

# Geniş Otizm Fenotipi

## *Broad Autism Phenotype*

Önder Küçük, Gözde Ulaş, Ferhat Yaylacı, Süha Miral

### Öz

Geniş otizm fenotipi otistik bireylerin yakın akrabalarında bilişsel, sosyal, iletişimsel, davranışsal ve kişilik alanlarında gözlenebilen bozulmalarla karakterizedir. Otizm üzerine yapılan ilk çalışmalardan itibaren elde edilen verilerde; otistik bireylerin kardeşlerinde ve ebeveynlerinde daha hafif derecede otistik belirtilerin gözlemlendiği ve bunun otizm için endofenotip olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede geniş otizm fenotipinin tanısal değerlendirilmesi, belirtileri, bulguları araştırılmış ve yazında yapılan çalışmalar üzerinden elde edilen veriler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Geniş otizm fenotipi, otizm.

### Abstract

Broad autism phenotype is characterized by impairments in cognitive, social, communicative, behavioral and personality domains of close relatives to autistic individuals. Initial data derived from studies conducted on autism reflect mild autistic symptoms observed in siblings and parents of autistic individuals and this might be considered as an endophenotype for autism. With this review, we have aimed to summarize and interpret the entity of broad autism phenotype, within the context of its diagnostic assessment, its symptoms and relevant studies conducted so far.

**Key words:** Broad autism phenotype, autism.

**GENİŞ OTİZM FENOTİPİ**'nin (GOF) tarihi Leo Kanner'ın otizmi ayrı bir gelişimsel bozukluk olarak tanımlamasına kadar uzanmaktadır (Wolff 2004, Losh ve ark. 2011). Kanner 1943 yılında yayınlanan "*Autistic disturbances of affective contact*" adlı makalesinde insanlara karşı belirgin ilgisizlikleri olan 11 çocuğun klinik özelliklerini ayrıntılı olarak tanımlamış, bu çocuklarda alışılmadık davranış özellikleri ile birlikte değişikliğe direnç ve dil işlevlerinde bozukluk olduğunu belirtmiştir. Makalesinde tanımladığı bu tabloyu "erken bebeklik otizmi-early infantile autism" olarak adlandıran Kanner, Eugen Bleuler'e ait olan "otizm" terimini "aşırı yalnızlık" anlamında kullanmıştır (Bleuler 1911, Kanner 1943, Folstein ve Rutter 1977). Yaptığı bu ilk çalışmada Kanner 11 çocuğun ailesini akıllı ve başarılı bireyler olarak değerlendirmiştir. (Neumärker 2003, Wolff 2004). Kanner'ın gözlemlendiği ve daha sonra GOF olarak adlandırılacak bir dizi özellik bazen otizm spektrumlu bireylerin yakın akrabaları arasında bulunmuştur (Roth 2010). Kanner'ın çağdaşı Hans Asperger yüksek işlevli otizme sahip çocukların ebeveynlerinin bazılarında olağandışı özelliklerin varlığından söz etmiştir. Bununla birlikte bu iki araştırmacının fark ettiği bu özelliklerin anlamı hakkında kendi varsayımları farklıdır. Kanner başlangıçta ebeveyn sıcaklığından yoksun bir ortamda büyümenin otizmle sonuçlandığına inanmış ve otistik çocukların ebeveynlerinde

yeteri kadar duygusal karşılık vermeyen, uzak, soğuk, zeki ve takıntılı kişilik özellikleri olduğundan söz etmiştir. Bu yirminci yüzyıl boyunca psikanalizin egemen etkisini yansıtan bir görüştür. Bu görüşün aksine Asperger otistik özelliklerin ebeveynlerden çocuğa biyolojik olarak geçme olasılığı olduğunu varsaymış olup otistik çocuklar ile ebeveynleri arasındaki benzerliği genetik ile ilişkilendirmiştir (Bailey ve ark. 1998, Roth 2010).

Kanner'ın yeni ufuklar açan yazısından 30 yıldan fazla geçtikten sonra Folstein ve Rutter tarafından yürütülen ikiz çalışması otizmin etiyojisine yönelik önemli bulgular sağlamıştır. Folstein ve Rutter ile 1977 yılında başlayan erken ikiz çalışmaları ve daha sonra günümüze ait tanı ölçütleri kullanılarak yapılan ikiz çalışmaları otizmin önemli bir genetik bileşene sahip olduğunu göstermektedir. Aynı cinsiyetli 21 ikiz eşinin çalışmasında, Folstein ve Rutter otizm için eş hastalanım oranını dizigot ikizlerde %0.0, monozigotlarda %36.0 saptamıştır. Geç konuşma, düşük zeka puanı ve akademik zorlukları içeren daha hafif kognitif anormallikleri değerlendirdiklerinde ise dizigot ikizlerde eş hastalanım oranı %10, monozigotlarda %82 bulunmuştur. Bunun sonucunda çalışmacılar otizmin kalıtılabilen bir durum olduğu fikrine varmıştır. Sonraki çeşitli ikiz çalışmaları da monozigotlarda dizigotlara göre daha yüksek otizm oranları ve eşik altı belirtiler bulmuştur (Folstein ve Rutter 1977, Bailey ve ark. 1998, Ronald ve Hoekstra 2011). Bolton ve arkadaşları kardeşleri bozukluk tanısı alan 137 bireyi incelediklerinde, kardeşlerin %5.8'inde otizm, atipik otizm veya Asperger sendromu tanısı aldıklarını bildirirken; kardeşi Down sendromu olan bireylerde Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı bildirmemişlerdir (Bolton ve ark. 1994). Ghaziuddin tarafından yapılan bir çalışmada ise Asperger sendromu ya da otizm tanısı olan 114 çocuğun kardeşlerinin % 4.3'ü Asperger sendromu ya da otistik bozukluk tanısı almıştır (Ghaziuddin 2005). Sonuç olarak otizmliler aile üyelerinde daha hafif bilişsel ve dil belirtilerinin ara fenotip gösterdiği veya bozukluk için endofenotip olduğu düşünüldükten bu durum GOF olarak tanımlanmaya başlamıştır.

GOF; otizmin hafif belirtileriyle karakterize olduğuna inanılan ve eşik altı toplumsal beceri-iletişim belirtileri, sıra dışı kişilik özellikleri gösteren bir grubu tanımlayan terimdir. Sıklıkla otistik bozukluğu olan bireylerin yakınlarında saptanır (Rutter 2000, Constantino ve ark. 2006).

GOF'un ilk gözden geçirilmesinden bu yana 19 yıldan fazla zaman geçmiştir (Bailey ve ark. 1998). Süreçte GOF'u incelemek için kullanılan yöntemsel araçlarda önemli gelişmeler olmuştur. Son yıllarda bir çok araştırmacı bu kavramı ayrı bir kategori olarak ele almadan, otizm fenotipinin, genel nüfusa karışan bir dizi devamlı ve kantitatif özellik olarak kavramsallaştırılabileceğini öne sürmüştür (Baron-Cohen ve ark. 2001, Constantino ve ark. 2006, Hoekstra ve ark. 2008). Yeni psikometrik ölçekler de bu süreçte katkıda bulunmuştur (Baron-Cohen 2001, Constantino 2002). Bu derleme genel toplumda ve aile bireylerinde yürütülen GOF çalışmalarının incelemesini sunmaktadır.

## GOF'un Değerlendirilmesi ve Ölçüm Araçları

1977 yılında, Folstein ve Rutter'in monozigot ve dizigot ikizler arasında otizm ile uyumluluk hakkındaki öncü çalışması, otizm için daha kapsamlı bir fenotip ile tutarlı bir dizi bulgu sağlamıştır (Folstein ve Rutter 1977). Bundan sonra, GOF birçok yöntem kullanılarak çalışılmaya başlanmıştır.

OSB'nin aksine, GOF için iyi kabul görmüş özgül ölçütler yoktur. GOF'u karakterize etmek için farklı özellikler önerilmiş ve çalışmalar arasında GOF çeşitli şekillerde

tanımlanmıştır. Örneğin, bazı çalışmacılar otizmin özelliklerine paralellik gösteren tek bir alanın aile üyelerinde GOF için belirleyici olmasını güç bulmuştur (Losh ve ark. 2009), diğerleri ise GOF'un standardize ölçütlerinde iki veya daha fazla defisit olması gerektiğini belirtmiştir (Hurley ve ark. 2007).

GOF için standardize ölçütlerin olmaması, çalışmalarda farklı ölçüm araçları ve yöntemsel yaklaşımların kullanılması çalışmaları arası kıyaslamaları, GOF'un temel özelliklerini tanımlamasını güçleştirmiştir. Bu zorluklara rağmen, çalışmalar arasındaki sonuçlar birbirine daha çok yaklaşıma eğilimindedir ve çeşitli güncel incelemeler de benzer temel GOF özellikleri saptanmıştır (Gerdt ve Bernier 2011, Losh ve ark. 2011, Sucksmith ve ark. 2011). OSB'ye uygun olarak yineleyici davranışlarla (takıntılı davranışları içerir) beraber bozulmuş toplumsal iletişim ve toplumsal-duygusal becerilerin GOF'un temel özellikleri olduğunu çalışmalar göstermektedir (Losh ve ark. 2011, Parr ve ark. 2011).

GOF'u değerlendirmeye yönelik evrensel olarak kabul görmüş yöntemler olmaması nedeniyle çalışmalarda kullanılan ölçüm araçları sınıflama, değerlendirilen özellikler, bilgi kaynağı gibi konularda farklılıklar gösterebilmektedir. En erken ve en çok kullanılan araçlardan biri Folstein ve Rutter tarafından geliştirilen Autism Family History Interview'dir (Otizm Aile Öyküsü Görüşmesi -AFHI) (Bolton ve ark. 1994, Piven ve ark. 1997a, Piven 2001). Standardize bir klinik inceleme olan AFHI bilgi kaynağı olan bireye kendi veya akrabalarıyla ilgili kişilik ve davranış alanlarında OSB'yi tanımlayan belirtilere paralel, çocukluk ve ergenlik dönemi işlevleriyle ilgili ayrıntılı sorular yöneltilmektedir. İncelemeye bağlı olarak, elde edilen puanlar daha sonra bireyin GOF'u sergileyip sergilemediğini belirlemede kullanılır. Otistik 99 ve Down sendromlu 36 probandan katıldığı bir çalışmada otistik bireylerin ailelerinde kontrol grubuna göre daha fazla GOF (+) birey olduğunu bulmuştur (Bolton ve ark. 1994).

Bu yaklaşımın devamı GOF'un özgül özelliklerini değerlendiren yapılandırılmış görüşmeler ve gözlemsel puanlamaların kullanılmasıdır. Kişilik değerlendirme programından uyarlanan Modified Personality Assessment Schedule-Revised (MPAS-R), yapılandırılmış bir görüşme ile GOF ile ilişkili özgül kişilik profillerini değerlendirmek için kullanılmıştır (Tyrer 1988, Piven ve ark. 1994). Otistik probandlardan 87 ve Down sendromu probandlardan 38 ailenin kişilik özelliklerini kıyaslayan bir çalışma bu ölçümde OSB'li çocukların ailelerinde kontrollere göre kişiliğin üç boyutunda (uzak, düşüncesiz, duygularını gizleyen) daha yüksek puanlar saptamıştır (Piven ve ark. 1994).

Benzer şekilde, Friendship Interview (Arkadaşlık Görüşmesi-FI) toplumsal işlevlerin bir yanını değerlendirmek için geliştirilmiş olup bireyin arkadaşlık sayısı ve niteliğini değerlendirmek için kullanılmıştır (Piven ve ark. 1997b). Bu ölçüm aracını kullanan bir çalışma OSB'li çocukların ailelerinin kontrollere göre daha az ve düşük nitelikte arkadaşlıkları olduğunu rapor etmiştir (Santangelo ve Folstein 1995). Son olarak konuşma özelliklerine dayalı pragmatik becerileri puanlayan gözlemsel bir araç olan Pragmatic Rating Scale'nın (Pragmatik Değerlendirme Ölçeği-PRS) kullanıldığı bir çalışmada; OSB'li çocukların aileleri kontrol grubuna göre pragmatik dilde daha çok zorlanmıştır (Landa ve ark. 1992, Losh ve ark. 2008). Bu ölçümler GOF'un aile özelliklerini daha iyi karakterize etmek için kullanılmıştır. Çalışma sonuçları uzak ve eleştiriye aşırı duyarlı kişilik özellikleri (MPAS-R), konuşma anormallikleri (PRS) ve arkadaşlık skorunun (FI) OSB'li çocuğu olan aileleri Down sendromlu çocuğu olanlardan en iyi şekilde ayırdığını göstermiştir. Bu özelliklerin iki veya daha fazlasının bulunmasının GOF için

belirleyici olduğu düşünülmüştür (Piven ve ark. 1997b).

Broader Phenotype Autism Symptom Scale (Geniş Fenotip Otizm Belirti Ölçeği-BPASS) aile görüşmesi ve gözlemsel puanlama skalasının bir kombinasyonudur ve multiplex ailelerde (tek veya daha fazla OSB'li birey olan aileler) genetik OSB çalışmalarında kullanılmak için geliştirilmiştir. Etkilenen çocuklar, onların aileleri ve etkilenmeyen kardeşlerinde dört alanda (toplumsal güdülenme, toplumsal dışavurum, konuşma becerileri, ilgili esneklik aralığı) otistik özelliklerin kantitatif ölçümünü sağlamak için kullanılmaktadır. Kısıtlı davranışlar aile görüşmesiyle değerlendirilirken sözsüz davranış, göz teması vb doğrudan gözlemler değerlendirilmektedir (Dawson ve ark. 2007).

Autism Spectrum Quotient (Otizm Spektrum Oranı-AQ) GOF'u değerlendirmede en sık kullanılan puanlama ölçeğidir (Baron-Cohen ve ark. 2001). AQ bireyin kendisinin bildirdiği; toplumsal yetenekler, dikkat, ayrıntılara dikkat, iletişim ve hayal gücü olmak üzere beş alt başlıktan oluşan bir ölçektir. Normal zekâda ki erişkinler arasında OSB'yi tanımlamak için geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve psikometrik özelliklerine yönelik çalışma Köse ve arkadaşları (2010) tarafından yapılmıştır (Köse ve ark. 2010). OSB'li olanların akrabaları ve genel toplumda AQ'yu GOF için indeks olarak kullanan çalışmalarda OSB'li çocuğu olan ailelerin çeşitli AQ alt başlıklarında daha yüksek puanlar aldığı saptanmıştır (Woodbury-Smith ve ark. 2005, Wheelwright ve ark. 2010).

GOF araştırmalarında kullanılan bir diğer ölçek Social Responsiveness Scale (Sosyal Duyarlılık Ölçeği-SRS) ölçeğidir (Constantino ve ark. 2000, Constantino 2002). Bir ebeveyn/öğretmen anketi olan bu ölçek OSB'li çocuklarla normal gelişimli ve diğer psikiyatrik bozukluğu olan çocukları ayırt etmek için geliştirilmiştir. Ölçekte bulunan bazı maddelerdeki ifadeler değiştirilerek Social Responsiveness Scale-Adult (SRS-A) adıyla erişkinlerde kullanıma da uyarlanmış ve 2 yaştan erişkinlere kadar olan yeni versiyonu yakın zamanda yayınlanmıştır (Constantino ve Todd 2005). SRS OSB'de etkilenen toplumsal davranış yanlılarına odaklanır ve toplumsal farkındalık, toplumsal biliş, toplumsal iletişim, toplumsal güdülenme ve otistik kişisel özellikler olmak üzere tanımlanan beş alt başlığı vardır. Bu ölçeği GOF için kullanan çalışmaların bir kısmında OSB'li çocukların kardeşlerinin daha yüksek puanlar aldığı saptanmıştır (Constantino ve ark. 2006).

Communication Checklist version 2 (İletişim Kontrol Listesi 2 -CCC-2) çocuklarda dil ve iletişim defisitlerini değerlendirmek için tasarlanmış bir ankettir (Bishop 1998, Bishop 2003). CCC-2'yi kullanan çalışmalarda OSB'li çocukların kardeşlerinin dil özelliklerinde kardeşi OSB olmayanlara göre daha kötü puanlar saptanmıştır (Bishop ve ark. 2006). Bu ölçüm aracının erişkin versiyonunu (Communication Checklist Adult Version, CC-A) kullanan bir çalışmada OSB'li çocuğu olan erişkinlerde ölçeğin toplumsal katılım skalasında daha fazla bozulma olduğu gösterilmiştir (Whitehouse ve Bishop 2009, Whitehouse ve ark. 2010). Bu da ölçeklerin GOF'un toplumsal iletişim özelliklerini değerlendirebileceğini düşündürmektedir.

Hem Childhood Asperger Syndrome Test (Çocukluk Asperger Sendromu Testi-CAST) hem de Social and Communication Disorders Checklist (Sosyal ve İletişim Bozuklukları Kontrol Listesi-SCDC) toplum tabanlı ikiz örneklerinde okul çağı çocuklarında otistik özelliklerin ölçütü olarak kullanılmıştır (Scott ve ark. 2002, Skuse ve ark. 2005). SCDC normal zekâya sahip okul çağı çocuklarında OSB ile ilişkili toplumsal biliş özelliklerini ölçer. CAST ise okul çağındaki çocuklarda Asperger sendromunu

tanımlamak için geliştirilmiştir. Bu ölçüm araçlarını kullanan çalışmalar otistik özelliklerin genel toplumda kalıtsal olduğunu göstermiştir (Skuse ve ark. 2005, Ronald ve ark. 2008).

**Tablo 1. Geniş otizm fenotipi için kullanılan değerlendirme ve ölçüm araçları**

Ölçüm Aracı	Tanım
Autism Family History Interview (AFHI)	Standardize klinik görüşmedir. Kişiyi ve akrabalarına kişilik ve davranış alanlarında OSB'nin karakteristik belirtilerini sorgular. Sorgulanan bu alanlar sosyal, iletişimsel, kısıtlı ve yineleyici davranış ve ilgi örüntüleriyle ilişkilidir. Çocukluk ve ergenlik dönemi işlevleriyle ilgili detaylı soruları da içerir. Elde edilen puana göre kişinin GOF prezantasyonu olup olmadığı belirlenir.
Modified Personality Assessment Schedule-Revised (MPAS-R)	Yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. GOF ile ilişkili özgül kişilik profillerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Kişiliğin hem normal hem de anormal boyutlarını değerlendirmeye olanak tanır. Toplamda 18 kişilik yapısına dair özellikleri içerir; tanımlanmış on sekiz özelliğin var oluş şiddetinin 0-7 arası derecelendirilmesi istenir. Tanımlanması istenen her bir özellik için ölçek yönüresinde hem zorunlu hem de değerlendirilmesinin istemine bağlı sorulabilecek ve o özelliği detaylı tartışabilmeyi sağlayacak belirli bazı örnekler bulunur. Puanlama ve derecelendirmede görüşmecinin gözlemleri ya da klinik görüşü değil, kişinin yanıtları ve örnekleri ile tanımlamaları esas kabul edilir. Uyarlanmış ölçeğin yeniden gözden geçirilmiş halinde 18 kişilik özelliği tanımlanmışken ilk versiyonu olan PAS'de uzak, endişeli, aşırı duyarlı, aşırı vicdanlı, katı ve düşüncesiz olmak üzere 6 kişilik özelliği tanımlanarak değerlendirilmiştir.
Friendship Interview (FI)	Otistik bireylerin ebeveynlerinde sosyal ilişkilerin kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Bireyin arkadaşlık sayısı ve niteliğine dair bilgiler elde etmek için kullanılır. Olgulardan yakın aile üyeleri dışından 3 arkadaşın ismini vermeleri istenir. Sonrasında bu arkadaşlıkların kalitesi ve niteliği karşılıklı duygusal destek ve güven duyma temel belirleyen alanlar olmak üzere sorularla derecelendirilir. Her bir arkadaşlık ilişkisi duygusal destek ve güven duyma özellikleri temel alınarak 0-5 arasında derecelendirilir ve buna göre toplam alınabilecek puan 0-15 arasında değişir. Bu ölçeğin sosyal ilişkilerin kalitesini değerlendirmede geçerli bir ölçüm gereği olduğu ve otizmi olan bireylerin ebeveynlerini kontrol grubu ebeveynlerinden ayırt edebilmede kullanılabileceği belirtilmiştir.
Broader Phenotype Autism Symptom Scale (BPASS)	OSB tanılı bireylerin yakınlarında GOF'u değerlendirmek için geliştirilmiştir. Dört alanda (toplumsal güdülenme, toplumsal dışavurum, konuşma becerileri, ilgili esneklik aralığı) otistik özelliklerin niceliksel ölçümünü sağlamak için kullanılır. İki kısımdan oluşur; ilkinde ebeveynlerin kendi veya çocuklarının işlevselliğini değerlendirmeye yönelik sorulara olan yanıtlarla belirlenen özelliklerin değerlendirildiği yarı yapılandırılmış bir görüşme biçimi bulunur. İkinci kısım ise değerlendirmenin ebeveyn ya da çocuğu etkileşim sırasında direkt olarak gözlemesi ile yapılan değerlendirmenin skorlandığı 6 maddeyi içerir. Her bir maddeyi değerlendirmek için çeşitli sorular ve/veya örnek uygulamalar mevcuttur. Maddelerin skorları yüksek düzeyde atıptikten normale ve oradan da ortalamanın üstüne gider biçimde 4 veya 5 noktalı derecelendirme sistemine göre verilir.
Autism Spectrum Quotient (AQ)	AQ bireyin kendisinin bildirdiği; kısa, kolay kullanılabilir ve skorlaması kolay olacak bir değerlendirme ölçeği geliştirme hedefiyle tasarlanmıştır. GOF'u değerlendirmede en sık kullanılan puanlama ölçeğidir. Normal zekada ki erişkinler arasında OSB'yi tanımlamak için geliştirilmiştir. Toplamda 50 soru- 5 farklı alanı içeren her bir alan için 10'ar sorudan oluşur.

	Sorgulanan alanlar sosyal beceriler, dikkati yönlendirme/değiştirme, ayrıntılara olan dikkat, iletişim, hayal gücüdür.
Social Responsiveness Scale (SRS)	Bir ebeveyn/öğretmen anketi olan bu ölçek OSB'li çocuklarla normal gelişimli ve diğer psikiyatrik bozukluğu olan çocukları ayırt etmek için geliştirilmiştir. OSB'de etkilenen toplumsal davranış yanıtlarına odaklanır ve toplumsal farkındalık, toplumsal biliş, toplumsal iletişim, toplumsal güdülenme ve otistik kişisel özellikler olmak üzere tanımlanan beş alt başlığı vardır. Doğal sosyal ortamlarda çocuğun yaşadığı sosyal sorun ve zorluklar ile anormalliklerin ebeveyn ve/veya öğretmen tarafından belirlenmesine olanak tanır. Belirtilerin şiddetine göre derecelendirildiği 65 maddelik bir ölçektir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiçbir zaman doğru değil) - 3 (hemen her zaman doğru) arasında derecelendirilecek biçimde karşılıklı sosyal davranışın gözlemlenebilir yönlerini sorgular. Hızlı doldurulabilen bir ölçektir; genelde 20 dakika veya daha kısa sürede tamamlanabilmektedir. Yüksek skorlar daha şiddetli sosyal bozulmayı işaret eder.
Communication Checklist version 2 (CCC-2)	Çocuklarda dil ve iletişim defisitlerini değerlendirmek için tasarlanmış bir anketir. Çocuklarının iletişim becerilerinin güçlü ve zayıf yönlerini değerlendirmek üzere, geleneksel değerlendirme formlarını kullanmada güçlük yaşayan ebeveynlerce doldurulmak üzere tasarlanmıştır. 10 öleşe bölünmüş toplam 70 maddeyi içerir. İlk 4 öleşe dilin yapısal yönlerini (A: konuşma, B: sentaks, C: semantik, D: ahenk/uyum), sonraki 4 öleşe dilin pragmatik alanında sorun yaşayacak kadar iletişim güçlüğü olan çocuklardaki etkileşim yönlerini (E: uygun olmayan başlatma, F: dilin stereotipik biçimde kullanımı, G: bağlamsal kullanımı, H: sözel olmayan iletişim), son iki öleşe ise otizmle ilişkili olan davranışsal alanları (I: sosyal ilişkiler ve J: ilgi alanları) değerlendirir. Her bir öleşe içinde beş madde zorlukları tanımlarken iki madde ise güçlü olan yönleri belirtir. Ölçek Birleşik Krallık'taki 4-16 yaş aralığında olan 542 çocuk üzerinde uygulanarak standarde edilmiştir.
Social and Communication Disorders Checklist (SCDC)	İlk kez Turner sendromu olan bireylerdeki sosyal-davranışsal zorluk alanlarını ölçümlemek için geliştirilmiş olup günümüzde normal zekâyâ sahip okul çağı çocuklarında OSB ile ilişkili toplumsal biliş özelliklerinin ölçümü için kullanılmaktadır. Hızlı ve basit kullanımı sağlayacak biçimde tasarlanmış 12 sorudan oluşur. Bunlardan 9'u karşılıklı sosyal etkileşim becerileri ile iletişim becerilerini yansıtan otistik triadla ilişkili anormal özellikleri ölçmeye hizmet eder. 4,5 ve 6 numaralı maddeler daha genel anlamda davranışsal sorunları ölçmekte ve işlevsellikteki bozulmayı da yansıtmaktadır. Ölçekteki her bir madde davranışın son 6 ay içerisinde gözlenip gözlenmediğine göre ve eğer gözlenmiş ise de ilgili ifadelerin "oldukça veya bazen doğru" ya da "çok veya sıklıkla doğru" olup olmadığına göre derecelendirilir. Bu bağlamda denk gelen puanlar 0-2 arasındadır ve alınabilecek maksimum puan 24'tür. Geniş katımlı fazla hasta sayısı olan toplum çalışmalarında otistik özellikleri tarayarak belirleme açısından kullanışlı bir ölçektir. Bir diğer avantajı da DEHB ve davranım bozukluğu gibi davranışsal sorunlarla giden ve eşik altı otistik belirtilerin bu alandaki zorluklar üzerine olan rolünü daha iyi kavrayabilmemiz için de kullanışlı bir ölçek olabilir. Sınırlılıkları; değerlendiriciler arası tutarlık verilerine gereksinim vardır; geniş ölçekli araştırmalar için tasarlanmıştır ve klinik tanılama sağlamak üzere kullanıma uygun değildir. Duyarlık çok yüksek düzeyde olsa da otizm tanısının kendisi ile ilişkili olarak tanıya dair özgüllük düzeyi düşüktür.
Childhood Asperger Syndrome Test (CAST)	4-11 yaşları arasındaki ilköğretim çağı çocukları arasındaki Asperger sendromu tanısı alma olasılığı bulunan olguları belirleme ve bununla ilişkili sosyal ile iletişime dayalı problemleri tespit etme amaçlı geliştirilmiştir.

	<p>Toplamda 37 maddesi bulunur ve bunun da 31'i çocuğun toplam skoruna katkı sağlayan maddeleri içermektedir. Kalan 6 madde ise genel gelişim üzerine olan kontrol sorularındır ve bunlar hesaplamaya katılmazlar (Kontrol soru maddeleri: 3-4-12-22-26-33)</p> <p>Bir çocuğun ölçekten alabileceği maksimum puan 31'dir</p> <p>Ölçeği geliştirirken ki asıl amaç eğitsel potansiyellerine ulaşamadığı gözlenen ve yine klinik ya da eğitsel bağlamlarda risk taşıdığı düşünülen olgularda, Asperger sendromu ya da ilişkili durumları belirleme açısından bir erken ayıncı tanı sürecini kolaylaştırma olmuştur.</p>
Broad Autism Phenotype Questionnaire (BAPQ)	<p>OSB olanların akrabalarında GOF ölçümünün kişisel bildirim için geliştirilmiştir.</p> <p>Ölçek geniş otizm fenotipinin temel kişilik ve dile ait bileşenleri olan soğuk/mesafeli kişilik özellikleri, katı ve esnek olmayan kişilik özellikleri ile pragmatik dil sorunlarını ölçümlemek için tasarlanmıştır.</p> <p>Özel olarak erişkinlerdeki geniş otizm fenotipini değerlendirmek üzere bu yaş grubuna yönelik hazırlanmıştır.</p> <p>Hızlı uygulanabilen, maliyeti düşük ve uzaktan da yapılabilen bir değerlendirme aracı olduğundan ve yine kolay; asgari düzeyde yönerge ile uygulanabilen ve puanlanabilen bir ölçüm yöntemi olması avantajlar arasındadır.</p>

Önceki anketlerin aksine, Broad Autism Phenotype Questionnaire (BAPQ) OSB olanların akrabalarında GOF ölçümünün kişisel bildirim için geliştirilmiştir. Hurley ve arkadaşları (2007) GOF ile en fazla ilgili olduğuna inandıkları karakteristik özellikleri (uzak durma, rijidite ve pragmatik dil bozukluğu) bu bireysel bildirim ölçeğinde toplamıştır. Bu üç özelliği seçmelerindeki temel neden önceki araştırma bulgularıdır. Ortaya çıkan ölçek GOF özelliklerini yansıtan 12 maddeli üç alt ölçekten oluşmaktadır (Hurley ve ark. 2007). BAPQ hakkındaki yakın zamanlı çalışmalar, klinik dışı örneklerde kişiler arası sorunlar ve ilişkili psikopatolojide bireyin kendi bildirim ölçümleriyle skorların anlamlı derecede korele olduğunu göstermiştir (Ingersoll ve ark. 2011, Wainer ve ark. 2013).

GOF'un standart tanımlamaları olmadığından, GOF'u değerlendiren yöntemlerin duyarlık ve özgüllüğü ortaya konamamıştır. Ayrıca, değerlendirme yöntemlerini kıyaslayan kısıtlı araştırma vardır. Bu nedenle yöntemlerin birbirine üstünlüğü net değildir. BAPQ'nun OSB bireylerin ebeveynleri arasında GOF (+) olguları tespit etme yeteneğinin M-PAS-R/PRS'ye benzediğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır (Hurley ve ark. 2007). Bir çalışmada BAPQ, SRS-A ve AQ ile skor dağılımı, iç tutarlılık, faktör yapısı ve ölçüt geçerliği açısından karşılaştırılmıştır. Her üç değerlendirme aracı için toplam skorlar ve alt başlık skorlarının dağılımında süreklilik görülmüştür. Korelasyon analizlerinde üç araçta aynı yapıyı değerlendirmede birbiriyle kuvvetle ilişkili bulunmuştur. Ancak AQ'nun ölçüt geçerliliği SRS-A ve BAPQ gibi güçlü değildir. Ayrıca BAPQ ve SRS-A, AQ'dan daha iyi iç tutarlılığa sahiptir. Bu sonuçlarla GOF araştırılırken BAPQ ve SRS-A'nın AQ'ya tercih edilmesi önerilmektedir. Aslında Ingersoll ve arkadaşlarına (2011) göre BAPQ, GOF'un belirlenmesinde bu üç ölçüm araçlarının en iyisidir ve diğer iki araçtan farklı olarak özellikle GOF'u değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır (Ingersoll ve ark. 2011). GOF için kullanılan değerlendirme ve ölçüm araçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Yöntemsel Değerlendirmeler

GOF'un ilk resminin ortaya çıkarılmasında en sık yöntemsel yaklaşım OSB'li bireylerin aile öykülerinin alınmasıdır ve bu amaçla erken dönem çalışmalarda aile üyelerine odaklanılmıştır (Wolff ve ark. 1988, Landa ve ark. 1992, Bolton ve ark. 1994, Piven ve ark.

1994). Bu araştırmaların ilerlemesiyle, araştırmacılar çalışmalarına kontrol grupları alıp OSB'li bireylerin akrabalarının özgül profillerini belirlemek için kullanmıştır. Bu çalışmalar kontrol grubunun seçimlerinde farklılıklar gösterir ve bu farklılıkların sonuçları yorumlamayı etkileme potansiyeli vardır. Örneğin, bazı çalışmalarda gelişimsel sorun öyküsü olmayan bireylerin aile üyeleri kullanılmıştır (Losh ve ark. 2009, Ingersoll ve ark. 2011). Bu da engelli bir çocuğun büyümesinin neden olduğu stresörlerin sonucu olarak birinci derece akrabalarda bazı GOF özelliklerinin artmış oranda olma olasılığını etkin bir şekilde dışlayamamaktadır (Bailey ve ark. 1998). Bu karışıklığı gidermek için, bazı çalışmalar engelli bireylerin aile kişilerini kontrol grubu olarak çalışmaya almıştır. Bu duyarlılığı gösteren çalışmaların çoğu down sendromlu bireylerin ebeveynlerini kontrol grubu olarak kullanırken bazıları farklı kontrol grupları (örn; özgül dil bozukluğu, şizofreni) kullanmıştır (Bolton ve ark. 1994, Piven ve ark. 1997b, Ruser ve ark. 2007, Whitehouse ve ark. 2007, Lindgren ve ark. 2009).

Bazı çalışmalar ise otizm tanımlı çocukların bebek kardeşlerinde GOF'u araştırmıştır. Örneğin, Holmboe ve arkadaşları (2010) otistik probandların bebek kardeşlerindeki dikkat ile ilgili ilişkinin sürdürülmemesi ve selektif inhibisyon sorunlarını keşfetmiştir. Bunun dışında bebek kardeşlere odaklanan başka çalışmalarda vardır (Cassel ve ark. 2007, Merin ve ark. 2007, Presmanes ve ark. 2007, Toth ve ark. 2007). Ancak çocuklar bir yaşına gelmeden önce veri analizi yapılan çalışmalar gelecekte OSB gelişmesi olası olan çocukları içermektedir. Bu nedenle gruplar arasındaki farklılıklar yüksek risk grubunda ileride GOF yerine OSB gelişecek olan az sayıdaki çocukla oluşmuş olabilir. Bu durum bulguları kuşkuyla kılmaktadır. Bu sorunu gidermek için çocukların tanı konabilecek yaşa gelmesinin beklenmesi ve sonra OSB ölçütlerini karşılayan çocukların örneklemiden çıkarılması düşünülmüştür. Bu çocukların okul çağına kadar izleminin yapıldığı birkaç çalışma bulunmaktadır (Stone ve ark. 2007, Gamliel ve ark. 2009, Warren ve ark. 2012).

Jobe ve White (2007) gibi araştırmacılar ise otizimli bireylerin akrabaları yerine genel nüfustaki otistik özellikleri araştırmayı tercih etmiştir. Bu GOF çalışmalarında bir diğeri yöntemsel yaklaşımdır. Bazı araştırmacılar ise seçim ölçütlerinde hala aşırı şekilde tutucu davranmakta ve otistik probandların genetik akrabalarını bir ya da daha fazla farklı ölçütü izleyerek GOF+/GOF- olarak ayırmakta ve birlikte ele alınan bütün genetik akrabaların arasındaki ortalama farklılıkları analiz etmek yerine sadece GOF+ gruptaki otistik özellikleri ölçmektedirler (Dalton ve ark. 2007, Adolphs ve ark. 2008, Losh ve ark. 2009). Bu derlemede yer alan bulguları okurken bu yöntemsel farklılıkları göz önünde bulundurmakta fayda vardır.

## Geniş Otizm Fenotipinde Etkilenen Alanlar

### *Davranışsal ve Klinik Belirtiler*

#### **Toplumsal Davranış**

Karşılıklı toplumsal davranışlarda yetersizlik OSB'nin temel bir özelliği olarak ele alınır (APA 2000). Bu nedenle GOF ile ilgili çalışmaların büyük kısmında eşik altı otizm belirtileri ve toplumsal işlevsellikteki zorluklar araştırılmıştır. Nitekim erken toplumsal davranışlardaki yetersizlikler geniş otizm özelliklerinin ilk göstergelerinin biri olabilir (Goldberg ve ark. 2005, Cassel ve ark. 2007). Bazı OSB kardeşlerde, bireyin adını yanıtlamasını, toplumsal gülünmesini ve göz teması süresini ve hareketlerini de içeren



erken toplumsal davranışlarda yetersizlikler gösterilmiştir (Merin ve ark 2007). Bu çalışmaların çoğu boylamsal değildir ve bu grup farklılıklarının ne kadar sürdüğü saptanamamıştır. Dahası, GOF karakteristiklerinin ya da OSB'nin bu yüksek riskli kardeşler hakkındaki bilgi eksikliği nedeni ile bu erken yetersizlikler ve GOF'un görünümü arasındaki ilişki hala net değildir. Otistik bireylerin birinci-derece ve uzak akrabalarında sıklıkla görülen toplumsallaşma sorunlarının çevresel etmenlerle ilişkili olmadığı düşünülmüştür (Bailey ve ark. 1998).

İzlem çalışmalarında otistik olmayan monozigot ikizlerde toplumsal etkileşim sorunlarının erişkinlikte de sürdüğü bildirilmiştir (Le Couteur ve ark. 1996). Ailelerinde birden çok otizm olgusu görülen ebeveynler ile Down sendromlu çocukların ebeveynlerinin karşılaştırıldıkları çalışmalarda, otistik bireylerin babalarının %57'sinde toplumsallaşma sorunları saptanmıştır (Piven ve ark. 1997a). Birçok çalışma hem birinci hem ikinci derece OSB akrabalarında yüksek oranda toplumsal zorlanma olduğunu ileri sürmüştür. SRS ile ölçülen OSB'li bireylerin kardeşlerinin, özellikle erkek kardeşlerin eksik toplumsal tepki gösterdiği bulunmuştur. OSB ebeveynlerinde, sırasıyla tipik gelişim gösteren çocuklara ve genel nüfustaki yetişkinlere oranla daha fazla toplumsal iletişim sorunları olduğu saptanmıştır (Constantino ve ark. 2010).

Genel olarak GOF'un belirgin özellikleri daha çok toplumda kişilerarası sorunlarla ilişkilidir. Jobe ve White (2007) eşik altı OSB özelliklerinin büyük kısmının daha kötü ve kısa arkadaşlıklar, arkadaş bulma ve arkadaşlıkları sürdürmeye ilişkin daha az güdülenmeyle ilişkili olduğunu bulmuştur. Hem OSB aile üyeleri hem de klinik dışı örneklerle yapılan çalışmalar, GOF özelliklerinin ortaya çıkması ile toplumsal işlevsellikteki zorluklarının yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. (Wainer ve ark. 2013)

### **Kısıtlı, Yineleyici Davranışlar ve İlgili Alanlar**

Kısıtlı, yineleyici davranışlar ve ilgi alanları OSB ile karakterize bozukluklardandır. Bu şekildeki davranış örüntülerinin neden olduğu güçlüklerin, hafif düzeydeki otistik özelliklerde dahi ortaya çıktığını öne süren bazı kanıtlar bulunmaktadır. OSB olan bebeklerin kardeşlerinin, düşük-risk grubundaki bebeklere oranla daha fazla işlevsel olmayan basmakalıp ve yineleyici oyunla meşgul olduğu bulunmuştur (Christensen ve ark. 2010). Kısıtlayıcı, basmakalıp ve yineleyici davranışların, bilişsel ve/veya toplumsal beceri sorunlarına eşlik ettiği, otistik olmayan monozigot (MZ) ikizlerin üçte birinde görüldüğü, ancak tek başına görülmediği bildirilmiştir (Le Couteur ve ark. 1996). OSB ailelerinin artmış düzeyde davranışsal katılık, mükemmeliyetçilik ve stereotipik davranışlar gösterdiği gözlenmiştir (Losh ve ark. 2008). Bazı çalışmalarda kısıtlı ilgi, katı kişilik, obsesyon, kompulsiyon ve yineleyici davranışlar gibi belirtilerin kontrollere göre otistik probandların birinci derece akrabalarında sıklıkla görüldüğü ileri sürülmüştür (Bolton ve ark. 1994).

Baron-Cohen (2002), yüksek otistik özellik gösteren bireylerin, daha çok sistematisasyon içeren etkinlikleri tercih ettiklerini, analiz, anlama, öngörme, kontrol ve kural temelli sistemler yaratmaya eğilim gösterdiklerini ve empati gerektiren etkinliklerden veya bir başkasının duygu ve düşüncelerini tanımlamayı gerektiren becerilerden kaçındıklarını öne sürmüştür. Bu önermeyle uyumlu olarak, Baron-Cohen ve arkadaşları (1998) OSB ailelerinin mühendislik, fizik ve matematik gibi yararlı olarak değerlendirilen ve kabul edilen, yüksek oranda teknik işlerle ilgilendiklerini bulmuşlardır. Benzer şekilde, genel toplum çalışmalarında, bilim ve matematik dallarında olan öğrencilerin, beşeri bilimler ve toplumsal bilimler öğrencilerine oranla daha fazla eşik altı otistik

özellikler gösterdiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (Baron-Cohen ve ark. 1998). Klinik olmayan öğrenci örneklemeleri ile yapılan çalışmalar GOF ile belirli tercihler/ilgiler arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, GOF'u yüksek olan öğrenciler, pragmatik dil zorlukları açısından, finans ile ilgili konulara artmış ilgi gösterirken, GOF'u düşük olan öğrenciler yalnız yapılan etkinlikleri tercih etmektedirler (Wainer ve ark. 2011). Bu bulgular, GOF ilişkili özellikler göstermenin ilgi ile tercihleri ve hatta kişinin katıldığı tüm etkinlikleri etkileyebileceğini öne sürmüştür. Bütünüyle bu yazın GOF'un, OSB aile üyeleri ve hatta klinik olmayan grupta kısıtlı, yineleyici davranışlar ve ilgilerin hafif dışavurumları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

### **Dil Becerileri**

OSB'nin ayrıca dil ve iletişim yeteneklerindeki yetersizlik ile ilişkilendirildiği göz önüne alındığında, birçok araştırmacı GOF ve bu alanlardaki bozulmaların daha hafif formları arasındaki ilişkiyi keşfetmiştir. Ebeveynlerdeki ve OSB'li çocukların kardeşlerindeki konuşma ve dil bozukluklarındaki yüksek oran ilk olarak Bartak ve arkadaşları (1975) tarafından bildirilmiştir. Bu zamandan sonra birçok çalışma dildeki yetersizliğin derecesinin GOF'u içermesini araştırmıştır. Örneğin, OSB'li bireylerin kardeşlerinde ve yetişkin akrabalarında erken dil sorunları bulunabileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmuştur. (Piven ve ark. 1997b). GOF olarak değerlendirilmiş OSB ebeveynlerin, GOF olmayan ebeveynlere göre daha fazla erken dil ve okur yazarlık sorunları yaşadıkları saptanmıştır; bununla birlikte GOF saptanmış ebeveynler, fonolojik işlemler gibi yapısal dil becerilerinde daha kötü sonuçlar vermemiştir (Bishop ve ark. 2004). Bu çalışmalarda bulgular OSB aile bireylerindeki erken dil sorunlarının GOF'un yetişkinlerdeki dil sorunları ile uymak zorunda olmadığını öne sürmüştür. Whitehouse ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışma (2007) belirli dil bozuklukları göstermiş çocukların ebeveynleri yapısal dil becerilerinde zorluk çekerken, OSB'li çocukların ve tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynleri arasında bir fark bulunmadığını göstermiştir.

Yapısal dil bozukluklarının aksine, daha tutarlı kanıtlar GOF'un, dilin toplumsal kullanımını ya da pragmatik sorunlar ile ilişkisini göstermiştir (Seidman ve ark. 2012). Birçok çalışma pragmatik dildeki sorunların OSB'li bireylerin hem kardeşlerinde hem de yetişkin aile bireylerinde yaygın olduğunu bulmuştur. Doğrudan gözlemsel değerlendirmelerden çıkan sonuçlar pragmatik dil sorunlarının, otistik probandların akrabaları arasında, Down sendromu olan çocukların akrabalarına oranla daha yaygın olduğunu ileri sürülmüştür (Bolton ve ark. 1994). Yapılan araştırmalarda GOF'un özbidirim ölçümlerinde kullanılan BAPQ, AQ ve SRS ölçekleri ile pragmatik dil zorluklarının genel nüfustaki GOF'u karakterize eden üç boyuttan biri olduğu ortaya konmuştur. Pragmatik dildeki sorunların OSB aile üyelerindeki GOF ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wainer ve ark. 2011).

Erken beliren iletişim zorluklarının GOF ile ilgili olduğunu ileri süren çalışmalara bakıldığında, yüksek riskli kardeş çalışmaları yaşça küçük OSB'li kardeşlerin yaklaşık %20'sinde erken dilde gecikmenin bulunduğunu, aynı zamanda jestler ve kelimelerin kullanımıyla ilgili toplumsal iletişimin, talep belirtmenin ve başkalarına nesnel göstermenin ve toplumsal gülümsemeye yanıt düzeyinin düşük oranda olduğunu bildirmiştir (Toth ve ark. 2007). Ben-Yizhak ve arkadaşları (2011) OSB bebek kardeşlerin, tipik gelişen bebeklere oranla otizm tanı gözlem ölçeğinde (ADOS) semantik-pragmatik dil yetenekleri ile ilgili kısımlarda daha kötü performans gösterdiklerini bulmuştur. OSB bebek kardeşlerin ortak dikkate yanıt vermenin ve başlatmanın kontrollerden daha az

olduğu saptanmıştır (Cassel ve ark. 2007). Çalışma verileri, yüksek riskli kardeşlerin bir kısmında hafif gecikmiş dil edinimi gösterirken, GOF dil profili ortak dikkatteki erken gecikme ile ilişkilendirilmiştir.

### ***Kişilik Özellikleri***

Çalışmalardan bazıları GOF'un eşik altı otizm karakteristikleriyle bağlantılı olan kişilik özellikleri ile ilgili yapısını araştırmıştır. OSB olan bireylerin yakınlarında ve hatta genel toplumda bazı özgül kişilik özelliklerinin GOF ile ilişkili olma eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Aslında, otizmlü çocukların yetişkin yakınlarının, Down sendromlu çocukların ailelerine oranla daha fazla mesafe koyma, utangaçlık, tepkisizlik, şüphecilik, katılık, eleştiriye aşırı duyarlılık, dürtüsellik, endişe, ben merkezilik ve egzantriklik gibi kişilik özellikleri gösterdiklerine ilişkin kanıtlar bulunmuştur (Murphy ve ark. 2000). Ayrıca GOF özellikleri gösteren ebeveynlerin duygularını ifade edebilme becerisinin farklı olduğuna dair bulgulara saptanmıştır (Aydın ve Saraç 2014).

Piven ve arkadaşları (1997b), doğrudan kişilik ölçeğini kullanarak (M-PAS-R) otizmin birden fazla görülme sıklığı olduğu ailelerde, mesafe koyma, anksiyöz, eleştiriye aşırı duyarlılık ve katılık gibi kişilik özellikleri göstermeye daha yakın olduklarını bulmuşlardır. Murphy ve arkadaşları (2000), aile bireylerinin GOF ile ilişkili kişilik özelliklerinin toplumsal işlevlerde bozulma (içine kapanma veya güçlük) ve anksiyete ilişkili karakteristikler (gerginlik) olmak üzere gruplandığını öne sürmüşlerdir. Çalışmalarda genel toplumun GOF ile ilişkili kişilik profilleri incelenmiştir. Genel toplumda AQ'yu GOF'un ölçütü olarak kullanarak, araştırmacılar yüksek otistik özelliklerin, düşük dışadönüklük ve uyumluluk ile yüksek nörotizm özellikleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Austin 2005).

### ***Psikiyatrik Profiller***

OSB'li bireylerin akrabalarında psikiyatrik bozukluklarla sık karşılaşılmaktadır (Piven 1999). OSB'li çocukların akrabalarında şizofreni, anksiyete bozukluğu, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve sosyal fobi yüksek oranda görülmekteyken (Bolton 1998, Daniels 2008); tik bozukluğunun da arttığını gösteren veriler bulunmaktadır (Bolton 1998).

OSB olan aile üyelerinden elde edilen bulgular belirli psikopatolojilerin yüksek oranda GOF ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Aslında otizmlü aile üyelerindeki bazı GOF karakteristik özelliklerinin diğer bazı şizoid kişilik bozukluklarıyla da üst üste bindiği gösterilmiştir (Wolff 1988). Bu çalışmaların birinde Wolff (1988) otistik probandlarının ebeveynlerinin özellikle de babalarının, şizoid kişilik özelliklerini gösterdiklerini ortaya koymuştur. Otistik ve şizofrenik belirtilerin ortaya çıkmalarının aynı dönemdeki bir süreç içerisinde olduğu (Constantino 2003, Mason 1995) ve OSB olanların ebeveynlerinde kontrol grubuna göre şizofreni oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (Daniels 2008). Büyük bir lisans grubu öğrencileri üzerine yapılan diğer bir çalışmada otizm spektrum özelliklerinin ifadesi ile şizotipi belirtilerinin ifadesinin; özellikle de toplumsal-kişilerarası işlev ve iletişim alanlarında, üst üste bindiği bulunmuştur (Hurst 2007). Zaten OSB ve şizotipal bozukluk tanı ölçütlerinin de benzer olması düşünüldüğünde bu önerme hiç de şaşırtıcı değildir. GOF ve şizofrenik spektrum özelliklerinin arasında gözlenen bu ilişki, birbirinden farklı olarak kavramsallaştırılan bu iki fenotipin birbirinden daha iyi ayrılabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekliliğini göster-

mektedir (Sugihara 2008).

Otistik çocukların ebeveynlerinde anksiyete bozuklukları oranının da yüksek olduğu belirtilmiştir (Piven 1999). Sosyal fobinin birinci derece akrabalarında %4.5-20 oranında olduğu görülürken (Piven 1999, Kadak 2011), başka bir çalışmada ise otizmlilerin birinci derece akrabalarında yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve fobi oranlarının artmadığı belirtilmiştir (Bolton 1998).

Otizimli çocukların ebeveynlerinde depresyonun %16-32 oranında olduğu gösterilmiştir (Bolton 1994, Smalley 1995, Piven 1999). Son olarak da yapılan bazı çalışmalarda depresyon oranlarının OSB'li bireylerin akrabalarında da yüksek olduğu bulunmuştur (Bolton 1998, Ingersoll 2001, Micali 2004). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da OSB'li çocukların aile fertlerinde depresyon oranı artmış olarak görülmesine rağmen, aynı artış GOF'lu bireylerin ailelerinde gözlenmemiştir (Bolton 1998, Piven 1999, Micali 2004). Ayrıca depresyon ve kişilik bozukluğunun OSB'li bireylerin annelerinde daha yüksek oranda gözlemlendiği belirlenmiştir (Daniels 2008). Geniş fenotip ile depresyon arasında doğrudan bir ilişki görülmemesinin nedeni olarak depresyon kadınlarda daha sık görülmekteyken, geniş fenotipin ise erkeklerde daha sık görülmesiyle ilişki olabileceği düşünülmüştür (Bailey 1998, Bolton 1998). OSB'li bireylerin anneleriyle yapılan bir çalışmada da distimik bozukluk görülme oranı %16.7 ve sosyal fobi görülme oranının ise %12.5 olduğu gösterilmiştir. Yaşam boyu karşılaşılan en sık psikiyatrik bozukluk olan major depresyon %25 oranında bulunmuştur (Demir 2009, Kadak 2011).

OSB'li bireylerin yakınlarında OKB tanısının yüksek oranda bulunduğu belirtilmiştir (Bolton 1994). OKB'nin OSB'li hastaların birinci derece (Bolton 1998) ve ikinci derece (Micali 2004) akrabalarında artmış görülme oranı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yineleyici davranışları sık sergileyen otizimli çocukların ebeveynlerinde özellikle de babalarında obsesyon ve kompulsiyonların sık olduğu ya da OKB tanısı almış olmaları ihtimalinin artmış olduğu belirlenmiştir (Hollander 2003). Ayrıca OSB'li bireylerin ebeveynlerinde OKB saptanmadığı, değerlendirme sırasında OKB ile katı kişilik özelliklerinin ayırt edilmesiyle ilgili bir sorundan kaynaklandığını ileri sürülmüştür (Piven 1999).

OSB olgularında dikkat sorunlarıyla sık karşılaşılmaktadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), özgül öğrenme güçlüğü ve OSB tanılı çocuklar ve akrabalarında toplumsal iletişim ve etkileşim zorluklarının gözlenmesi nedeniyle DEHB ve OSB'nin alta yatan bir genotipi paylaşabileceği, bu bozukluklardaki fenotipin ise genetik yapının farklı görünimleri olabileceği görüşü belirtilmektedir (Demir 2016). DEHB, özgül öğrenme güçlüğü ve OSB tanılı çocukların sağlıklı kardeşlerinde sözel olmayan iletişim becerileri ve empati düzeyleri ve empati düzeyleri ölçülen bir çalışmada DEHB ve özgül öğrenme güçlüğü grubundaki sağlıklı kardeşlerin de sözel olmayan iletişim becerilerinde sorun yaşadığı saptanmıştır (Demir 2016).

### ***Bilişsel İşlevler***

Bilişsel bozulmanın OSB olan bireylerde sık görülen bir durum olduğu göz önüne alınarak araştırmacılar genel bilişsel işlev ve GOF arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Daha önce yapılan bazı araştırmalar OSB kardeşlerin düşük ortalama bilişsel işlevler gösterdiğini öne sürmüştür (Minton ve ark. 1982). Daha sonra yapılan araştırmalar aynı sonucu vermemiş, bunun aksine OSB kardeşlerde ve aynı zamanda OSB ebeveynlerde bilişsel yeteneklerin ortalama-yüksek ortalama aralığında olduğunu belirlemiştir (Fom-

bonne ve ark. 1997, Dawson ve ark. 2007). Bazı araştırmalar, tipik gelişmekte olan çocuklar ve yüksek risk OSB kardeşler arasında genel bilişsel gelişim ve işlev farklılıkları bulamamıştır (Warren ve ark. 2012). OSB aile bireylerindeki GOF ile genel bilişsel bozulma arasındaki ilişkide sınırlı kanıtlar elde edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda GOF'un daha çok belirli bilişsel eksiklikler ya da bilişsel profiller ile birtiklilik gösterdiğini ileri sürmüştür. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı her biri OSB etiolojisine bağlı, zayıf merkez birleştirme, güçsüz toplumsal biliş ve bozuk yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevleri araştırmaya odaklanmıştır (Best ve ark. 2008).

Araştırmacılar daha global perspektifteki işlemlerdense küçük detaylara ya da zayıf merkezi birleştirmeye odaklanmadaki eğilimin OSB'li bireylerde gözlenen bilişsel işlem eksikliklerini açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Gerdtts ve Bernier 2011). Bu nedenle aynı zamanda eşik altı otistik özellikler gösteren bireylerde bu gibi bilişsel işlem modelleri incelemelerine ilgi gösterilmiştir. Bu ilişkinin deneysel değerlendirmelerinden çıkan bulgular karışıktır; çok az çalışma OSB aile bireylerinde merkez tutarlılık keşfetmiştir ve bulguların çoğu OSB kardeşlerde olmasa da, OSB ebeveynlerde zayıf merkez birleştirme yönünde eğilimi desteklemiştir (Briskman ve ark. 2001). Disleksili çocukların ve tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynleri ile kıyaslandıkları bir çalışmada, OSB ebeveynleri, özellikle babalar, bütünlümcü gestalt işlemindense detay odaklı işlemlerde benzersiz biliş profili sergilemişlerdir (Happe ve ark. 2001). Ardından yapılan bir çalışma toplumsal olmayan etkinlikleri tercih eden OSB ebeveynlerin de detay odaklı işlem tarzını göstermeye yatkın olduğunu belirtmiştir (Briskman ve ark. 2001). Fakat OSB ebeveynleri ile yapılan çalışmaların tamamı bu olumlu bulguları yinelememiştir. Örneğin Losh ve arkadaşları (2009) gömülü figür görevi ve küplerle desen ile ölçüm yaparak zayıf merkezi birleştirme buldular, GOF+ ve GOF- OSB ebeveynlerden ve OSB ebeveynleri kontrol ebeveynlerden ayırt edememişlerdir. Baykara ve arkadaşları (2008) otistik çocukların anne ve babaları ile yaptıkları çalışmada, frontal loba özgül bilişsel bir profil gözlememiştir. Zayıf merkezi birleştirmeyi ve klinik dışı örneklerdeki eşik altı otistik özelliklerin ilişkisini araştıran çalışmalar da karışık bulgular göstermişlerdir. Örneğin, Kunihiro ve arkadaşları (2006) merkez tutarlılık eğilimi ve üniversite öğrencileri arasındaki GOF arasında bir ilişki bulamamışken, Best ve arkadaşları (2008) küplerle desen gibi merkez tutarlılık görevlerinde zayıf performansın, OSB için ebeveyn bildirili gösterge olan Toplumsal İletişim Anketlerinde, yüksek seviyedeki otistik davranışlarla ilişkili olduğunu saptamıştır.

Otizimde toplumsal bilişte bozulma olduğuna ilişkin oldukça fazla kanıt bulunmuştur. Birçok çalışma genel toplumda OSB'li aile üyelerinde GOF'un toplumsal biliş ile ilişkisini araştırmıştır. Özellikle zihin kuramı üzerine odaklanılmıştır. Araştırmalar zihin kuramında OSB'li kardeşler ve tipik gelişen çocuklar arasındaki farkı henüz ortaya çıkarmamıştır (Shaked ve ark. 2006). OSB'li ailelerle yapılan çalışmalarda erişkinlerdeki zihin kuramı güçlükleri ile GOF arasında ilişki gösterilmiştir (Baron-Cohen ve Hammer 1997). Özellikle OSB'li ebeveynlerin zihin kuramı testlerinden gözlerden zihin okuma testlerinde düşük performans sergilemişlerdir (Baron-Cohen ve ark. 2001). Ayrıca yüz tanıma testlerinde hem OSB'li ebeveynler hem OSB'li kardeşler özellikle yüz tanıma testlerinden üzüntü ve tikslenme ifadelerini tanıma kontrol grubuna göre düşük performans göstermişlerdir (Losh ve ark. 2009).

Planlama, organizasyon ve bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevlerde zorlanmanın OSB ile bağlantısı gösterilmiştir (Rajendran ve Mitchell, 2007). Yine de deneysel bul-

gular bozulmuş yürütücü işlevler ve GOF arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu desteklemiştir (Sucksmith ve ark. 2011). Hughes ve arkadaşları (1997) öğrenme eksikliği olan çocuklar ve tipik gelişim gösteren çocuklarla ilgili, OSB ebeveynlerin, özellikle planlama yeteneklerinde ve bilişsel esneklikte bozulmuş yürütücü işlevler deneyimlemeye yatkın olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Piven ve Palmer (1997) otizmlı ebeveynlerin Hanoi Kuleleri görevinde yetersizlik gösterdiğini saptamış ve bu grupta planlamada eksiklik ve bilişsel esneklik ile ilgili kanıtlar sağlamıştır. Bu sonuçlara karşın Losh ve arkadaşları (2009) OSB'li ebeveynler ve kontrol grubu arasında planlamada, bilişsel esneklikte ve bilişsel kontrolde bir fark olmadığını, Pilowsky ve arkadaşları (2007) OSB kardeşler, bilişsel gecikmesi olan kardeşlerde ve gelişimsel dil gecikmesi olan çocuklar arasında bilişsel planlama ve esneklik için bir farklılık olmadığını saptamışlardır.

Çalışmalarda, araştırmacılar yüksek risk OSB kardeşlerde yürütücü işlev becerilerini değerlendirmiş ve özellikle işitsel dikkat, inhibisyon ve hızlı işleme konuları gibi yüksek düzey bilişsel görevlerinde kontrol kardeşlere oranla OSB kardeşlerin daha zayıf performans göstermişlerdir (Warren ve ark. 2012). Ayrıca genel toplum arasında yürütücü işlev ve GOF arasındaki ilişki ile ilgili karmaşık kanıtlar bulunmuştur. Kunihira ve arkadaşları (2006) Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile ölçülmüş üniversite öğrencilerinin bilişsel eksikliği ve AQ sonuçları arasında önemli bir ilişki olmadığını gözlemişlerdir. Bunun aksine Best ve arkadaşları (2008) belirsiz bir şekli geri yerleştirme yeteneği ile ölçülmüş, bilişsel esnekliğe dayalı zorluklarla ilgili öğrenme bozukluğu olan ergenlerde ve genç yetişkinlerde fazla sayıda otistik özellik bulunmuştur. Sonuç olarak yürütücü işlevlerdeki bozuklukların, GOF'un göstergesi ya da GOF'a özgü olması belirsizliğini korumaktadır.

## ***Nörobiyolojik Destekleyici Bulgular***

### **Nörokimyasal Bulgular**

Otizimde, probandlarda ve ebeveynlerde yapılan çalışmalarda tam kan serotonin düzeyinde artış, reelin düzeyinde azalma ve aminoasit metabolizmasında düzenleme bozukluğu olduğu saptanmıştır (Palmen 2005). Bu sebeple GOF'da da bulunması muhtemeldir. (Amaral 2011) Hiperserotonerjik ebeveynlerin, Down sendromlu çocukların ebeveynlerine göre daha fazla depresif bulgu ve obsesif kompulsif belirtiler gösterdiği belirtilmiştir (Van Engeland 2008).

Ön çalışmalar, bazı otizm ailelerinde bağışıklık sistemi dengesizliği de bulunabilen aday ara fenotipleri göstermiştir. Otizm ve ebeveynlerdeki otoimmün hastalıkların bazı özellikli türleri arasındaki ilişkinin çeşitli karmaşık mekanizmalara karıştığını düşünülmüştür. Bağimsız olarak veya birbiriyle bağlantılı olarak çalışan ve ayrılabilir en az iki mekanizma saptanmıştır: (1) Ortak bir genetik geçmiş, bir ebeveynde otoimmün hastalık riski ve bir yavruda otizmi artırması, 2) Gebelikte maternal otoimmün hastalığın etkileri, gelişmekte olan çocuğun rahim içi ortamını, otizmin riskini arttıran bir şekilde değiştirebilmesi şeklindedir. İmmünolojik özelliklerin genetik olarak bilgilendirici biyolojik fenotiplerin hangileri olduğunu ve immünolojik faktörlerin beyin gelişimindeki değişikliklerle nasıl ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturmak için ikiz çalışmalar ve özenle tasarlanmış aile çalışmalarına gereksinim olduğu belirtilmiştir (Amaral 2011).

### **Nörogörüntüleme Bulguları**

Beyin görüntüleme çalışmalarında OSB' li çocuklar ve birinci derece akrabalarında baş

çevresinin arttığı saptanmıştır (Palmen 2005). Kontrol grubuyla otistik çocukların ebeveynlerinin tüm beyin, kortikal loblar, serebellum ve ventriküllerinin ölçülerek karşılaştırıldığı bir çalışmada fark bulunamamıştır (Rojas 2004, Peterson 2006). OSB'li çocukların ebeveynlerinde yapılan bir çalışmada ise inferior ve medial frontal girus ve serebellumda anormallikler, “ayna nöronları” oluşturan yapılardaki (motor ve somato-sensoryel korteks, sol inferior frontal girus ve superior parietal lobüller) gri cevher hacminde artma olduğu gösterilmiştir (Peterson 2006, Kadak 2011). OSB'li bireyler ve ebeveynlerinde kontrol grubuna göre sol hipokampal hacimde artma olduğu saptanmıştır. (Peterson 2006, Rojas 2004)

### **Fonksiyonel Manyetik Rezonans (fMRI) Bulguları**

Çalışmaların çoğunda, OSB'li bireylerin akrabalarındaki nörolojik aktivasyon yollarını ortaya çıkarmak için fMRI teknolojisi kullanılmaktadır. OSB'li bireylerin akrabaları ve kontrol grupları ile, fMRI eşliğinde görsel-dikkat testleri yapılmıştır. Baron-Cohen ve arkadaşları (2006) bu testlerde OSB'li bireylerin ebeveynlerinde sağ orta oksipital girusta ve sol lingual girusta daha az aktivasyon saptarlarken (Baron-Cohen 2006), Belmonte ve arkadaşları (2010) otistik probandların ve tamamen normal olan kardeşlerinin atipik serebellar aktiviteye sahip olduğunu tespit etmiştir (Belmonte ve ark. 2010).

Diğer bazı çalışmalar fMRI kullanarak OSB olan bireylerin akrabalarında emosyonel yüz ifadelerini işleme süreçlerini incelemiştir. OSB probandlarında ve kardeşlerinde, bozulmuş yüz tanıma işlemlerinin bir sonucu olarak sağ hemisfer fuziform girusta azalmış aktivasyonun olduğu ve bunun da kontrol gelişimi ile bağlantılı olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur (Dalton 2007). Ayrıca OSB kardeşlerinin duygusal yüz ifadelerine karşılık verirken fuziform yüz alanı ve süperior temporal sulkusta azalmış aktivasyon göstedikleri bulunmuştur (Spencer 2011). Yine OSB ebeveynlerinde fMRI eşliğinde yapılan ‘Gözlerden Zihni Okuma Testi’ sırasında, midtemporal ve inferior frontal girus aktivasyonunda azalma tespit edilmiştir (Baron-Cohen 2006). Tüm bunlara bakarak OSB aile üyelerinde yüz tanıma ve görsel süreçlerle ilgili olan beyin alanlarında azalmış aktivasyonu gösteren bazı kanıtlar olduğu söylenebilir.

### **EEG Bulguları**

GOF'un nörolojik altyapısını ortaya çıkarmak için elektrofizyolojik çalışmalardan da yararlanılmaktadır. Bu elektrofizyolojik çalışmalar etkinlik ilişkili potansiyelleri (EIP-ERP) kullanır. Elsabbagh ve arkadaşları (2009) hem OSB'li çocuklarda hem de yüksek riskli kardeşlerinde, yapılan gözü sabit bir noktaya dikme testi sırasında kontrol gruplarına göre P-400 komponentinde daha yavaş ve daha az persistan yanıtlar gösterdiklerini bulmuştur. Yapılan bir diğer ERP çalışmasında OSB ebeveynlerinin yüzlere baktıklarında yüz ile ilişkili N170 komponentinde gecikme olduğu, ancak nesnelere bakıldığında bu gecikmenin olmadığı ortaya koyulmuştur (Dawson 2005). Bu ve benzeri ilk çalışmalar sonucunda OSB aile üyelerinin toplumsal uyarılara, özellikle de yüz ile ilişkili uyarılara karşı gecikmiş ya da daha az nörolojik yanıt verdikleri düşünülmeye başlanmıştır.

### **Yapısal MRI Bulguları**

OSB'nin nöranatomik boyutunu incelemek için yapısal MRI teknolojisinden yararlanılarak yapılan çalışmalar sonucunda; OSB'li bireylerin beyinlerinin gri ve beyaz maddesinin, özellikle de amigdala, frontal ve temporal loblarının normal olmayan gelişim ve hacme sahip olduklarına ilişkin kanıtlara ulaşılmıştır (Courchesne 2007, Amaral 2008, Schumann 2010). Ancak şimdiye kadar yapılan, OSB aile üyelerinin beyinlerinin gri ve

beyaz maddelerinin farklılıkları ile ilgili çalışmalar daha az tutarlılık göstermiştir. OSB'li bireyler ve kardeşlerinin beyin beyaz maddelerinin kontrol gruplarına göre daha küçük olduğuna ilişkin bulguların elde edildiği çalışmalar da bulunmuştur (Kates 2004, Barnea-Goraly 2010). Bir çalışmada ise OSB kardeşlerinin kontrol gruplarına göre amigdala hacimlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (Dalton 2007). Diğer bazı çalışmalarda OSB ebeveynlerinin serebellum, inferior ve medial frontal giruslarındaki gri maddenin arttığı (Peterson 2006), hipokampus hacminin kontrol gruplarına oranla artmış olduğu (Rojas 2004) bulunurken Palmen ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada OSB ebeveynleri ile kontrol grupları arasında nöranatomik farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak OSB akrabaları ile genel toplumun yapısal nöroloji farklılıkları olup olmadığı hala tam bir netlik kazanamamıştır.

### **Korelasyon Araştırmaları**

Makrosefali ve GOF türleri arasındaki ilişkinin incelenmesine odaklanan çalışmalar sayesinde OSB aile üyelerinde makrosefalinin varlığını destekleyen (Fidler 2000, Miles 2000) ve çürüten (Palmen 2005) çalışmalar bulunmuştur. Elder ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada, OSB kardeşlerinin yaşamlarının ilk bir yıllarında baş çevrelerinin normalden hızlı bir şekilde büyüdüğünü ancak ikinci yılda bu büyüme hızının azalarak otistik-benzeri özelliği oluşturduğunu tanımlamışlardır (Elder 2008). Constantino ve arkadaşları (2010) ise yaptıkları çalışmada OSB kardeşlerinde baş büyüme oranı ile OSB özelliklerinin ortaya çıkışı arasında benzer bir ilişki bulamamıştır. Bu nedenle şu anki yazında GOF'un ortaya çıkışında net olarak gösterilen nöranatomik ve nöroişlevsel farklılıkların hastalık ile olan ilişkisi, OSB aile üyelerinde gösterilememiştir (Constantino 2010).

### **Sonuç**

GOF'un ortaya çıktığı bireylerin toplumsal işlevselliklerinde gizli defisitler olduğuna ilişkin kanıtlar görülmektedir. Erken dönemde bu defisitler toplumsal karşılıklardan kaçınma, ismi söylendiğinde geç yanıt verme, talep etme, toplumsal gülümseme ve göz kontağı kurma eksiklikleri gibi bulgularla karakterizedir. Yetişkinlikte, toplumsal işlevsellikteki bu sorunlar kendisini yakın ilişki kurmaya daha az gereksinim duyma, düşük nitelikte ve az sayıda arkadaşlıklara sahip olma olarak göstermektedir. GOF aynı zamanda gizli dil sorunları ile de ilişkilidir. Erken çocuklukta, bu sorunlar dikkati toplama güçlüğü ve erken dil gelişiminde gecikme olarak görülür. Okul çağı çocuklarında ve yetişkinlerde ise; sorun öncelikli olarak pragmatik dildedir. GOF'lu hastaların özgül bilişsel becerilerde gizli eksiklikler olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmuştur. GOF'lu bireylerde yönetici işlevlerde azalma ve zayıf merkezi birleştirme alanında kanıtlar azken, özellikle duyguların yüz ifadesinde azalma ve başkalarına zihinsel durumlarını aktarmada zorluk çektiklerine ilişkin daha fazla ve kuvvetli kanıtlar bulunmuştur. Son olarak GOF'lu bireylerde psikiyatrik bozukluk oranlarının özellikle de anksiyete ve depresyon oranlarının artmış olduğu bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki GOF özellikleri, multipleks (2 ya da daha fazla OSB'li çocuğa sahip olan) ailelerde, simpleks (tek OSB'li çocuğa sahip aile) ailelere oranla daha fazla ortaya çıkmaktadır (Szatmari 2000, Virkud 2009). Bu sonuçlar otistik özelliklerin genetik geçişinin farklı modellere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Sucksmith 2011). Daha önceki çalışmalardan elde edilen bulgular da otistik özelliklerin kalıtım seviyelerinin OSB ve genel toplumdaki bireyler arasında benzerlik



gösterdiğini düşündürmektedir (Ronald 2011). Yine de genel toplumdaki ve aile üyelerindeki otistik özelliklerin genetik süreçlerinin ne derece benzer olduğunu anlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. GOF ölçütleri kullanılarak yapılacak olan toplum temelli çalışmalar OSB'nin ifadesinden sorumlu olası genleri ortaya çıkarabilme gücüne de sahip olacaktır.

## Kaynaklar

- Adolphs R, Spezio ML, Parlier M, Piven J (2008) Distinct face-processing strategies in parents of autistic children. *Curr Biol*, 18:1090–1093.
- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW (2008) Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*, 31:137–145.
- Amaral DG, Dawson G, Geschwind GH (2011) *Autism Spectrum Disorders*. Oxford, Oxford University Press.
- APA (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Rev (DSM-IV-TR)*. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Austin EJ (2005) Personality correlates of the broader autism phenotype as assessed by the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Pers Individ Dif*, 38:451–460.
- Aydın A, Saraç T (2014) Otistik bireylerin özellikleri ile ebeveynlerinin geniş otizm fenotipi ve aleksitimik özelliklerinin incelenmesi. *The Journal of Academic Social Science Studies*, 24:183-209.
- Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A (1998) Autism: the phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord*, 28:369–392.
- Barnea-Goraly N, Lotspeich LJ, Reiss AL (2010) Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings. *Arch Gen Psychiatry*, 67:1052–1060.
- Baron-Cohen S (1998) Autism occurs more often in families of physicists, engineers, and mathematicians. *Autism*, 2:296–301.
- Baron-Cohen S (2002) The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 6:248–254.
- Baron-Cohen S, Hammer J (1997) Parents of children with Asperger syndrome: what is the cognitive phenotype? *J Cogn Neurosci*, 9:548–554.
- Baron-Cohen S, Ring H, Chitnis X, Wheelwright S, Gregory L, Williams S et al (2006) fMRI of parents of children with Asperger Syndrome: a pilot study. *Brain Cogn*, 61:122–130.
- 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.
- Bartak L, Rutter M, Cox A (1975) A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder: I. the children. *Br J Psychiatry*, 126:127–145.
- Baykara B, Gencer Ö, İlkin Z, Miral S (2008) Otistik çocukların ana babalarında frontal loba özgü nörobilişsel özellikler. *Türk Psikiyatri Derg*, 19:225-234.
- Belmonte MK, Gomot M, Baron-Cohen S (2010) Visual attention in autism families: “Unaffected” sibs share atypical frontal activation. *J Child Psychol Psychiatry*, 51:259–276.
- Ben-Yizhak N, Yirmiya N, Seidman I, Alon R, Lord C, Sigman M (2011) Pragmatic language and school related linguistic abilities in siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord*, 41:750–760.
- Best CS, Moffat VJ, Power MJ, Owens DG, Johnstone EC (2008) The boundaries of the cognitive phenotype of autism: theory of mind, central coherence and ambiguous figure perception in young people with autistic traits. *J Autism Dev Disord*, 38:840–847.
- Bishop DVM (1998) Development of the Children’s Communication Checklist (CCC): A method for assessing qualitative aspects of communicative impairment in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 39:879–891.
- Bishop DVM (2003) *The Children’s Communication Checklist version 2 (CCC-2)*. London, England, Psychological Corporation.
- Bishop DVM, Maybery M, Wong D, Maley A, Hallmayer J (2006) Characteristics of the broader phenotype in autism: a study of siblings using the Children’s Communication Checklist-2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B:117–122.
- Bishop DVM, Maybery M, Wong D, Maley A, Hill W, Hallmayer J (2004) Are phonological processing deficits part of the broad autism phenotype? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 128B:54–60.
- Bleuler E (1911) *Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien*. In: *Handbuch der Psychiatrie* (Ed G.Aschaffenburg): Spezieller Teil. 4. Abteilung. 1. Hälfte. Leipzig, Franz Deuticke.
- Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M et al. (1994) A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 35:877-900.

- Bolton P, Pickles A, Murphy M, Rutter M (1998) Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med*, 28: 385-395.
- Briskman J, Happé F, Frith U (2001) Exploring the cognitive phenotype of autism: weak "central coherence" in parents and siblings of children with autism: II. real-life skills and preferences. *J Child Psychol Psychiatry*, 42:309-316.
- Cassel TD, Messinger DS, Ibanez LV, Haltigan JD, Acosta SI, Buchman AC (2007) Early social and emotional communication in the infant siblings of children with autism spectrum disorders: an examination of the broad phenotype. *J Autism Dev Disord*, 37:122-132.
- Christensen L, Hutman T, Rozga A, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ et al. (2010) Play and developmental outcomes in infant siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord*, 40:946-957.
- Constantino JN (2002) The Social Responsiveness Scale. Los Angeles, CA, Western Psychological Services.
- Constantino JN, Lajonchere C, Lutz M, Gray T, Abbacchi A, McKenna K (2006) Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry*, 163:294-296.
- Constantino JN, Przybeck T, Friesen D, Todd RD (2000) Reciprocal social behavior in children without pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 21:2-11.
- Constantino JN, Todd RD (2003) Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 60:524-530.
- Constantino JN, Todd RD (2005) Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population. *Biol Psychiatry*, 57:655-660.
- Constantino JN, Majumdar P, Bottini A, Arvin M, Virkud Y, Simons P et al. (2010) Infant head growth in male siblings of children with and without autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*, 2:39-46.
- Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP et al. (2007) Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56:399-413.
- Dalton KM, Nacewicz BM, Alexander AL, Davidson RJ (2007) Gaze-fixation, brain activation, and amygdala volume in unaffected siblings of individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 61:512-520.
- Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M et al. (2008) Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*, 121:1357-1362.
- Dawson G, Estes A, Munson J, Schellenberg G, Bernier R, Abbott R (2007) Quantitative assessment of autism symptom-related traits in probands and parents: broader phenotype autism symptom scale. *J Autism Dev Disord*, 37:523-536.
- Dawson G, Webb SJ, Wijsman E, Schellenberg G, Estes A, Munson J et al. (2005) Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Dev Psychopathol*, 17:679-697.
- Demir N (2016) Dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu, öğrenme bozukluğu ve otistik spektrum bozukluğu tanımlı çocukların yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş sağlıklı kardeşlerinde sözel olmayan iletişim becerileri, empati düzeyleri, çevresel belirteçleri ile ilişkilerinin araştırılması: kontrollü bir araştırma (Uzmanlık tezi). Bolu, Abant İzzet Baysal Üniversitesi.
- Demir T, Doğançın B, Karacetin G (2009) Psychiatric disorder and symptoms in mothers of children with autistic disorder. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 15:191-196.
- Elder LM, Dawson G, Toth K, Fein D, Munson J (2008) Head circumference as an early predictor of autism symptoms in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 38:1104-1111.
- Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Holmboe K, Garwood H, Tucker L et al. (2009) Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry*, 65:31-38.
- Fidler DJ, Bailey JN, Smalley SL (2000) Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol*, 42:737-740.
- Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*, 18:297-321.
- Fombonne E, Bolton P, Prior J, Jordan H, Rutter M (1997) A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry*, 38:667-683.
- Gamiel I, Yirmiya N, Jaffe DH, Manor O, Sigman M (2009) Developmental trajectories in siblings of children with autism: cognition and language from 4 months to 7 years. *J Autism Dev Disord*, 39:1131-1144.
- Gerds J, Bernier R (2011) The broader autism phenotype and its implications on the etiology and treatment of autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*, 2011:545901.
- Goldberg WA, Jarvis, KL, Osann K, Lulhere TM, Straub C, Thomas E et al. (2005) Brief report: early social communication behaviors in the younger siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord*, 35:657-664.
- Happé F, Briskman J, Frith U (2001) Exploring the cognitive phenotype of autism: weak central coherence in parents and siblings of children with autism: I. Experimental tests. *J Child Psychol Psychiatry*, 42:299-307.
- Hoekstra RA, Bartels M, Cath DC, Boomsma DI (2008) Factor structure, reliability and criterion validity of the Autism-Spectrum

- Quotient (AQ): a study in Dutch population and patient groups. *J Autism Dev Disord*, 38:1555–1566.
- Hollander E, King A, Delaney K, Smith CJ, Silverman JM (2003) Obsessive-compulsive behaviors in parents of multiplex autism families. *Psychiatry Res*, 117:11–16.
- Holmboe K, Elsabbagh M, Volein A, Tucker LA, Baron-Cohen S, Bolton P et al. (2010) Frontal cortex functioning in the infant broader autism phenotype. *Infant Behav Dev*, 33:482–491.
- Hughes C, Leboyer M, Bouvard M (1997) Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med*, 27:209–220.
- Hurley RSE, Losh M, Parlier M, Reznick JS, Piven J (2007) The broad autism phenotype questionnaire. *J Autism Dev Disord*, 37:1679–1690.
- Hurst RM, Nelson-Gray RO, Mitchell JT, Kwapil TR (2007) The relationship of Asperger's characteristics and schizotypal personality traits in a non-clinical adult sample. *J Autism Dev Disord*, 37:1711–1720.
- Ingersoll B, Hopwood CJ, Wainer A, Brent Donnellan M (2011) A comparison of three self-report measures of the broader autism phenotype in a non-clinical sample. *J Autism Dev Disord*, 41:1646–1657.
- Ingersoll B, Meyer K, Becker MW (2011) Increased rates of depressed mood in mothers of children with ASD associated with the presence of the broader autism phenotype. *Autism Res*, 4:143–148.
- Jobe LE, White SW (2007) Loneliness, social relationships, and a broader autism phenotype in college students. *Pers Individ Dif*, 42:1479–1489.
- Kadak MT (2011) Otistik spektrum bozukluğu tanısı almış çocukların ebeveynlerinde kişilik özellikleri, emosyonel yüz ifadelerini tanıma ve geniş otizm fenotip ilişkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi.
- Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2:217–250.
- Kates WR, Burnette CP, Eliez S, Strunge LA, Kaplan D, Landa R et al. (2004) Neuroanatomic variation in monozygotic twin pairs discordant for the narrow phenotype for autism. *Am J Psychiatry*, 161:539–546.
- Köse S, Bora E, Erermiş S, Aydın C (2010) Otizm-Spektrum Anketi Türkçe formunun psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 11:253–260.
- Kunihira Y, Senju A, Dairoku H, Wakabayashi A, Hasegawa T (2006) "Autistic" traits in non-autistic Japanese populations: relationships with personality traits and cognitive ability. *J Autism Dev Disord*, 36:553–566.
- Landa R, Piven J, Wzorek MM, Gayle JO, Chase GA, Folstein SE (1992) Social language use in parents of autistic individuals. *Psychol Med* 22:245–254.
- Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I et al. (1996) A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry*, 37:785–801.
- Lindgren KA, Folstein SE, Tomblin JB, Tager-Flusberg H (2009) Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first-degree relatives. *Autism Res*, 2:22–38.
- Losh M, Adolphs R, Poe MD, Couture S, Penn D, Baranek GT et al. (2009) Neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype. *Arch Gen Psychiatry*, 66:518–526.
- Losh M, Adolphs R, Piven J (2011) The broad autism phenotype. In *Autism Spectrum Disorders* (Eds G Dawson, D Amaral, D Geschwind):457–476. Oxford, England, Oxford University Press.
- Mason O, Claridge, G, Jackson, M (1995) New scales for the assessment of schizotypy. *Pers Individ Dif*, 18:7–13.
- Merin N, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ (2007) Visual fixation patterns during reciprocal social interaction distinguish a subgroup of 6-month-old infants at-risk for autism from comparison infants. *J Autism Dev Disord*, 37:108–121.
- Micali N, Chakrabarti S, Fombonne E (2004) The broad autism phenotype: findings from an epidemiological survey. *Autism*, 8: 21–37.
- Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman RE (2000) Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet*, 95:339–350.
- Minton J, Campbell M, Green WH (1982) Cognitive assessment of siblings of autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 21:315–321.
- Murphy M, Bolton PF, Pickles A, Fombonne E, Piven J, Rutter M (2000) Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychol Med*, 30:1411–1424.
- Neumarker KJ (2003) Leo Kanner: his years in Berlin, 1906–24: the roots of autistic disorder. *Hist Psychiatry*, 14:205–218.
- Palmen SJ, Hulshoff Pol HE, Kemner C, Schnack HG, Sitskoorn MM, Appels MC et al. (2005) Brain anatomy in non-affected parents of autistic probands: a MRI study. *Psychol Med*; 35:1411–1420.
- Parr JR, Wittemeyer K, Le Couteur AS (2011) Commentary: The broader autism phenotype implications for research clinical practice. In *Autism Spectrum Disorders* (Eds D Amaral, D Geschwind, G Dawson):521–524. New York, Oxford University Press.
- Peterson E, Schmidt GL, Tregellas JR, Winterrowd E, Kopelioff L, Hepburn S et al. (2006) A voxel-based morphometry study of gray matter in parents of children with autism. *Neuroreport*; 17:1289–1292.

- Pilowsky T, Yirmiya N, Gross-Tsur V, Shalev RS (2007) Neuropsychological functioning of siblings of children with autism, siblings of children with developmental language delay, and siblings of children with mental retardation of unknown genetic etiology. *J Autism Dev Disord*, 37:537–552.
- Piven J, Wzorek M, Landa R, Lainhart J, Bolton P, Chase GA et al. (1994) Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychol Med*, 24:783–795.
- Piven J, Palmer P (1999) Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*; 156:557–563.
- Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S (1997a) Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*, 154:185–190.
- Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo S, Jacobi D, Childress D (1997b) Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *Am J Med Genet*, 74:398–411.
- Piven J (2001) The broad autism phenotype: a complementary strategy for molecular genetic studies of autism. *Am J Med Genet*, 105:34–35.
- Presmanes AG, Walden TA, Stone WL, Yoder PJ (2007) Effects of different attentional cues on responding to joint attention in younger siblings of children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 37:133–144.
- Rajendran G, Mitchell P (2007) Cognitive theories of autism. *Dev Rev*, 27:224–260.
- Rojas DC, Smith J, Benkers TL, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ (2004) Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*, 161:2038–2044.
- Ronald A, Happe F, Plomin R (2008) A twin study investigating the genetic and environmental aetiologies of parent, teacher and child ratings of autistic-like traits and their overlap. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17:473–483.
- 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:255–274.
- Roth I (2010) *The Autism Spectrum in the 21st Century: Exploring Psychology, Biology and Practice*. Philadelphia, PA, Jessica Kingsley Publishers.
- Ruser TF, Arin D, Dowd M, Putnam S, Winklosky B, Rosen-Sheidley B et al. (2007) Communicative competence in parents of children with autism and parents of children with specific language impairment. *J Autism Dev Disord*, 37:1323–1336.
- Rutter M (2000) Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol*, 28:3–14.
- Santangelo SL, Folstein SE (1995) Social deficits in the families of autistic probands. *Am J Hum Genet*, 57:89.
- Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N et al. (2010) Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*, 30:4419–4427.
- Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. (2002) The CAST (childhood Asperger syndrome test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school age children. *Autism*, 6:9–31.
- Seidman I, Yirmiya N, Milshtein S, Ebstein RP, Levi S (2012) The broad autism phenotype questionnaire: mothers versus fathers of children with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 42:837–846.
- Shaked M, Gamliel I, Yirmiya N (2006) Theory of mind abilities in young siblings of children with autism. *Autism*, 10:173–187.
- Skuse DH, Mandy WPL, Scourfield J (2005) Measuring autistic traits: heritability, reliability and validity of the social and communication disorders checklist. *Br J Psychiatry*, 187:568–572.
- Smalley S, McCracken J, Tanguay P (1995) Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet*, 60:19–26.
- Spencer MD, Holt RJ, Chura, LR, Suckling J, Calder AJ, Bullmore ET et al. (2011) A novel functional brain imaging endophenotype of autism: the neural response to facial expression of emotion. *Transl Psychiatry*, 1:e19.
- Stone WL, McMahon CR, Yoder PJ, Walden TA (2007) Early social-communicative and cognitive development of younger siblings of children with autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161:384–390.
- Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA (2011) Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev*, 21:360–389.
- Sugihara G, Tsuchiya KJ, Takei N (2008) Distinguishing broad autism phenotype from schizophrenia-spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 38:1998–1999.
- Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bartolucci G et al. (2000) The familial aggregation of the lesser variant in biological and non-biological relatives of PDD probands a family history study. *J Child Psychol Psychiatry*, 41,579–586.
- Toth K, Dawson G, Meltzoff AN, Greenson J, Fein D (2007) Early social, imitation, play, and language abilities of young non-autistic siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord*, 37:145–157.
- Tyrer P (1988) *Personality Assessment Schedule*. London, England, Butterworth.
- Van Engeland H, Buitelaar JK (2008) Autism spectrum disorders. In *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*, 5th edition (Eds M

- Rutter, DVM Bishop, DS Pine):759-781. Massachusetts, Blackwell Publishing.
- Virkud YV, Todd RD, Abbacchi A, Zhang Y, Constantino JN (2009) Familial aggregation of quantitative autistic traits in multiplex versus simplex autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genet*, 50B:328–334.
- Wainer AL, Block N, Donnellan MB, Ingersoll B (2013) The broader autism phenotype and friendships in non-clinical dyads. *J Autism Dev Disord*, 43:2418–2425.
- Wainer AL, Ingersoll BR, Hopwood CJ (2011) The structure and nature of the broader autism phenotype in a non-clinical sample. *J Psychopathol Behav Assess*, 33:1646–1657.
- Warren ZE, Foss-Feig JH, Malesa EE, Lee EB, Taylor JL, Newsom CR et al. (2012) Neurocognitive and behavioral outcomes of younger siblings of children with autism spectrum disorder at age five. *J Autism Dev Disord*, 42:409–418.
- Wheelwright S, Auyeung B, Allison C, Baron-Cohen S (2010) Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Mol Autism*, 1:1-10.
- Whitehouse AJO, Barry JG, Bishop DVM (2007) The broader language phenotype of autism: a comparison with specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry*, 48:822-830.
- Whitehouse AJO, Bishop DVM (2009) The Children's Communication Checklist-Adult Version (CC-A). London, England, Pearson.
- Whitehouse AJO, Coon H, Miller J, Salisbury B, Bishop DV (2010) Narrowing the broader autism phenotype: a study using the Communication Checklist-Adult Version (CC-A). *Autism*, 14:559-574.
- Wolff S (2004) The history of autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:201-208.
- Wolff S, Narayan S, Moyes B (1988) Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled study. *J Child Psychol Psychiatry*, 29:143-153.
- Woodbury-Smith MR, Robinson J, Wheelwright S, Baron-Cohen S. (2005) Screening adults for Asperger syndrome using the AQ: A preliminary study of its diagnostic validity in clinical practice. *J Autism Dev Disord*, 35:331-335.

---

**Önder Küçük**, Tokat Dr. Cevdet Aykan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Tokat; **Gözde Ulaş**, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir; **Ferhat Yaylacı**, Karaman Devlet Hastanesi, Karaman; **Süha Miral**, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Önder Küçük, Dr. Cevdet Aykan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Tokat, Turkey.  
E-mail: onderkucuk@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir. · No conflict of interest is declared related to this article.

**Geliş tarihi/Submission date:** 28 Mayıs/May 28, 2017 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 21 Ağustos/August 21, 2017

---