk'un Giyim Mağazasına telefon ettiğini biliyor mu?

5:20'de Ece hala Doruk'un bürosuna gelmemiştir. Bu nedenle Doruk dükkanlar kapanmadan ceketi almaya tek başına gitmesinin daha iyi olacağına karar verir. 5:25 'te Ece Doruk'un bürosuna gelir. Geç kalmıştır,çünkü yolunun üzerindeki Giyim Mağazasına uğramış ve Doruk'un beğendiği ceketten kalmadığını öğrenmiştir.

Hatırlatıcı Soru 7: Ece Giyim Mağazasında ceketin kalmadığını biliyor mu?

Sekreter Ece'ye Doruk'un ceket almak için az önce çıktığını söyler.

1. **Test Sorusu:** Ece Doruk'un ceket almaya nereye gittiğini düşünür?
2. **Doğrulama Sorusu:** Neden?
3. **Gerçeklik Sorusu:** Doruk aslında ceket almaya nereye gitmiştir?
4. **Belek Sorusu:** Doruk'un en beğendiği ceketin olduğu dükkân hangisidir?

İmayı Anlama Testi

Birinci hikâye

- Ayşe duş almak için banyoya gider. Annesi az önce banyo yapmıştır. Ayşe banyonun kirli olduğunu fark eder. Annesine seslenir: "temizlik malzemelerini bulamadın mı?"

1. Ayşe böyle derken aslında ne kastediyor / demek istiyor? (denek cevap veremez veya yanlış cevap verirse)

- Ayşe sözüne devam eder: "bazen çok tembel oluyorsun, Anne"

2. Ayşe annesinin ne yapmasını istiyor?

İkinci hikaye

-Mehmet annesi ile markete gider. Gofret, çukulataların olduğu rafların önüne geldiklerinde Mehmet "Ufff, bu gofretler de çok güzel görünüyor" der

1. **Mehmet böyle derken esasında ne kastediyor / demek istiyor?** (denek cevap veremez veya yanlış cevap verirse)

- Mehmet sözüne devam eder: "Anne, karnım aç"

2. **Mehmet annesinin ne yapmasını istiyor?**

Pot Kırmayı Fark etme Testi

<u>Birinci Hikaye</u>

Ayten, yeni evlenmiştir. Görümcesine, kendisine gelen düğün hediyelerini göstermektedir. Hediyelerden birini de görümcesi getirmiştir, ama Ayten, görümcesinin getirdiği hediyenin hangisi olduğunu bilmez. Görümcesinin hediyesine sıra geldiğinde der ki: "Birinin bana böyle abuk sabuk bir düğün hediyesi almış olduğuna inanabiliyor musun?"

1. Ayten görümcesine neyi gösterdi? (Kontrol)

2. Bu hikâyede biri söylenmemesi gereken bir şey söyledi mi? (faux pas)
3. Söylenmemesi gereken bir şey söyleyen kimdi? (faux pas)
4. Bunu neden söylememeliydi? (faux pas)
5. Bunu nasıl oldu da söyledi? (faux pas)
6. Bunu işiten görümcesi ne hissetmiş olabilir? (faux pas)

İkinci Hikaye

Ayşe kuzeni Ali için elmalı çörek yapar. Akşam geldiğinde Ayşe Ali'ye "Sana çörek yaptım" der, Ali "bayılırım çöreğe, tabi elmalı olanlar hariç" diye yanıt verir.

7. Ayşe ne pişirmişti? (Kontrol)
8. Bu hikâyede biri söylememesi gereken bir şey söyledi mi? (faux pas)
9. Söylenmemesi gereken bir şey söyleyen kimdi? (faux pas)
10. Bunu neden söylememeliydi? (faux pas)
11. Bunu nasıl oldu da söyledi? (faux pas)
12. Bunu işiten Ayşe ne hissetmiş olabilir? (faux pas)

CHAPMAN'IN EL TERCİHİ ANKETİ

Sağ el yanıtı için: 1 puan

Her ikisi de yanıtı için: 2 puan

Sol el yanıtı için: 3 puan veriniz

	Sol el	Sağ el	Her ikisi de
Yazı yazarken			
Çizerken			
Bir şey fırlatırken			
Çekiç kullanırken			
Diş fırçalarken			
Silgi ile silerken			
Makas kullanırken			
Kibrit çakarken			
Bir teneke boya karıştırırken			
Kaşık kullanırken			
Tornavida kullanırken			
Kavanoz kapağı açarken (kapağı açan el)			
Bıçak kullanırken (çatalsız)			

Toplam puan:

GÖZLERDEN ZİHİN OKUMA TESTİ -TÜRKÇE FORMU

Doğru yanıtlar (Erişkin)				
MADDE NO	SEÇENEKLER			
	A	B	C	D
2	korkmuş	üzüntülü	kibirli	kızgın
3	şakacı	telaşlı	arzulu	ikna olmuş
4	şakacı	ısrarcı	keyifli	gevşemiş
6	donakalmış	hayal kuran	sabırsız	diken üstünde
8	kötümser	rahatlamış	utangaç	heyecanlı
9	kızgın	düşmanca	dehşete düşmüş	zihni meşgul
10	temkinli	talepkar	sıkılmış	donakalmış
11	korkmuş	keyifli	pişman	işveli
13	kararlı	bekleyen	tehditkar	utangaç
14	rahatsız	hayal kırıklığına uğramış	keyifsiz	suçlayıcı
15	düşüncelere dalmış	telaşlı	cesaret veren	keyifli
16	rahatsız	düşünceli	cesaret veren	cana yakın
20	baskın	arkadaş canlısı	suçlu	dehşete düşmüş
25	diken üstünde	utangaç	düşmanca	gergin
28	sabırsız	donakalmış	rahatsız	dalgın
29	minnettar	işveli	düşmanca	hayal kırıklığına uğramış
30	utanmış	kendinden emin	şakacı	şevksiz
31	ciddi	utanmış	şaşırmış	diken üstünde
32	mahcup	suçlu	hayal kuran	kaygılı

GÖZLEMLER / AÇIKLAMALAR

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Katılımcının Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Grubu:

GZOT SONUÇLARI

BLOK–1

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

KONTROL–1

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

BLOK–2

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

KONTROL–2

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

BLOK–3

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

KONTROL–3

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

BLOK–4

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

KONTROL–4

Doğru yanıt sayısı: Yanlış yanıt sayısı:

TOPLAM TEPKİ SAYISI:

TOPLAM DOĞRU TEPKİ SAYISI:

TOPLAM YANLIŞ TEPKİ SAYISI:

DOĞRU TEPKİ YÜZDESİ:

YANLIŞ TEPKİ YÜZDESİ:

TEPKİLER ARASI ORTALAMA SÜRE (IRT):

OLUR FORMU / OSB GRUBU

MET RESEPTÖR KİNAZ POLİMORFİZMİ OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLU BİREYLERDE SOSYAL BİLİŞSEL BECERİLER SIRASINDAKİ BEYİN HEMODİNAMİK YANITLAR

Lütfen barkodu bu bölüme yapıştırınız!	
Gönüllü adı baş harfleri: α / α / α	Tarih:BΔ / BΔ /BXXΔ

fNIRS LABORATUVAR ÇALIŞMASI ve KAN ÖRNEĞİ ALINMASI İÇİN BİLGİLENDİRİLME VE VERİ KULLANIM İZİN FORMU – deney grubu

Otizm insanın düşünce, duygu ve davranışlarında, kendisinin ve çevresindekilerin yaşantısını önemli ölçüde etkileyen birtakım değişikliklere sebep olan bir hastalıktır. Hastalığın çok çeşitli belirtileri bulunmakta, bu belirtiler kişiden kişiye değişebilmektedir.

Sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın, ruhsal, toplumsal ve çevresel etmenlerin otizmin ortaya çıkışında rolü olduğu bilinmektedir. Otizme bağlı sorunların bir kısmı, ilaç, psikoterapi ve özel eğitim gibi yollarlagiderilebilmektedir.

Bu çalışma ile otizmde bazı becerilerin etkilenmesinden sorumlu nörobiyolojik etkenlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Tespit edilecek bu veriler kullanılarak, otizmdeki bazı belirtilerden sorumlu beyin bölgeleri belirlenerek hastalığın tanı ve tedavisine yönelik araçlar ve yöntemler geliştirilebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz tedavi ya da izleminize müdahale edilmeksizin, ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye alınacak ve hastalığınızın belirtileri açısından değerlendirileceksiniz. Bunun yanı sıra alkol, madde kullanımınız, doğum ağırlığınız, sosyal ve ekonomik durumunuz gibi çevresel etmenler hakkında sorulara cevap vermeniz istenecek ve dikkat, bellek gibi beyin ile ilgili işlevleriniz değerlendirilecektir. Son olarak bilgisayarda sosyal beceriler hakkında bir test çözmeniz istenecek ve bu esnada fNIRS adı verilen bir cihazla beyninizde hangi bölgelerin daha aktif şekilde çalıştığı incelenecektir. fNIRS çekimi sırasında bir kep takmanız ve başınızı fazla hareket ettirmemeye çalışmanız istenecektir. Bu işlemin sağlığınıza veya tedavi sürecinize herhangi bir zararı bulunmayıp, işlem sırasında kepin uygulayabileceği basınç haricinde herhangi bir ağrı ya da rahatsızlık hissetmeyeceksiniz. fNIRS çekimi yaklaşık 15-20 dakika sürecek, işlemden sonra gündelik

yaşamınıza rahatlıkla devam edebileceksiniz. Sizden alınan bu bilgiler, konu ile ilgili ileride yapılacak başka çalışmalarda isminiz belirtilmeden kullanılabilecektir.

NIRS çekiminden sonra sizden bir miktar (yaklaşık 2-3 tatlı kaşığı kadar) kan alınacaktır. Kan alımı esnasında iğne batmasından kaynaklı bir miktar ağrı hissetmeniz ve enfeksiyon riski olabilir. Alınan kan örneği genetik analizde kullanılacak ve hastalığın kalıtımsal yönü hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Kan örneğiniz analiz edildikten hemen sonra imha edilecek, herhangi bir başka çalışmada kullanılmayacaktır.

Bu çalışmaya otizm tanısı almış olduğunuz için davet edilmektesiniz. Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahiledilme ölçütlerini sağlayan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler **ÜCRETSİZ OLUP, SİZDEN VEYA BAĞLI BULUNDUĞUNUZ SİGORTA KURUMUNDAN HİÇBİR ÜCRET TALEP EDİLMEYECEKTİR.**

OLUR FORMU / SAĞLIKLI KONTROL GRUBU

MET RESEPTÖR KİNAZ POLİMORFİZMİ OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLU BİREYLERDE SOSYAL BİLİŞSEL BECERİLER SIRASINDAKİ BEYİN HEMODİNAMİK YANITLAR

Lütfen barkodu bu bölüme yapıştırınız!	
Gönüllü adı baş harfleri: α / α / α	Tarih:BΔ / BΔ /BXXΔ

fNIRS LABORATUVAR ÇALIŞMASI VE KAN ÖRNEĞİ ALINMASI İÇİN BİLGİLENDİRİLME VE VERİ KULLANIM İZİN FORMU – kontrol grubu

Otizm insanın düşünce, duygu ve davranışlarında, kendisinin ve çevresindekilerin yaşantısını önemli ölçüde etkileyen birtakım değişikliklere sebep olan bir hastalıktır. Hastalığın çok çeşitli belirtileri bulunmakta, bu belirtiler kişiden kişiye değişebilmektedir.

Sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın, ruhsal, toplumsal ve çevresel etmenlerin otizmin ortaya çıkışında rolü olduğu bilinmektedir. Otizme bağlı sorunların bir kısmı, ilaç, psikoterapi ve özel eğitim gibi yollarlagiderilebilmektedir.

Bu çalışma ile otizmde sosyal becerilerin etkilenmesinden sorumlu nörobiyolojik etkenlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Tespit edilecek bu veriler kullanılarak, otizmdeki bazı belirtilerden sorumlu beyin bölgeleri belirlenerek hastalığın tanı ve tedavisine yönelik araçlar ve yöntemler geliştirilebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye alınacak; ayrıca alkol, madde kullanımınız, doğum ağırlığınız, sosyal ve ekonomik durumunuz gibi çevresel etmenler hakkında sorulara cevap vermeniz istenecektir. Dikkat, bellek gibi beyin ile ilgili işlevleriniz değerlendirilecektir. Son olarak bilgisayarda sosyal beceriler hakkında bir test çözmeniz istenecek ve bu esnada fNIRS adı verilen bir cihazla beyninizde hangi bölgelerin daha aktif şekilde çalıştığı incelenecektir. fNIRS çekimi sırasında bir kep takmanız ve başınızı fazla hareket ettirmemeye çalışmanız istenecektir. Bu işlemin sağlığınıza veya tedavi sürecinize herhangi bir zararı bulunmayıp, işlem sırasında kepin uygulayabileceği basınç haricinde herhangi bir ağrı ya da rahatsızlık hissetmeyeceksiniz. fNIRS çekimi yaklaşık 15-20 dakika sürecek, işlemden sonra gündelik yaşamınıza rahatlıkla devam

edebileceksiniz. Sizden alınan bu bilgiler, konu ile ilgili ileride yapılacak başka çalışmalarda isminiz belirtilmeden kullanılabilecektir.

NIRS çekiminden sonra sizden bir miktar (yaklaşık 2-3 tatlı kaşığı kadar) kan alınacaktır. Kan alımı esnasında iğne batmasından kaynaklı bir miktar ağrı hissetmeniz ve enfeksiyon riski olabilir. Alınan kan örneği genetik analizde kullanılacak ve hastalığın kalıtımsal yönü hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Kan örneğiniz analiz edildikten hemen sonra imha edilecek, herhangi bir başka çalışmada kullanılmayacaktır.

Bu çalışmaya, 15-65 yaş aralığında bulunmanız, cinsiyetinizin erkek olması ve herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmanız nedeniyle davet edilmektesiniz. Çalışmaya sizin durumunuzda olan, olur veren ve çalışmaya dahiledilme ölçütlerini sağlayan 30 sağlıklı gönüllü ve 30 otizm hastası dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler **ÜCRETSİZ OLUP, SİZDEN VEYA BAĞLI BULUNDUĞUNUZ SİGORTA KURUMUNDAN HİÇBİR ÜCRET TALEP EDİLMEYECEKTİR.**