

Kuramsal Derleme

Otizmi Yeniden Anlamak: Parçalanabilir Belirtiler ve Nicel Genetik

Esra ZIVRALI YARAR*

Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Sosyal ve Beşerî Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Makale Bilgisi**Anahtar kelimeler:**

otizm spektrum bozukluğu, otizm belirtileri, parçalanabilir otizm üçlemesi, nicel genetik

Öz

Otizm spektrum bozukluğu, sosyal etkileşimde ve iletişimde güçlükler ile kısıtlı/tekrarlayan davranışlar ve ilgi alanları temelinde tanımlanmaktadır. Otizmin etiyojisini anlamak ve etkili müdahale yolları üretmek, bozukluğun karmaşık doğası ve belirtilerin farklı şekillerde görülebilmesi gibi sebeplerden dolayı zorlayıcı olabilmektedir. Konu hakkında kısıtlı ilerlemenin sebeplerinden biri birbirinden oldukça farklı belirti gruplarını açıklayan tek bir sebep aranması olabilir. Parçalanabilir otizm üçlemesi hipotezi, otizmi karakterize eden belirti gruplarının davranışsal, bilişsel ve genetik düzeylerde büyük ölçüde birbirinden bağımsız olabileceğini önermektedir. Bu makale, söz konusu hipoteze kanıt teşkil edebilecek nicel genetik yöntemler ile elde edilen bulguları değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Söz konusu bulgular, otizm belirtilerinin genetik temellerinin farklılık gösterebildiğine işaret etmekte ve parçalanabilir otizm üçlemesi hipotezini desteklemektedir. Tek yumurta ikizlerinde görülen fenotipik varyanslar, belirti grupları arasında yeterli düzeyde anlamlı ilişkinin bulunamayışı ve hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi açısından tespit edilen farklılıklar otizm belirtilerinin birbirinden bağımsız değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Belirli kısıtlılıklar ve bunlara yönelik öneriler ışığında tartışılan bulgular otizmin heterojen yapısını anlamayı kolaylaştırmakta ve etkili müdahale teknikleri geliştirilebilmesi için yol göstermektedir. Böylece, belirli belirti gruplarında daha çok güçlüğü bulunan otizm tanısı almış bireyler kadar tanı kriterini karşılayacak kadar çeşitli belirtilere sahip olmayan ancak yoğun güçlük yaşayan bireyler için faydalı olacak müdahale protokollerinin oluşturulabileceğine dikkat çekilmiştir.

Abstract**Keywords:**

autism spectrum disorder, autism symptoms, fractionable autism triad, quantitative genetics

Autism spectrum disorder is diagnosed based on impairments in social interaction and communication and engagement in restricted and repetitive behaviors and interests. Understanding the etiology of autism and developing effective interventions can be challenging due to the disorder's complex and heterogeneous nature. The search for a single cause for autism may be the reason for limited progress in the relevant research. The "fractionable autism triad" hypothesis suggests that the symptom domains defining autism are largely independent of each other at behavioral, cognitive, neural, and genetic levels. This paper outlined the evidence for the hypothesis at the genetic level using quantitative genetic methods. Results suggested that genetic factors associated with autism symptoms may differ, giving support to the fractionable autism triad hypothesis. The phenotypical variance within monozygotic twin pairs, lack of plausible associations between the levels of core symptom domains, and differences in genetic and/or environmental factors contributing to different symptom groups indicated the independence of the triad. These findings, which were discussed with limitations and suggestions for future research, are illuminating the heterogeneity of the disorder and lead researchers to new directions for the development of interventions tailored to specific difficulties. This way, treatment protocols can be developed for individuals with difficulties in specific symptom groups and those who could not meet the diagnostic criteria but continue having related difficulties.

*Sorumlu Yazar, Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Sosyal ve Beşerî Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, 06050, Ulus/Altındağ, Ankara.
e-posta: esra.yarar@asbu.edu.tr
DOI: 10.31682/ayna.734371
Gönderim Tarihi (Received): 08.05.2020; Kabul Tarihi (Accepted): 28.12.2020
2148-4376

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu [OSB], sosyal etkileşimde ve iletişimde bozukluklar, stereotipik tekrarlayan davranışlar, kısıtlı ilgi alanları ile duyuşal hassasiyetlerle davranışsal olarak tanı alan yaygın bir gelişimsel bozukluktur (American Psychiatric Association [APA], 2013). Sosyal etkileşimdeki güçlükler ve iletişim zorluklarına örnek olarak azalmış göz kontağı, mimik ve jestler ile kısıtlı iletişim kurma gösterilebilir. Bunun yanı sıra, stereotipik davranışlar el çırpma, kısıtlı ilgi alanları, belirli bir konuya aşırı miktarda zaman ve dikkat ayırmak; duyuşal hassasiyetler ise ses/ışık/tat ya da dokunmaya aşırı ya da az duyarlılık şeklinde örneklendirilebilir (APA, 2013; Frith, 2003). Otizmin toplumdaki sıklığı ortalama 1/100 olarak kabul edilmekte olup gün geçtikçe tanı sayısı artmaktadır (Happé ve Frith, 2020). Ayrıca, çalışmalar otizmin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık üç kat daha sık görüldüğünü rapor etmektedir (Loomes ve diğerleri 2017).

Otizm, tespit edilen davranışsal belirtilerle tanı alıyor olsa da oldukça heterojen karaktere sahip bir bozukluktur. Belirtilerin farklı şekillerde ve farklı kombinasyonlarla görülebilmesi, bozukluğun etiolojisini araştıran çalışmalar için zorlayıcı olabilmektedir (Newschaffer ve diğerleri, 2002). Bunun yanı sıra, OSB'nin oldukça kalıtsal bir temeli olduğu da düşünülmektedir. Eş görölme oranı, tek yumurta ikizlerinde %60 ile %90 arasındayken çift yumurta ikizlerinde bu oran %0-%30'a kadar düşebilmektedir (Bailey ve diğerleri, 1995; Folstein ve Rutter, 1977; Ritvo ve diğerleri, 1985; Ronald ve Hoekstra, 2011; Steffenburg ve diğerleri, 1989). Ancak, söz konusu oranların tek yumurta ikizlerinde 1.00'in altında oluşu, aynı genetik dizilime sahip olmalarına rağmen etiolojide birtakım paylaşılmayan çevresel etkilerin de rolüne işaret etmektedir (Happé ve Ronald, 2008). Paylaşılmayan çevresel etkiler, ölçüm hatalarını içinde barındıran ve aynı aile üyeleri arasında farklılıklara yol açan etkilerdir. Bu etkilerin kaynakları çeşitlilik gösterdiğinden tanımlanması ve kontrolü zor olabilmektedir (Plomin ve diğerleri, 2013).

Parçalanabilir Otizm Üçlemesi Hipotezi ve Nicel Genetik

Otizmin heterojen yapısıyla uyumlu olarak önerilen parçalanabilir otizm üçlemesi hipotezi (Happé ve diğerleri, 2006; Happé ve Ronald, 2008), otizm belirtilerinin genetik, nöral ve davranışsal düzeylerde farklı sebeplere dayanabileceğini savunur. Parçalanabilir otizm üçlemesi; faktör analizi çalışmaları, beyin görüntüleme verileri, ikiz ve aile çalışmaları ile nüfus örneklem çalışmalarından gelen genetik, bilişsel ve nöral düzeylerde bilimsel kanıta paralel olarak otizmi anlamayı kolaylaştıran makul bir açıklama önermektedir. Ayrıca, otizmin etiolojisini daha bütüncül bir yapıda anlamayı sağlamakta ve daha etkin müdahale teknikleri geliştirmeye yönelik yapılan çalışmalar için yol gösterici bir rol oynamaktadır (Happé ve

Ronald, 2008). Otizmin parçalanabilir üçlemesi hipotezini çalışan araştırmacılar otizm belirti gruplarını genetik, bilişsel ve nöral düzeyde ayrı ayrı incelemeye başlamıştır. Bu makalenin amacı, nicel genetik aracılığıyla parçalanabilir otizm üçlemesi hipotezi için olası açıklamalara ışık tutmaktır.

Etkin desen ve modellemeye sahip ikiz ve aile çalışmaları, otizmle ilgili özelliklerin genetik ve çevresel bileşenlerini açıklamaya yardımcı olur. Özellikle nicel genetik yöntemleri, otizm özellikleri ve belirtilerinin etiyolojisini anlama konusunda araştırmacılara yol göstermektedir. Nicel genetik, otizm belirti grupları için ortak ya da farklı etiyolojik süreçlerin işleyip işlemediğini değerlendirmeyi sağlayan ikiz ve evlat edinme çalışmaları gibi bir grup farklı yöntemin temelini oluşturmaktadır. Bu yöntemler ile insan davranışını etkileyen doğuştan gelen ya da sonradan edinilmiş faktörler hesaplanabilmekte, bireysel farklılıklar genetik ve/veya çevresel farklılıklara atfedilebilmektedir (Plomin ve diğerleri, 2013). Elde edilen sonuçlar, çeşitli belirti ve özellikleri belirleyen genlerin tanımlanması için moleküler genetik çalışmalara yol gösterebilmektedir.

Aile ve ikiz çalışmaları, parçalanabilir otizm fenotipini destekleyen bulgular sunmuştur. Örneğin, Le Couteur ve arkadaşları (1996), otizm belirti varyanslarının tek yumurta ikiz eşleri ile ikiz çiftleri arasında anlamlı derecede farklılaşmadığını göstermiştir. Bir başka deyişle, beklenenin aksine, tek yumurta ikiz eşlerinin kendi aralarındaki belirti profili farklılıkları, bağımsız tek yumurta ikiz grupları arasındaki farklılıklardan az değildir. Bir diğer çalışmada, söz konusu varyansın anlamlı farklılığı gösterilebilmiş, ancak belirti grupları arasında yeterli düzeyde anlamlı ilişki bulunamamıştır (Kolevzon ve diğerleri, 2004). Bu sonuçlar, otizm belirtilerinin birbirinden bağımsız genetik temelleri olabileceğine işaret etmesi bakımından önemlidir. Tek yumurta ikizleri aynı genetik dizilime sahip olduğundan söz konusu bulgular aynı genetik materyalin farklı ekspresyonları sonucu belirtilerin farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Farklı ekspresyonlar sonucu oluşabildiği düşünülen otizm belirtileri etiyolojik açıdan parçalanabilirliğe dikkat çekmektedir.

Otizm belirtileri ve özellikleri üzerinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörleri inceleyebilmek için yapısal eşitlik modellemesi çalışmalarına ihtiyaç vardır (Happé ve Ronald, 2008). Yapısal eşitlik modellemesi, bu bağlamda, otizm özelliklerinin muhtemel nedenselliğini ölçmek için en iyi modelin belirlenmesinde kullanılır. En iyi model hem en az parametreleri olması hem de gözlenen parametrelere uyumu bakımından değerlendirilir. Yapısal eşitlik modellemesi, örtük değişkenlerin (A: ek genetik etkiler, C: paylaşılan çevresel etkiler, D: baskın genetik etkiler ve E: paylaşılmayan çevresel etkiler) olası katkılarını, ikiz eşleri ve ikiz grupları arasındaki varyans ve kovaryansların hesaplanmasıyla anlamamıza yardımcı olur (Mazefsky ve diğerleri, 2008; Plomin ve diğerleri, 2013). Örneğin, Mazefsky ve arkadaşlarının (2008)

çalışmasında yapısal eşitlik modellemesi yöntemi kullanılarak sözel olmayan iletişim becerileri ve sosyal etkileşime dayalı belirtiler üzerinde etkili olan paylaşılan genetik ve paylaşılmayan çevresel faktörlerin ikiz eşleri arasındaki fenotipik dağılım farklılıklarını daha iyi açıklayabildiği görülmüştür. Bununla beraber, paylaşılan çevresel etkiler için anlamlı bir bulgu elde edilememiştir. Çalışmada, sözel olmayan iletişim becerilerinde genetik faktörlerin sosyal etkileşim güçlüklerine oranla daha etkili olabileceğine dikkat çekilmesi otizm fenotipindeki parçalanabilirliği etiyolojik açıdan desteklemektedir.

Belirti gruplarının genetik ve çevresel etkilerinin belirlenmesinin bir adım ötesinde söz konusu belirtilerin farklı genler tarafından belirlenip belirlenmediği çok değişkenli ikiz modellemesi ile çalışılmaktadır. Çok değişkenli modeller, çoklu özellikler arasındaki kovaryansın genetik ve çevresel etkilerinin incelenmesinde kullanılmaktadır (Plomin ve diğerleri, 2013). Bu yöntemle yürütülen çalışmalarda, otizm üçlemesinde yer alan belirti gruplarının oldukça kalıtsal olduğu ve bunlara, küçük de olsa, paylaşılmayan çevresel etkilerin eşlik edebildiği rapor edilmiştir. Ancak aynı zamanda, bir belirti grubuna etki eden genlerin yarısından fazlasının diğer gruba etki eden genlerden farklı olabildiği görülmüştür (Ronald ve diğerleri, 2005; Ronald, Happé ve diğerleri, 2006b; Ronald ve diğerleri, 2006a). Bu da farklı belirti gruplarına etki eden genlerin büyük ölçüde o belirti grubuna özgü olabileceğine işaret etmektedir. Örneğin; Ronald ve arkadaşları (2005), sosyal ve sosyal olmayan otizm belirtileri için genetik ve paylaşılmayan çevresel etki örtüşmelerinin çok büyük olmadığını göstermiştir (genetik etki için $r = .07-.40$ ve paylaşılmayan çevresel etki için $r = .02-.18$). Her bir belirti alanında örtüşen genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra alan-spesifik genetik etkilerin de olduğu sonraki çalışmalarda da rapor edilmiştir (Ronald ve diğerleri, 2011). Otizmi oluşturan belirti gruplarının temelinde farklı genetik etkilerin bulunması, söz konusu belirtilerin birbirinden bağımsız olarak değerlendirilebileceğine işaret etmesi bakımından dikkate değerdir.

Uç noktalardaki bireylerin incelendiği DeFries-Fulker [DF] analizi, modelleme çalışmalarına ek olarak, otizm üçlemesindeki olası parçalanabilirliği anlamaya yardımcı olmaktadır. DF analizi çoklu regresyonun bir uyarlaması olarak düşünülebilir ve uç noktadaki puanların (örneğin; yüksek derecede sosyal etkileşim problemleri) kalıtsallığının incelenmesinde kullanılır (DeFries ve Fulker, 1985). Bu yöntemin kullanıldığı çalışmalarda, modelleme çalışmalarına paralel olarak, yüksek kalıtsallık ve küçük oranda paylaşılmayan çevresel etkiler tespit edilmiştir. Bununla beraber, belirtiler arasındaki genetik ilişkilerde benzerlikler kadar farklılıklar da dikkat çekmektedir (Ronald ve diğerleri, 2006b). Ronald ve arkadaşları (2006a) hem genel popülasyon hem de uçlardaki bireyler için en az genetik örtüşmenin sosyal etkileşim zorlukları ile kısıtlı/tekrarlayan davranışlar ve ilgi alanları

arasında olduğunu rapor etmiştir. İletişim becerilerindeki problemler ile hem sosyal etkileşim zorlukları hem de kısıtlı/tekrarlayan davranışlar ve ilgi alanları arasındaki örtüşmelerin ise uçlardaki bireylerde genel popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. Buna rağmen, alan-spesifik genetik etkilerin varlığı da dikkat çekmektedir. Çalışmada paylaşılan çevresel etkiler için anlamlı sonuçlar elde edilmezken orta düzeyde hem ortak hem de spesifik paylaşılmayan çevresel etkilerin varlığı görülmektedir. Benzer şekilde, Dworzynski ve arkadaşları (2009) sosyal etkileşim ve iletişim becerileri dışında otizm tanısı almış tek yumurta ikizlerinin belirti grupları arasında anlamsız/zayıf ilişkilerin görüldüğünü rapor etmiştir (Dworzynski ve diğerleri, 2009). Bu ve benzer bulgular hem genel popülasyon hem de uç gruplarda her bir belirti grubunun yüksek derecede kalıtsallık taşıyabildiğini, ancak aynı zamanda alan-spesifik genetik ve çevresel etkilere sahip olabildiğini göstermesi bakımından önemlidir (Robinson ve diğerleri, 2011, 2012).

Kısıtlılıklar ve Öneriler

Farklı türde otizm belirtilerinin birlikte görülmesi şans eseri sayılamayacak oranda yüksek olmasına rağmen, kayda değer miktarda bilimsel kanıt, söz konusu belirtilerin parçalanabilirliğine işaret etmektedir (Happé ve Ronald, 2008). Ancak, konu hakkında yürütülen çalışmaların bulguları değerlendirilirken birtakım kısıtlılıkların göz önünde bulundurulması önemlidir.

Bu kısıtlılıklardan biri örneklem seçimi ile ilgilidir. Otizm tanısı almış bireyler üzerinde yürütülen çalışmalar tanı kriteri gereği hâlihazırda birden fazla belirti grubunu aynı anda temsil eden bireyleri kapsamaktadır. Otizm üçlemesinin parçalanabilirliğinin çalışılması için her bir belirti grubunu ya da ikili grupları temsil eden kişiler üzerinde incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece daha büyük ve temsil gücü olan örneklerle çalışılabilir (Happé ve Ronald, 2008).

Çalışmalarda verilerin hangi kanallardan elde edildiğinin bilinmesi son derece önemlidir. Kimi çalışmalar verileri öz-beyana dayalı toplarken kimileri ebeveynler ya da öğretmenlerin değerlendirmelerine dayalı verileri kullanabilmektedir. Veri kaynağına bağlı söz konusu farklılıklar sonuçlara yansiyabilir. Örneğin, ikiz çalışmalarında ebeveynlerin kardeşleri birbirine gerçekte olduğundan daha benzer ya da daha farklı olarak değerlendirebilmesi mümkündür (Kolevzon ve diğerleri, 2004). Bu nedenle, birden fazla veri kaynağından bilgi toplanarak kıyaslanması örneklem ile ilgili daha temsil edici değerlendirmelerin yapılabilmesi bakımından önerilebilir (Happé ve Ronald, 2008; Kim ve Lord, 2012).

Genetik temellerin incelenmesinde gerek aile gerekse ikiz çalışmalarından faydalanılsa da her iki yöntemin de kendine özgü kısıtlılıkları mevcuttur. Aile çalışmaları toplumu temsil

etme açısından daha güçlü ve veri toplamanın daha kolay olduğu desenlerdir. Ancak, aile çalışmalarında genetik ilişkiler genellikle varsayımsaldır ve biyolojik bağ genetik testlerle doğrulanmadığından bir dereceye kadar hata payına tabidir. Yine aile bireyleri arasındaki yaş farkının göz önünde bulundurulması gerekir. İkiz çalışmalarında bu kısıtlılıkların birçoğu doğası gereği kontrol altındadır. İkiz çalışmalarında varyans üzerindeki genetik ve çevresel etkilerin derecesi tespit edilebilirken aile çalışmalarında sadece aileselliğe yönelik bir çıkarımda bulunulabilir (Happé ve Ronald, 2008). Bunun yanında, ikiz çalışmalarında kullanılan çoğu modelde gen-çevre etkileşiminin hesaba katılmaması, ikizlerin anne karnında aynı plasentayı paylaşıp paylaşmadıkları çoğu zaman bilinmediğinden aynı çevresel koşullara maruz kalıp kalmadıklarının kontrolünün zor olması ve tek yumurta ikizlerinde kopya sayısı değişikliklerinin olabilmesi gibi sebeplerle çeşitli kısıtlılıklardan söz etmek mümkündür (Bruder ve diğerleri, 2008).

Replikasyon (yineleme) çalışmaları, bulgularla ilgili değerlendirmelerin güç kazanması bakımından önemlidir. Her bir çalışma deseninin kendine özgü kısıtlılıkları mevcut olduğundan replikasyon çalışmalarında farklı desenlerden yararlanılarak benzer sonuçların elde edilip edilmediği değerlendirilmelidir (Happé ve Ronald, 2008). Bu açıdan bakıldığında, uç nokta analizlerinin oldukça değerli olduğu söylenebilir. Farklı belirti grupları için yüksek puan almış bireyler klinik tanı almış bireylerle benzer şiddette otizm özellikleri göstermekte ancak klinik örnekleme göre daha büyük gruplarda çalışmayı ve cinsiyetler arası farklılıklar gibi önemli meselelerin yeterli istatistiksel güç ile çalışılmasını mümkün kılmaktadır (Robinson ve diğerleri, 2011, 2012).

Bir belirti grubuna dâhil olan belirtilerin de parçalanabilirlik göstermesi muhtemeldir. Bu nedenle, her bir otizm üçlemesi belirti grubunun kendi içerisindeki parçalanabilirliğinin ayrıca incelenmesi gerekmektedir. Belirtilerin yanı sıra otizme eşlik eden endofenotiplerin parçalanabilirliğinin de çalışılması önemlidir. Brunsdon ve Happé (2014) bu parçalanabilirliğin olasılığını otizme eşlik eden bilişsel beceriler ile ilgili çalışmaları derleyerek göstermiştir. Genişletilmiş otizm fenotipi de parçalanabilir otizm üçlemesi varsayımını destekler niteliktedir. Genişletilmiş otizm fenotipi, otizmlili bireylerde görülen özelliklerin belirli bir spektrumda dağılım gösteren formlarının otizmlili bireylerin birinci ve ikinci dereceden akrabalarında yüksek olmasını ifade eder (Bolton ve diğerleri, 1994). Yapılan çalışmalarda, genişletilmiş otizm fenotipi için de parçalanabilirliğin mümkün olabileceğine yönelik bulgular elde edilmiştir (Bolton ve diğerleri, 1994; Pickles ve diğerleri, 2000; Szatmari ve diğerleri, 2000).

Sonuç

Belirtileri ve eşlik eden özellikleri bakımından son derece heterojen doğası sebebiyle otizm, sebeplerinin anlaşılması ve etkili müdahale tekniklerinin geliştirilmesi amacıyla yönelik çalışan araştırmacılar için anlaşılması zor bir psikopatoloji olmaya devam etmektedir. Otizmi adeta yeniden anlamaya katkı sağlayan parçalanabilir otizm hipotezine bilişsel ve davranışsal araştırmalara ek olarak nicel genetik yöntemleri kullanan çalışmalar aracılığıyla yeni kanıtlar sağlanmaktadır. Özellikle aile ve ikiz çalışmaları ile otizm belirtilerinin birbirinden bağımsız genetik ve/veya çevresel sebepleri olabileceğine yönelik bulgular etkin müdahale teknikleri geliştirmek için yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

Tanısal anlamda üçlü bir fenotipik belirti tablosuna sahip otizmin klinik pratikte birbirinden farklı görünümünün olması araştırmacıları otizmi açıklayan tek bir sebep aramaktan belirti gruplarını ayrı ayrı incelemeye yönlendirmektedir. Özellikle nicel genetik çalışmalardan elde edilen bulgular, belirtilerdeki genetik etki düzeyindeki farklılıklara ve genetik etki örtüşme derecelerindeki değişimlere dikkat çekmektedir (Mazefsky ve diğerleri, 2008; Ronald ve diğerleri, 2011). Belirti grupları arasındaki ilişkilerdeki karışık bulgular (Dworzynski ve diğerleri, 2009; Kolevzon ve diğerleri, 2004) otizm üçlemesini sorgulamayı ve benzer incelemelerin her bir belirti grubunun içinde de yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Otizmin belirti ve özelliklerinin parçalanabilirliğine yönelik çalışmalar belirli özelliklere yönelik müdahale tekniklerinin geliştirilmesi açısından son derece önemlidir (Happé ve Ronald, 2008). Böylece, otizm tanısı alan bireylerin en çok sorun yaşadıkları belirtilere özel müdahale yöntemleri geliştirilebilir ve tedavi protokollerinin bir parçası hâline getirilebilir. Ayrıca, bazı bireylerin otizm tanısı için gerekli koşulları sağlamadığı ancak günlük hayatta birçok kısıtlayıcı sorun yaşadıkları bilinmektedir. Bu sorunlar, güvenli ilişkiler sürdürmemekten iş hayatındaki zorluklara kadar geniş bir etki alanında tanımlanabilmektedir (Le Couteur ve diğerleri, 1996). Tanı kriterlerini sağlayamayan kişiler söz konusu zorluklara yönelik telafi stratejileri geliştirmiş olabileceği gibi belirli grup belirtilere hiç sahip olmayan bireyler de olabilir. Bu durum, kişilerin ihtiyaç duydukları tanı ve buna yönelik tedavi imkânlarından mahrum kalmalarına yol açmakla beraber gerekli destek mekanizmalarından yoksun olmalarıyla yakından ilişkili olarak eş psikiyatrik rahatsızlıklara karşı (örneğin; kaygı bozuklukları ve depresyon) savunmasız hâle gelmelerine sebep olabilmektedir (Bargiela ve diğerleri, 2016; Mazefsky ve diğerleri, 2012). Otizm belirtileri ve özelliklerine yönelik geliştirilecek farklı müdahale yöntemlerinin tanısal eşliğin altında kalan ancak zorluklarla baş etmeye çalışan bu bireyler için son derece faydalı olacağı düşünülebilir.

Otizmle ilgili gerek klinik fenotipik tablo gerekse genetik faktörler ve eşlik eden endofenotipik özellikler açısından var olan bireyler arası farklılıklar bu duruma uygun olarak geliştirilmesi gereken heterojen müdahale tekniklerinin olabileceğine işaret etmektedir. Bulgular gelecekteki etiyolojik ve tedavi yaklaşımlı araştırmalara yol göstermesi bakımından önemli olup, otizmi daha iyi anlamayı ve otizmlili bireylere ihtiyaç duydukları tedavi imkânlarının sağlanmasına yardımcı olabilir. Böylece gerek belirli belirtiler açısından daha fazla zorluk yaşayan gerekse tanı kriterini sağlamayan ancak otizmle ilgili zorlukları bulunan bireyler için etkin tedavi ve destek mekanizmalarının geliştirilmesi ve ulaştırılması mümkün hâle gelebilir.

Kaynakça

- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. Baskı). Washington, DC: Author.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E. ve Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25(01), 63–77. <https://doi.org/10.1017/S0033291700028099>
- Bargiela, S., Steward, R. ve Mandy, W. (2016). The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(10), 3281–3294. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2872-8>
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A. ve Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 35(5), 877–900. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb02300.x>
- Bruder, C. E., Piotrowski, A., Gijsbers, A. A., Andersson, R., Erickson, S., de Ståhl, T. D., ... Crowley, M. (2008). Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *The American Journal of Human Genetics*, 82(3), 763–771. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.011>
- Brunsdon, V. E. ve Happé, F. (2014). Exploring the ‘fractionation’ of autism at the cognitive level. *Autism*, 18(1), 17–30. <https://doi.org/10.1177/1362361313499456>
- DeFries, J. C. ve Fulker, D. W. (1985). Multiple regression analysis of twin data. *Behavior Genetics*, 15(5), 467–473. <https://doi.org/10.1007/BF01066239>
- Dworzynski, K., Happé, F., Bolton, P. ve Ronald, A. (2009). Relationship between symptom domains in autism spectrum disorders: A population based twin study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(8), 1197–1210. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0736-1>
- Folstein, S. ve Rutter, M. (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265(5596), 726–728. <https://doi.org/10.1038/265726a0>
- Frith, U. (2003). *Autism explaining the enigma* (3. Baskı). Oxford: Blackwell.
- Happé, F. ve Frith, U. (2020). Annual research review: Looking back to look forward—changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(3), 218–232. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
- Happé, F. ve Ronald, A. (2008). The “fractionable autism triad”: A review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research. *Neuropsychology Review*, 18(4), 287–304. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9076-8>
- Happé, F., Ronald, A. ve Plomin, R. (2006). Time to give up on a single explanation for autism. *Nature Neuroscience*, 9(10), 1218–1220. <https://doi.org/10.1038/nn1770>
- Kim, S. H. ve Lord, C. (2012). Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(2), 143–151. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02458.x>
- Kolevzon, A., Smith, C. J., Schmeidler, J., Buxbaum, J. D. ve Silverman, J. M. (2004). Familial symptom domains in monozygotic siblings with autism. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 129(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30011>

- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Gottesman, I., Robertson, S. ve Rutter, M. (1996). A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 37(7), 785–801. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01475.x>
- Loomes, R., Hull, L. ve Mandy, W. P. L. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Mazefsky, C. A., Goin-Kochel, R. P., Riley, B. P. ve Maes, H. H. (2008). Genetic and environmental influences on symptom domains in twins and siblings with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(2), 320–331. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2007.08.002>
- Mazefsky, C. A., Oswald, D. P., Day, T. N., Eack, S. M., Minshew, N. J. ve Lainhart, J. E. (2012). ASD, a psychiatric disorder, or both? Psychiatric diagnoses in adolescents with high-functioning ASD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 41(4), 516–523. <https://doi.org/10.1080/15374416.2012.686102>
- Newschaffer, C. J., Fallin, D. ve Nora, L. L. (2002). Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiologic Reviews*, 24(2), 137–153. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxfo10>
- Pickles, A., Starr, E., Kazak, S., Bolton, P. ve Papanikolaou, K. (2000). Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41(4), 491–502. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00634>
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S. ve Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral genetics* (6. Baskı). New York: Worth.
- Ritvo, E. R., Freeman, B. J., Mason-Brothers, A., Mo, A. ve Ritvo, A. M. (1985). Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *American Journal of Psychiatry*, 142(1), 74–77. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.1.74>
- Robinson, E. B., Koenen, K. C., McCormick, M. C., Munir, K., Hallett, V., Happé, F., Plomin, R. ve Ronald, A. (2011). Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5%, 2.5%, and 1%). *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.119>
- Robinson, E. B., Koenen, K. C., McCormick, M. C., Munir, K., Hallett, V., Happé, F., Plomin, R. ve Ronald, A. (2012). A multivariate twin study of autistic traits in 12-year-olds: Testing the fractionable autism triad hypothesis. *Behavior Genetics*, 42(2), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s10519-011-9500-3>
- Ronald, A., Happé, F., Bolton, P., Butcher, L. M., Price, T. S., Wheelwright, S., Baron-Cohen, S. ve Plomin, R. (2006a). Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: A twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(6), 691–699. <https://doi.org/10.1097/01.CHI.0000215325.13058.9D>
- Ronald, A., Happé, F. ve Plomin, R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Developmental Science*, 8(5), 444–458. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2005.00433.x>
- Ronald, A., Happé, F., Price, T. S., Baron-Cohen, S. ve Plomin, R. (2006b). Phenotypic and genetic overlap between autistic traits at the extremes of the general population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(10), 1206–1214. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000230165.54117.41>
- Ronald, A. ve Hoekstra, R. A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(3), 255–274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>

- Ronald, A., Larsson, H., Anckarsäter, H. ve Lichtenstein, P. (2011). A twin study of autism symptoms in Sweden. *Molecular Psychiatry*, 16(10), 1039–1047. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.82>
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G. ve Bohman, M. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(3), 405–416. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00254.x>
- Szatmari, P., MacLean, J. E., Jones, M. B., Bryson, S. E., Zwaigenbaum, G. B., Mahoney, W. J. ve Tuff, L. (2000). The familial aggregation of the lesser variant in biological and nonbiological relatives of PDD probands: A family history study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41(05), 579–586. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00644>

Re-understanding autism: Fractionable symptoms and quantitative genetics

Summary

Autism is a developmental disorder, characterized by impairments in social interaction and communication, as well as restricted and repetitive behaviors and interests (American Psychiatric Association [APA], 2013). Autism is a markedly heterogeneous disorder. Individuals with autism have distinctive combinations of impairments, which challenges researchers when investigating etiology (Newschaffer, Fallin, & Lee, 2002). While it is considered that autism is highly heritable, heterogeneity may also be present at the genetic level.

The fractionable triad of autism hypothesis suggests that different symptoms of autism may have distinct causes. Research findings at genetic, cognitive and neural levels have supported the fractionation of autism symptoms. This has also paved the way for future research to understand the complex etiology of autism and development of more effective interventions (Happé & Ronald, 2008).

Twin and family studies with methodologically robust designs and models explain genetic and environmental components of traits. Quantitative genetics have facilitated examination of common or distinct causes of autism symptoms and associated traits. It becomes possible to attribute the reasons for individual differences on traits to genetic and/or environmental differences without pinpointing those gene and environmental effects specifically. Along with provision of the extent to which types of genetic and environmental factors are responsible for individual differences, quantitative genetics paves the way for molecular genetics by means of identifying genes for different traits and symptoms (Plomin, DeFries, Knopik, & Neiderhiser, 2013).

Family and twin studies highlight genetic factors of different autism symptoms that could be independent (Kolevzon, Smith, Schmeidler, Buxbaum, & Silverman, 2004; Le Couteur et al., 1996). Structural equation modelling, multivariate twin model-fitting and extreme analyses have been used to further understand the fractionable hypothesis (Mazefsky, Goin-Kochel, Riley, & Maes, 2008; Plomin et al., 2013). Findings from various studies suggest that while autism is highly heritable, there is also evidence for independent genetic factors for different symptoms. Whereas social and nonsocial behaviors are found to be highly heritable, they also have specific genetic influences. The lowest genetic overlap is between impairments in social interaction and restricted/repetitive behaviors/interests, both in extreme groups (e.g., high level of social interaction problems) and in the general population. However, genetic overlaps between communication impairments and both social interaction difficulties and

restricted/repetitive behaviors/interests are greater at the extreme end compared to general population. Despite the overlaps, domain-specific genetic influences were found for different groups of impairments (Dworzynski, Happé, Bolton, & Ronald, 2009; Ronald, Happé, & Plomin, 2005; Ronald, Happé, Price, Baron-Cohen, & Plomin, 2006b; Ronald et al., 2006a; Ronald, Larsson, Anckarsäter, & Lichtenstein, 2011; Robinson et al., 2011, 2012).

Why autistic-like traits co-occur above chance is still a puzzle, yet there is considerable evidence for fractionation of the autistic triad of impairments (Happé & Ronald, 2008). However, these findings should be evaluated in the light of some limitations, such as sample choice, type of reports and problems in familial and twin designs. Samples have usually included diagnosed individuals who already present with all symptom groups. Segregating individuals based on different groups of impairments using general population samples would allow for larger samples and better representativeness (Happé & Ronald, 2008). Comparing the results based on different types of reports would increase the strength of studies (Kim & Lord, 2012).

Replication studies adopting different designs are valuable for confirming previous findings, since each design has its own limitations (Happé & Ronald, 2008). It has been suggested that difficulties described in each symptom group might also be fractionated (Happé & Ronald, 2008). Future studies investigating possible genetic independence and overlaps among symptoms would provide better understanding of autism. Further studies examining fractionation of the broad autism phenotype, including cognitive endophenotypes are also needed (Bolton et al., 1994; Brunsdon & Happé, 2014; Pickles, Starr, Kazak, Bolton, & Papanikolaou, 2000; Szatmari et al., 2000).

Understanding complexity and heterogeneity of autism symptoms and associated characteristics would be helpful for developing effective interventions targeting specific difficulties (Happé & Ronald, 2008). It is evident that there are individuals who do not meet the diagnostic threshold for autism, yet still experience functional difficulties, such as limited or poor peer relationships, reliance on others, and workplace difficulties (Le Couteur et al., 1996). These individuals would benefit from novel interventions to be developed for improving specific autism-related difficulties.