

Otizm Spektrum Bozukluğunda Fenotipik Değişkenliğin Kaynakları ve Tedavi Üzerindeki Etkileri

Sources of Phenotypical Variability in Autism Spectrum Disorder and Their Effects on Treatment

 Gökçe Koçak¹,  Dilara Özdemir¹,  Asya Afacan¹,  Buse Akıncı¹,
 Yasemin İmrek¹,  Ali Evren Tufan¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

ÖZ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) klinik ve etiyolojik olarak heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Heterojenliği ele almadan OSB'ye tek bir kategorik tanı olarak yaklaşmak, müdahalelerin etkilerini sınırlayabilir. 2020-2025 yılları arasındaki çalışmalar için PubMed veri tabanı kullanılarak ve "autism" AND "heterogeneity" (n= 3869) ve "autism spectrum disorder" AND "heterogeneity" (n= 2391) kullanılarak anlatsal, eleştirel bir inceleme yapılmıştır. Toplam 435 referans başlıklara göre, 167'si özetlere göre ve 89'u metinler gözden geçirilerek seçilmiştir. Son olarak, 59 çalışma gözden geçirilmiştir. DSM-5 kriterleri ve bunların değişimi, genetik, cinsiyet, çevresel/epigenetik risk faktörleri, komorbiditeler, gelişim, sendromik ve sendromik olmayan sunumlar, simpleks ve multipleks aileler ve otistik regresyon heterojenliğin ana kaynaklarıydı. DSM-5'teki "eksiklik" terimi, engellilik düzeyleri ile birlikte operasyonel hale getirilmelidir. OSB kadın örneklemeler arasında daha iyi karakterize edilmelidir. Genetik, çevresel ve epigenetik risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar, bunların etkileşimlerini modellemelidir. Koruyucu faktörler de değerlendirilmelidir. Komorbiditeler türlerine (psikiyatrik ve tıbbi) ve derecelerine (semptom ve sendrom) göre gruplandırılabilir ve semptomlardaki zamansal değişiklikler modellenenebilir. OSB vakaları genetik testlerle taranmalı ve dismorfoloji açısından değerlendirilmelidir. Simpleks/ multipleks ailelerin ve gerileyen OSB vakalarının uluslararası veri tabanları, örneklerin daha iyi karakterize edilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar sözcükler: Otizm spektrum bozukluğu, otizm, fenotip, genetik, gelişimsel gerileme, multipleks

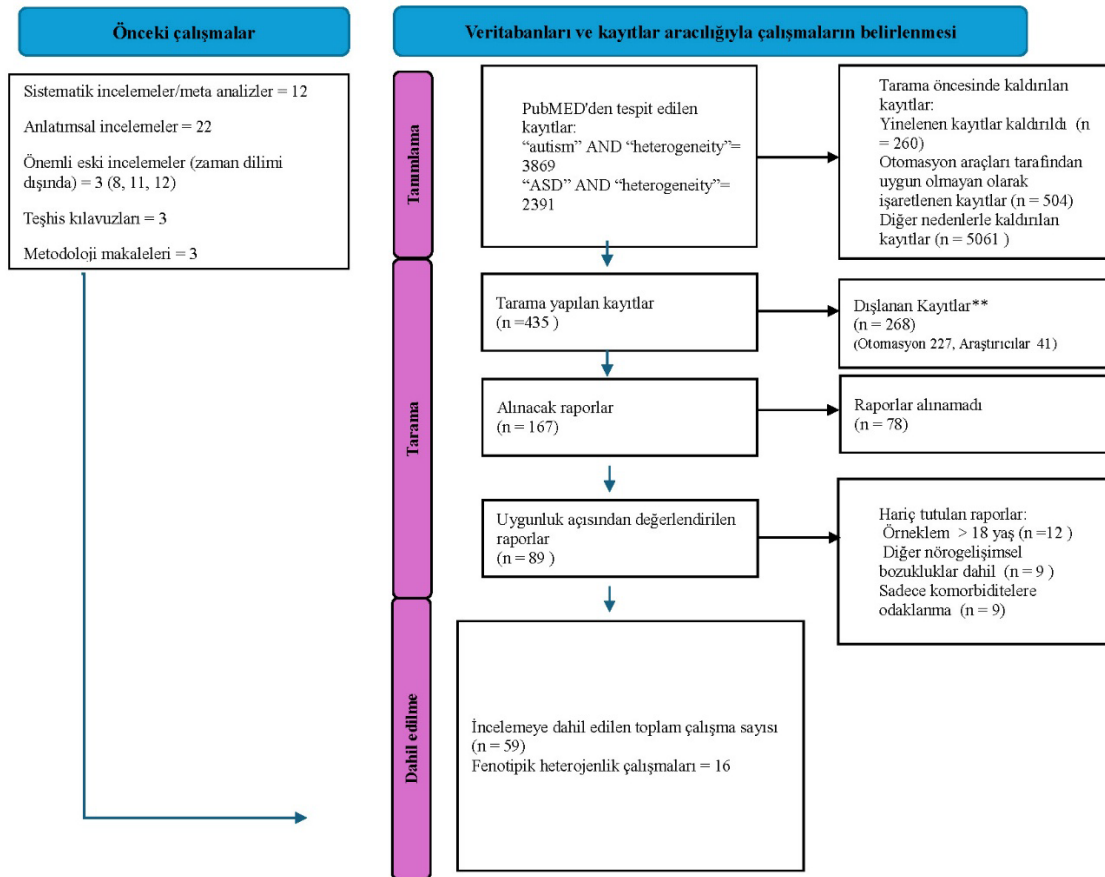
ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a clinically and etiologically heterogeneous neurodevelopmental disorder. Approaching ASD as a single categorical diagnosis without addressing heterogeneity may limit intervention efficacy. A narrative, critical review was conducted using the PubMed database for studies between 2020-2025 and using "autism" AND "heterogeneity" (n= 3869) and "ASD" AND "heterogeneity" (n= 2391). A total of 435 references were selected based on titles, 167 based on abstracts, and 89 based on text reviews. Finally, 59 studies were reviewed. The DSM-5 criteria and their evolution, genetics, gender, environmental/epigenetic risk factors, comorbidities, development, syndromic vs. non-syndromic presentations, simplex vs. multiplex families, and autistic regression were the main sources of heterogeneity in the studies. The "deficit" term in the DSM-5 should be operationalized in conjunction with disability levels. ASD should be better characterized in female samples. Studies on genetic, environmental, and epigenetic risk factors should model these interactions. Protective factors should also be evaluated in future studies. Comorbidities may be grouped according to type (psychiatric vs. medical) and degree (symptom vs. syndrome), and temporal changes in symptoms can be modelled. Incident ASD cases should be screened using genetic tests and evaluated for dysmorphology. International databases of simplex/multiplex families and regressive ASD cases may help better characterize samples.

Keywords: Autism spectrum disorder, autism, phenotype, genetics, developmental regression, multiplex

Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), iletişim/sosyal etkileşimde bozukluklar, kısıtlı ilgi alanları, tekrarlayan davranışlar, aynı şeylerin ısrarla tekrarlanması ve duyuşal düzenleme sorunları ile kendini gösteren, klinik ve etiyolojik olarak heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur (APA 2013, Lazar ve ark. 2024). OSB'nin etiyolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir ve genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir etkileşim olduğu şüphelenilmektedir (Genovese ve Butler 2023). Mevcut küresel prevalansın %0,7 olduğu ve erkek:kadın oranının 4,3 olduğu tahmin edilmektedir (Talentseva ve ark. 2023, Olusanya ve ark. 2023). Tanı sınıflandırma sistemlerinin (yani DSM) ardışık yinelemeleri, özellikle yüksek gelirli ülkelerde OSB prevalansındaki artışlarla ilişkilendirilmiştir (APA 2013, Genovese ve Butler 2023, Talentseva ve ark. 2023, Olusanya ve ark. 2023, Lazar ve ark. 2024). OSB ve ilişkili semptomlar ve komorbiditeler, insanların yaşamları boyunca kendilerini ve ailelerini etkilemeye devam etmekte, işlevsel bozukluğa yol açmakta, yüksek ölüm oranları ile ilişkili olabilmekte ve önemli bir ekonomik yük getirmektedir (Roy ve ark. 2023, Zhao ve ark. 2024). OSB'ye, heterojen gelişim öyküleri, etiyolojiler, zihinsel yetenekler, komorbiditeler ve semptom düzeyleri ele alınmadan tek bir kategorik tanı olarak yaklaşmak, müdahalelerin etkilerini sınırlayabilir (Mottron ve Bzdok 2020). Bu nedenle, bu anlatımsal, eleştirel inceleme, OSB'deki fenotipik değişkenliğin kaynaklarını ve bunların tedavi üzerindeki etkilerini ele almayı ve daha ileri araştırmalar için öneriler sunmayı amaçlamıştır (Sukhera 2022). Literatürün incelenmesi, DSM-5 kriterleri ve bunların evrimi, genetik, cinsiyet, çevresel/epigenetik risk faktörleri, komorbiditeler, gelişim, sendromik ve sendromik olmayan sunumlar, simpleks ve multipleks aileler ve otistik regresyonun fenotipik heterojenliğin ana kaynakları olduğunu göstermektedir (APA 2013, Mottron ve Bzdok 2020, Genovese ve Butler 2023, Lazar ve ark. 2024). OSB, risk ve koruyucu faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkabilen karmaşık bir bozukluktur, semptomların başlangıç zamanı değişebilir ve yüzlerce fenotipi kapsayabilir. Değerlendirme ve müdahaleler için çok boyutlu bir yaklaşım gereklidir. Bu çalışmada, otizmdeki fenotipik değişkenlerin kaynaklarını belirlemeyi amaçladık.



Şekil 1. PRISMA akış şeması

Bu amaçla PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) üzerinde, Ocak 2021 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında yayınlanan makaleler için "otizm" VE "heterojenlik" ile 'ASD' VE "heterojenlik" arama terimleri kullanılarak bir arama yapılmıştır. PRISMA bildirisine (Page ve ark. 2021) göre akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir.

OSB'de Çeşitli Kaynakların Fenotipik Değişkenlik Üzerindeki Etkileri

DSM-5 Kriterleri

Mevcut DSM-5 OSB kriterleri, sosyal iletişim ve etkileşimi anlama ve kullanma konusunda eksikliklerden (sosyal etkileşim için kullanılan üç sözsüz iletişim davranışının tümü, sosyal-duygusal karşılıklık ve bakım verenler dışındaki gelişim düzeyine uygun ilişkiler geliştirme ve sürdürme) ve sınırlı, tekrarlayan davranış/ilgi/faaliyet kalıplarından oluşur (aşağıdakilerden ikisi: stereotipik/tekrarlı konuşma/motor hareketler/nesnelerin kullanımı, rutinlere aşırı bağlılık/sözel veya sözel olmayan davranışların ritüelleşmiş kalıpları/değişime aşırı direnç, yoğunluğu veya odak noktası açısından anormal olan son derece sınırlı, sabit ilgi alanları ve duysal girdilere aşırı/yetersiz tepki verme/çevrenin duysal yönlerine olağandışı ilgi) genel gelişimsel gecikmelerle açıklanamaz (APA 2013). Bu yedi kriter ve zihinsel engellilik, dil gelişimindeki eksiklikler, bilinen tıbbi/genetik/çevresel etiyolojiler ve katatoni için belirleyicilerin dahil edilmesi ile çok çeşitli sunumlar mümkündür (APA 2013, Mottron ve Bzdok 2020). Özellikle, yedi kriter ve beş belirleyici ile en az 180 permütasyon mümkündür ve OSB için A ve B kriterleri altı kombinasyon gösterebilir (<https://stattrek.com/online-calculator/combinations-permutations>, 26.05.2024 tarihinde erişilmiştir).

OSB'nin önceki tanımları monotetik (tüm kriterlerin yerine getirilmesini gerektiriyordu) ve dil gelişimindeki ciddi eksikliklerin önemini vurgularken, DSM-III-R'den itibaren tanı kriterleri, belirleyicilerle birlikte politetik hale geldi (tüm kriterlerin yerine getirilmesi gerekmiyordu) ve erken dil sorunlarının önemini azalttı (DSM-III-R, Happe ve Frith 2020, Lombardo ve Mandelli 2022). DSM-IV, OSB için üç semptom alanı listelemektedir (sosyal etkileşimde niteliksel bozukluk, iletişimde niteliksel bozukluk ve sınırlı/tekrarlayan ve stereotipik davranış/ilgi/aktivite kalıpları), her biri dört kriterden oluşmaktadır (DSM-IV). Tanı için, her alandan en az bir kriter karşılanmalı ve toplamda en az altı kriter karşılanmalıdır. Bu gereklilik 924 kombinasyona izin vermiştir (<https://stattrek.com/online-calculator/combinations-permutations>, 26.05.2024 tarihinde erişilmiştir). DSM-5'te "eksiklik" için klinik kesme noktaları ve belirleyicilerin olmaması da fenotipik değişkenliğe katkıda bulunmaktadır (APA 2013, Lombardo ve Mandelli 2022). DSM-IV-TR'den DSM-5'e geçiş, çoğunlukla Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türü Belirtilmemiş (YGB-BTB) tanısı konulan grubu etkilemiştir ve bu tanıya sahip olanların çoğu, DSM-5'te tanımlanan Sosyal Pragmatik İletişim Bozukluğu (SPİB) olarak yeniden sınıflandırılmıştır (DSM-IV-TR, DSM-5, Blázquez Hinojosa ve ark. 2021). DSM-5'e göre SPİB tanısı konulan YGB-BTB'li çocukların oranı, çalışmalarda %1,0 ile %97,0 arasında büyük farklılıklar göstermiştir, ancak konservatif bir tahmin %25,0-30,0 olup, muhtemelen %10,0'dan azı her iki tanıyı da kaybetmiştir (Blázquez Hinojosa ve ark. 2021, DSM-5, Lombardo ve Mandelli 2022). Bu değişiklik, daha az şiddetli sosyal iletişim bozuklukları ve daha hafif seyirli olanları etkilemiş olabilir (DSM-5). Bu nedenle, OSB tanı kriterleri OSB'deki fenotipik değişkenliğe katkıda bulunabilir. Tanı kriterlerindeki ardışık değişiklikler, OSB'nin, popülasyon genelinde normal dağılım gösteren altta yatan nicel özelliklerin aşırı (ancak nadir olmayan) bir ucu olarak kabul edilmesi, yaşam boyu süren ve karmaşık doğası, tıbbi modelin (yani nöroçeşitlilik) öneminin azalması ve bozukluğun erkeklere yönelik tanımlarının giderek daha fazla kabul görmesi ile birlikte, değişkenliği daha da artırmıştır (APA 2013, Mottron ve Bzdok 2020, Lombardo ve Mandelli 2022, Dwyer 2022, Ochoa-Lubinoff ve ark. 2023).

Genetik Faktörler

İkiz ve aile çalışmaları, OSB'nin genetik olarak en belirgin nörogelişimsel bozukluklardan biri olduğunu ve kalıtım oranının 0,7-0,8 olduğunu ortaya koymuştur (Kereszturi 2023). OSB klinik tanısı olmayan aile üyeleri, subklinik özelliklere sahip "geniş otizm fenotipi" sergilemektedir (Happe ve Frith 2020, Kereszturi 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Daha sonra doğan kardeşlerde tekrarlama oranları %3,0-7,0 arasında değişebilir, ancak prospektif çalışmalarda daha yüksek oranlar da bildirilmiştir (Happe ve Frith 2020).

Monozigotik (MZ) ve dizigotik (DZ) ikizler için uyum oranları sırasıyla %98,0 ve %53,0 idi (Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Buna göre, OSB etiyolojisindeki varyansın %60,0-90,0'ı genetik olabilirken, paylaşılan ve paylaşılmayan ortamların açıkladığı varyans oranları sırasıyla %0,0-20,0 ve %10,0-30,0 arasında değişebilir (Kereszturi 2023).

Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ile ilişkili yaygın genetik varyantlar, genetik modellere göre olasılık oranları (OR) ve fenotipik değişkenlikteki rolleri

Gen	Protein	Allel	Model and OR	Fenotipik değişkenlikteki rolü
CNTNAP2	Kontaktin ilişkili Protein 2	rs2710102	HZ, 1.30 HeZ, 1.21 Dominant, 1.28 Allelik, 1.17	İlk kelime yaşı; A alleli sosyal işlev ve göz teması azalmasını içerir
		rs7794745	HeZ, 1,30 Dominant, 1.28	Dil süreci ve sosyal etkileşim alanlarını etkileyebilir
MTHFR	Metiltetrahidrofolat Redüktaz	C677T	HZ, 1.63 HeZ, 1.82 Dominant, 1.66 Recessive, 2.03 Allelik, 1.59	Han Çinli popülasyonda OSB riskini artırır; semptom şiddeti ve folat metabolizması ile ilişkilidir
		A1298C	Dominant, 1.19 Allelik, 1.17	OSB riskini artırır; folat metabolizması ile ilişkilidir
OXTR	Oksitosin Reseptörü	rs2254298	HZ, 1.49	Sosyal iletişim bozuklukları ve oksitosin düzeyleri ile ilişkili olabilir (Örneğin Asperger/Yüksek işlevli OSB)
GABRB3	Gama-aminobütirik asit tip A reseptör beta3 alt birimi	rs7180158, rs7165604, rs12593579	Allelik, -	Muhtemelen Asperger Sendromu / Yüksek işlevli otizm ile ilişkilidir
VDR	Vitamin D Reseptörü	rs731236	-, 1.30	OSB riskini artırır
		rs2228570	-, 1.30	Özellikle Han Çinlilerinde OSB riskini artırır; hiperaktivite ile ilişkili
		rs7975232	HZ, 0.67 Allelic, 0.72	G alleli OSB'ye karşı koruyucu olabilir

HZ: homozigot; HeZ: heterozigot; OR: Olasılık Oranı

OSB özellikleri için aileler arası değişkenlik ve aile içi benzerlik, fenotipik varyasyonlara katkıda bulunabilir (Taylor ve ark. 2023). OSB'li kişilerin %20,0-35,0'ında altta yatan genetik anormallikler tespit edilebilir (Motttron ve Bzdok 2020, Happe ve Frith 2020, Genovese ve Butler 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Yaygın varyantlar düşük riskle ilişkiliyken, daha nadir varyantlar daha yüksek riskle ilişkilidir (Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Nadir kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler) OSB'li kişilerde daha yüksek olabilir, ancak toplam vakaların sadece %1,0-5,0'ını oluşturabilirler (Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Bu CNV'ler genellikle sinaptik bağlantılar ve işlevlerle ilgili nöroligin veya nöraksin gen ailelerini etkiler (Happe ve Frith 2020, Genovese ve Butler 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). SHANK ailesi genleri (prolin bakımından zengin sinaps ile ilişkili proteini kodlayan SHANK 1/ 2/ 3), ADNP (aktiviteye bağlı nöroprotektör homeobox proteini kodlayan), CHD8 (kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 8 kodlayan), DYRK1A (çift spesifiklikli tirozin fosforilasyon düzenlenmiş kinaz 1A kodlayan), SCN2A (sodyum voltaj kapılı kanal alfa alt birimi 2 kodlayan) ve GRIN2B (glutamat iyonotropik reseptör NMDA tipi alt birim 2B, Taylor ve ark. 2023, Hudac ve ark. 2024) ile birlikte OSB'de değişkenliğin kaynakları olabilir. ADNP, CHD8, DYRK1A ve SCN2A varyasyonları olan OSB hastaları yüksek duyuşal duyarlılık gösterebilirken, GRIN2B varyasyonları olan hastalar daha düşük duyuşal kaçınma gösterebilir (Hudac ve ark. 2024). Genetik varyasyonlar, OSB'li çocukların bilişsel profillerini ve eksikliklerinin ciddiyetini de etkileyebilir. Buna göre, CHD8 varyasyonları olanlarda bilişsel ve adaptif sonuçlar oldukça değişken olabilir; bazıları minimal bozukluk gösterirken, diğerleri OSB'ye ek olarak zihinsel

yetersizlik (ZY) gösterebilir. OSB ve GRIN2B ve DYRK1A mutasyonları olan çocuklar neredeyse her zaman ZY'ye sahiptir. DYRK1A mutasyonları ayrıca mikrosefali, gecikmiş konuşma, motor sorunları ve dismorfik özelliklerle de ilişkili olabilir (Arnett ve ark. 2020).

OSB ile ilişkili yaygın genetik varyantlar arasında CNTNAP2 (Kontaktin İlişkili Protein 2), MTHFR (Metilenetetrahidrofolat Redüktaz), OXTR (Oksitosin Reseptörü) ve VDR (Vitamin D Reseptörü, Fang ve ark. 2023) bulunur. Çeşitli genetik modellere göre bu genlerin olasılık oranları (OR) ve OSB'deki fenotipik değişkenlikteki rolleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

İleri baba yaşı, de novo mutasyonların ve epigenetik değişikliklerin oranını artırarak çocuklarda OSB riskini artırabilir (Happe ve Frith 2020, Genovese ve Butler 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). De novo mutasyonlar, zihinsel yetersizlik ile OSB'nin komorbiditesini artırabilir (Genovese ve Butler 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Ek olarak, cinsiyet kalıtımla etkileşime girebilir, tekrarlamaya riski erkek probantlara kıyasla kadın probantlarda daha yüksektir ve kadın probantlar daha yüksek penetrasyonlu mutasyonlar sergiler (Dougherty ve ark. 2022, Sandin ve ark. 2024, Leow ve ark. 2024). Bu sonuçlar, OSB'li kadınların ASD'li erkeklerle aynı derecede bozukluk göstermek için daha yüksek kümülatif risklere ihtiyaç duydukları "kadın koruyucu etkisi"ni kısmen açıklayabilir (Dougherty ve ark. 2022, Godoy-Gimenez ve ark. 2024, Sandin ve ark. 2024, Leow ve ark. 2024). OSB fenotipini daha da karmaşık hale getiren bir gen, protein sentezinde değişken bir şekilde rol oynayabilir (yani "penetrans"), görünüşte farklı, çoklu sonuçlara yol açabilir (yani 'pleiotropi'), köken ebeveyne göre farklı etkilere sahip olabilir (yani "imprinting"), başka bir genin etkilerini baskılayabilir (yani "epistaz") veya artırabilir (yani, "katkısal etki") veya farklı bireylerde farklı semptomlara yol açabilir (yani, "değişken ifade") (Genovese ve Butler 2023, Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Son olarak, OSB riskini artıran genler aynı zamanda şizofreni, bipolar bozukluk, öğrenme güçlüğü ve epilepsi riskini de artırır, bu da aşağı akış etkilerinin karmaşıklığını gösterir (Peal ve ark. 2024). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, köken aile, genetik temel/ilişkili genetik sendromlar ve probant cinsiyeti, OSB için fenotipik değişkenliğin önemli kaynakları arasında sayılabilir.

Cinsiyet

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, OSB'nin kadınlar arasında önceden düşünülen daha yaygın olabileceğini ve semptomlardaki cinsiyet farklılıklarının, tanı kılavuzlarında listelenen erkeklere yönelik kriterlerle birlikte, tanının gecikmesine veya kaçırılmasına yol açabileceğini göstermektedir (Ochoa-Lubinoff ve ark. 2023, Cook ve ark. 2024). OSB'li kadınlar, sosyal iletişimin gerekliliğinin daha fazla farkında olabilir ve bunu yapmak için daha fazla motivasyona sahip olabilir. Sosyal sorunlarını en aza indirmek için başkalarını taklit edebilirler ("sosyal kamuflaj") ve yakın arkadaşları olabilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, kadınlarda OSB oranlarının sosyal kamuflajdan etkilenebileceğini ortaya koymuştur (Cruz ve ark. 2024). OSB'li kızlar sembolik oyun oynama kapasiteleri daha yüksek olabilir ve sınırlı ilgi alanları ünlü kişiler, televizyon dizileri ve evcil hayvanlara odaklanabilir, bu da akranları tarafından daha kabul edilebilir olabilir. İçselleştirme (ör. anksiyete ve depresyon) ve yeme bozuklukları oranları, OSB'li kızlarda erkeklere göre daha yüksek olabilir (Ochoa-Lubinoff ve ark. 2023, Cook ve ark. 2024). Tersine, dışsallaştırma ve davranış bozuklukları OSB'li erkeklerde daha yaygın olabilir.

Sosyal kamuflaj, bilişsel olarak yorucu, stresi artırıcı ve tükenmişliğe yol açabilir. Bu durum, yoğun sosyal ilişkiler ve iletişim döneminin ardından OSB'li kadınlarda yorgunluk, öfke, sosyal geri çekilme, semptomlarda artış, unutkanlık, yürütme işlevlerinde sorunlar, motivasyon azalması, kişisel bakımda sorunlar ve gastrointestinal sorunlar olarak ortaya çıkabilir (Zhuang ve ark. 2023). Bu sonuçlar, cinsiyetin OSB'de fenotipik değişkenliğin önemli bir kaynağı olduğunu ve kadınlarda OSB fenotipini ayırt etmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çevresel/Epigenetik Risk Faktörleri

OSB için çevresel risk faktörleri konusunda mevcut konsensüs, ebeveynlerin (özellikle babanın) yaşının yüksek olması ve erken doğum konusunda en güçlüdür (Torres ve ark. 2023, Botelho ve ark. 2024). Hava kirliliği, bağışıklıkla ilgili faktörler, annenin doğum öncesi beslenme durumu, pestisitler, ardışık doğumlar arasındaki aralık, hamilelik ve doğum komplikasyonları, annenin hamilelik sırasında antiepileptik ilaç

kullanımı, annenin metabolik bozuklukları (ör. obezite, diyabet ve hipertansiyon) ve annenin beslenme durumu (ör. vitaminler gibi besin takviyeleri) OSB için potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir; ancak veriler sınırlıdır ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Botelho ve ark. 2024). Birkaç çalışma, doğum öncesi ve doğum sonrası antibiyotik maruziyetinin çocuklarda OSB için bir risk faktörü olabileceğini gösterirken, bazı antibiyotiklerin OSB'li çocuklarda sosyal beceri gelişimi ve sinirlilik ve hiperaktivite alt ölçeklerinde iyileşme üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Njotto ve ark. 2023). Çevrede bulunan kimyasallar için, hamilelik sırasında annenin seçici serotonin geri alım inhibitörleri/beta blokerleri kullanımı ve ağır metal zehirlenmesi verileri tartışmalıdır (Mathew ve ark. 2022, Torres ve ark. 2023, Botelho ve ark. 2024, Netto ve ark. 2024, Suprunowicz ve ark. 2024). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, aşırı ekran kullanımının gelişimsel riskler oluşturabileceğini, ancak ekran süresinin OSB için bir risk faktörü olmadığını ortaya koymuştur (Ophir ve ark. 2023). Tablo 2, OSB için çevresel/epigenetik risk faktörleri ve bunların fenotipik değişkenliğe katkısı üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 2. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ile ilişkili çevresel/epigenetik risk faktörleri, kanıtların gücü ve fenotipik değişkenlikteki rolleri			
Faktör	İlişki	Kanıt Düzeyi	Fenotipik Değişkenlikte Rolü
İleri baba yaşı	(+) risk	Kuvvetli	Özellikle kız çocuklarında ve yüksek işlevli OSB'de etkili olabilir
Prenatal valproat maruziyet	(+) risk	Kuvvetli	(+) ZY, motor gecikme, (+) RRB, dismorfik özellikler
Doğum komplikasyonları (travma, iskemik/hypoksi)	(+) risk	Kuvvetli	(+) ZY, daha fazla dil/motor bozukluk, artmış komorbiditeler (özellikle epilepsi ve DEHB)
Anne obezitesi	(+) risk	Orta	Artmış ZY komorbiditesi, (+) yürütücü işlev bozuklukları
Anne diyabeti (gebelik dahil)	(+) risk	Orta	
Prematürite/düşük doğum ağırlığı	(+) risk	Orta	(+) Duyusal problemler, hiperaktivite, motor koordinasyon sorunları
Sezaryen doğum	(+) risk	Zayıf	(+) ZY, daha fazla dil/motor bozukluk, artmış komorbiditeler (özellikle epilepsi ve DEHB)
Gebelikte kanama	(+) risk	Zayıf	(+) ZY, daha fazla dil/motor bozukluk, artmış komorbiditeler (özellikle epilepsi ve DEHB)
İntrauterin enfeksiyonlar / anne immün yanıtı	(+) risk	Zayıf	Artmış ZY komorbiditesi, sosyal-iletişim sorunları, regresif OSB
Hava kirliliği	(+) risk	Önemsiz/ Belirsiz	Olası cinsiyete özgü etkiler, dil gecikmesi
Göçmenlik durumu	(+) risk	Önemsiz/ Belirsiz	Hafif vakaların eksik tanısı, daha fazla adaptif işlev bozukluğu ve dil güçlüğü, (+) davranışsal/ duygusal düzensizlik (muhtemelen travmaya bağlı)

(+): artış; DEHB: dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu; RRB: tekrarlayıcı motor davranış / sınırlı ilgi)

Literatürdeki çalışmalara göre, OSB için çevresel risk faktörleri de fenotipik değişkenliğe katkıda bulunabilir, ancak bu faktörlerin OSB'ye özgü olmadığı, etkilerinin genetik etkilerden açıkça ayırtılamayacağı, epigenetik faktörler aracılığıyla gelişimi etkilediği ve bu çalışmaların sonuçlarının karıştırıcı değişkenlerden etkilenebileceği vurgulanmalıdır (Mathew ve ark. 2022, Ophir ve ark. 2023, Torres ve ark. 2023, Botelho ve ark. 2024, Netto ve ark. 2024, Suprunowicz ve ark. 2024). Son olarak, risk faktörlerinin tek başına etki etmediği ve fenotipi belirlemede koruyucu faktörlerle etkileşime girdiği unutulmamalıdır (Pugsley ve ark. 2022).

Komorbiditeler

Komorbidite, çocukluk çağı nörogelişimsel/psikiyatrik bozukluklarda istisna değil kuraldır ve OSB de bir istisna değildir (Micai ve ark. 2023, Bougeard ve ark. 2024). OSB'de en yaygın nörogelişimsel/psikiyatrik komorbiditeler arasında gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB, %87,0), dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB, %37,0), anksiyete bozukluğu (%35,0), beslenme/yeme bozukluğu (%32,0) ve yıkıcı

davranış bozukluğu (%28,0) yer almaktadır. OSB'li hastaların üçte birinde zihinsel yetersizlik mevcuttur. Eşik altı düzeylerde, semptom oranları daha da yüksek olabilir; örneğin, OSB'li gençlerin neredeyse dörtte üçü uyku sorunları yaşayabilir. Tıbbi/nörolojik komorbiditeler arasında en yüksek oranlar eliminasyon (29,0 %), gastrointestinal bozukluklar (21,0 %) ve epilepsi (16,0 %) için bildirilmiştir. Nörogelişimsel/psikiyatrik komorbiditelerle benzer şekilde, eşik altı somatik semptomların oranları da yüksektir (Micai ve ark. 2023, Bougeard ve ark. 2024). Ayrıca, cinsiyet ve yaş komorbid bozuklukların oranlarını etkilemektedir; DEHB ve dışsallaştırma bozuklukları erkeklerde, içselleştirme/yeme bozuklukları ve epilepsi kadınlarda daha yaygındır ve anksiyete ve DEHB oranları ergenliğe kadar artmaktadır (Micai ve ark. 2023, Bougeard ve ark. 2024).

OSB ve psikiyatrik/nörogelişimsel komorbiditeler, özellikle sinaptik işlev, bağışıklık sinyalleşmesi ve transkripsiyonel düzenlemede rol oynayan genler açısından genetik etiyolojiyi paylaşabilir (Micai ve ark. 2023). Komorbiditelerin ve bunların genetik etiyolojilerinin fenotipik değişkenlik üzerindeki etkileri Tablo 3'te gösterilmektedir. Buna göre, eşlik eden tıbbi ve nörogelişimsel/psikiyatrik bozukluklar OSB'deki fenotipik değişkenliğe katkıda bulunabilir. Bu değişkenlik, OSB'li hasta popülasyonunu homojen alt gruplara ayırarak ele alınabilir. Bu gruplar, eşlik eden bozukluğun türüne (fiziksel mi, nörogelişimsel/psikiyatrik mi) ve derecesine (sendrom mu, semptomlar mı) ve fonksiyonel duruma göre ayrılabilir. Bu gruplardan biri, OSB ve zihinsel yetersizliği olan (zeka katsayısı < 50), minimal veya hiç dil becerisi olmayan ve günlük yaşam aktivitelerinde 24 saat gözetim ve yardıma ihtiyaç duyan bireyleri ifade eden "derin otizm" olabilir (Wachtel ve ark. 2023).

Tablo 3. Otizm spektrum bozukluğu ve psikiyatrik/nörogelişimsel komorbiditeler arasında ortak genetik risk faktörleri ve bunların fenotipik değişkenlikteki rolleri

Genetik Temel	Tür	Fenotip
Nadir, de novo mutasyon, yüksek penetrans	Kromozomal, 15q11-q13 duplikasyon	OSB + Epilepsi / ZY
	Kromozomal, 16p11.2 delesyon/duplikasyon	OSB + obezite / makrosefali
	Tek gen, FMR1 (FraX Sendromu - FXS)	OSB'nin en sık kalıtsal nedeni (%2,0-5,0) + DEHB / anksiyete + aşırı uyarılabilirlik
	Tek gen, TSC1/TSC2 (Tüberöz Skleroz Kompleksi)	OSB + epilepsi
	PTEN	OSB + makrosefali + artmış kanser riski
	SHANK3 (Phelan-McDermid Sendromu)	OSB + ağır ZY+ dil gecikmesi
	CHD8	OSB + makrosefali + gastrointestinal problemler
	SCN2A	OSB + ağır epilepsi + motor gecikme + ZY
	GRIN2B	OSB + konuşma gecikmesi + epilepsi + DEHB
	CACNA1C	OSB + duygu durum dengesizliği / şizofreni
Yaygın varyantlar	ANK3	OSB + dürtüsellik
	Sinaptik genlerde SNP'ler, NRXN1, NLGN3/4X	OSB + şizofreni
	Sinaptik genlerde SNP'ler, CNTNAP2	OSB + DEHB + epilepsi
Kopya Sayısı Varyasyonları	Bağışıklık/glia ile ilişkili genler, MET	OSB + gastrointestinal problemler
	Del 22q11.2 (Di George Sendromu)	OSB + psikotik bozukluk / ZY
	Del / Dup 1q21.1	OSB + şizofreni / mikrosefali

dup: duplikasyon del: delesyon ZY: zihinsel yetersizlik DEHB: dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu FXS: Frajil X Sendromu TSC: Tüberöz Skleroz Kompleksi SNPs: tek nükleotid polimorfizmleri OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu FMR1: Frajil X Mental Gerilik 1 TSC1: Tüberöz Skleroz Kompleksi 1 TSC2: Tüberöz Skleroz Kompleksi 2 PTEN: Fosfataz ve TENSin homolog SHANK3: SH3 ve çoklu ankyrin tekrar alanları içeren protein 3 CHD8: Kromodomain Helikaz DNA Bağlayıcı Protein 8 SCN2A: Sodyum Voltaj Kapılı Kanal Alfa Alt Birimi 2 GRIN2B: Glutamat İyonotropik Reseptör NMDA Tipi Alt Birim 2B CACNA1C: Kalsiyum Voltaj Kapılı Kanal Alfa1 C ANK3: Ankyrin 3 SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi NRXN1: Nöresin 1 NLGN3: Nöroligin 3 NLGN4X: X-bağılantılı Nöroligin 4 CNTNAP2: Kontaklin ilişkili Protein 2 MET: Mezenkimal-Epitelial Geçiş Faktörü

Sendromik ve Sendromik Olmayan Otizm

Bazı genetik sendromlarda OSB oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Klinefelter, Down, Dup15q, DiGeorge, Williams-Beuren, CHARGE, Cornelia de Lange, Tuberous Sclerosis, Rett, Fragile X, Neurofibromatosis ve Noonan sendromları arasında bir örnek olarak, OSB oranları %6,0 ile %80,0 arasında değişebilir (Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Ancak, ASD'li kişilerde bu sendromlar daha nadirdir (yani, üçte birinden az)(Godoy-Gimenez ve ark. 2024). Angelman, Joubert, Smith-Lemli-Opitz ve Timothy sendromları, OSB ile ilişkili genetik bozuklukların nadir örnekleridir. OSB ile en güçlü ilişkiler, hastaların yarısından fazlasına OSB tanısı konulan Rett ve Cohen sendromlarında bildirilmiştir (Happe ve Frith 2020, Godoy-Gimenez ve ark. 2024).

"Sendromik otizm", belirli genlerin silinmesi veya çoğaltılmasıyla ilişkili klinik olarak tanımlanmış genetik sendromlarla ilişkili OSB'yi ifade eder (Genovese ve Butler 2023, Taylor ve ark. 2023, Genovese ve Butler 2024, Lazar ve ark. 2024). Bu bağlamda, OSB fenotipi nörogelişimsel gecikmeler bağlamında gözlemlenir. Tüm OSB vakalarının yaklaşık onda biri sendromik olabilir ve genellikle konjenital malformasyonlar veya dismorfik özelliklerle ilişkilidir. "İdiyopatik" ("birincil", "sendromik olmayan") OSB'de erkekler daha fazla görülse de, sendromik OSB'de cinsiyet oranı daha dengelidir (Genovese ve Butler 2024). Bu ayrım, OSB'deki fenotipik değişkenliğe de katkıda bulunabilir. OSB'de sendromik ve sendromik olmayan ayrımının karşılıklı, yeterli derecede zihinsel engel ve davranış sorunları olan herhangi bir nörogelişimsel durumun OSB kriterlerini karşılayabileceğini ve yeni genetik keşiflerin sendromik olmayan grubu azaltırken tanımlanmış sendromların sayısını artıracaklarını savunmaktadır. Ayrıca, sendromik ve sendromik olmayan OSB'nin genetik ve patofizyolojik temelleri örtüşmeyebilir, bu da heterojen örneklemelere yol açabilir (Taylor et al. 2023, Genovese ve Butler 2024). Bu heterojenliğin etkilerini azaltmak için, OSB vakalarının genetik değerlendirmeleri rutin olarak yapılmalı ve sonuçlar DSM-5 belirleyicilerine göre kaydedilmelidir. Genetik paneller için kaynaklar laboratuvarlar arasında farklılık gösterebileceğinden ve düşük-orta gelirli ülkelerdeki (DOGÜ) merkezlerde sınırlı olabileceğinden, dismorfolojik özellikler DSM-5 belirleyicileriyle birlikte kaydedilebilir (örneğin Otizm Dismorfoloji Ölçeği veya benzer ölçekler kullanılarak)(Shapira ve ark. 2019). Face2Gene (<https://www.face2gene.com/>) gibi akıllı telefon uygulamaları, klinisyenlere bu çabalarında yardımcı olabilir.

OSB'li Çocuk Sayısı

OSB ile ilgili çoğu çalışma, sadece bir çocuğa OSB tanısı konulan simpleks aileler üzerinde yapılmıştır. Ancak, birden fazla çocuğa OSB tanısı konulan çoklu aileler olarak adlandırılan başka bir grup da bulunmaktadır (Anbar ve ark. 2023). Simplex ve multiplex durumunun OSB'li çocukların fenotipi üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları çelişkilidir; bazıları hiçbir fark olmadığını bildirirken, diğerleri multiplex çocuklarda daha iyi ifade dili ve bilişsel yetenekler ile daha hafif OSB semptomları olduğunu bildirmektedir (Anbar ve ark. 2023, Cohenour ve ark. 2023). Ayrıca, ASD'nin genetik yapısı aileler arasında farklılık gösterebilir. Buna göre, kalıtsal tek nükleotid varyasyonları (SNV'ler) ve CNV'ler simpleks aileler arasında yaygın olabilirken, çoklu ailelerde hem kalıtsal hem de de novo CNV'lerin oranları daha yüksek olabilir (More ve ark. 2023). OSB 'nin genetik ve nörobiyolojik temelleri üzerine gelecekteki çalışmalar, simpleks ve çoklu ailelerden oluşan homojen gruplar oluşturarak bu ayrımı ele alabilir. Simplex ve multiplex ailelerin uluslararası veritabanları (Simons Simplex Collection'a benzer; <https://www.sfari.org/resource/simons-simplex-collection/>) bu konuda yardımcı olabilir.

Gelişim ve Yaş

OSB semptomları zaman içinde sabit kalmak yerine, şiddeti değişir ve önemli bir kısmında zamanla hafifler. Bu değişiklik, araştırmalara göre farklılık gösterir; bazı gruplarda semptomlar zaman içinde sabit kalır (Waizbard- et al. 2023, Hong et al. 2023). Değişiklikler hem bireyler arasında hem de bireyler içinde ve semptom alanları arasında gözlemlenir. Bildirildiği gibi, en yaygın örüntü semptomların azalması ve ardından sabit kalmasıdır, ancak OSB'li hastaların az bir kısmında semptomlar yaşla birlikte artar. Aynı zamansal eğilimleri gösteren gruplar için bile, değişimin hızı farklılık gösterebilir. Semptomların azalması daha genç yaşlarda daha hızlı olabilir ve zamanla bireylerde yavaşlayabilir veya sabit kalabilir. Zamansal

eğilimler, sosyal iletişim semptomları ve kısıtlayıcı/tekrarlayan davranışlar için de farklılık gösterebilir (Waizbard-Barov ve ark. 2023, Hong ve ark. 2023). Kısıtlayıcı/tekrarlayan davranışlar (RRB) özellikle erken çocukluk döneminde belirgindir ve yaşla birlikte daha az belirgin hale gelir. Yüksek işlevli OSB'li çocuklar RRB'de daha hızlı bir azalma gösterirken, bu azalma komorbid DEHB'li çocuklarda gecikebilir. Buna karşılık, sosyal iletişim semptomları orta çocukluk döneminden itibaren ortaya çıkar (Waizbard-Barov ve ark. 2023).

İlginç bir şekilde, bazı çalışmalar OSB semptomlarının daha geç ortaya çıktığı bir gruba işaret etmektedir, ancak bu gruba ilişkin veriler sınırlıdır (Riglin ve ark. 2021). Bu grup, OSB'li çocukların yaklaşık %6,5'ini oluşturabilir ve erken çocukluk döneminde minimal/eşik altı OSB semptomları, artan taleplerin tetiklediği ergenlik döneminde belirgin sosyal iletişim sorunları, daha yüksek bazal IQ, daha az belirgin, erken RRB'ler ve daha sonra kademeli olarak ortaya çıkan bilişsel katılık, artan "sosyal kamuflaj" kullanımı, yüksek anksiyete/depresyon ve DEHB (özellikle dikkatsiz tip) oranları ve kadınların baskınlığı ile karakterize edilebilir (Riglin ve ark. 2021). Sonuç olarak, yaş, OSB'deki fenotipik değişkenliğe önemli bir katkıda bulunan faktör gibi görünmektedir ve bu değişkenlik, bireyler arası ve birey içi ve alanlar arası değişkenliği ayrılabilir (Riglin et al. 2021, Waizbard-Barov et al. 2023, Hong et al. 2023). OSB semptomlarındaki gelişimsel değişkenlik üzerine gelecekteki çalışmalar, bu sorunu ele almak için daha karmaşık metodolojiler (örneğin, hızlandırılmış uzunlamasına tasarımlar) kullanılabilir (Geurts ve ark. 2021).

Regresyon (Gelişimsel Gerileme)

OSB'li çocukların neredeyse üçte biri, 18-24 ay (ortalama=19,8 ay) arasında gelişimsel regresyon ve daha önce edinilen becerilerin kaybı ile karakterize edilen "regresif otizm"e sahip olabilir (Furley ve ark. 2023). Kaybın çoğu sosyal ve dil alanlarında görülürken, daha geç yaşlarda regresyon görülen izole vakalar da bildirilmiştir. OSB ve gelişimsel gerileme olan çocuklar daha düşük bilişsel yeteneklere, zihinsel yetersizlik komorbiditesinde artışa, OSB semptom düzeylerinde yükselmeye, alıcı/ ifade edici dil sonuçlarında düşüşe ve daha fazla uyku sorununa sahiptir (Furley ve ark. 2023, Hu ve ark. 2022). Ayrıca epilepsi oranları da daha yüksektir (Tonekaboni ve ark. 2025). Genetik çalışmalar da gerileme gösteren OSB'li çocukların gerileme göstermeyen OSB'li çocuklardan farklı olabileceğini göstermektedir (Bolognesi ve ark. 2023). Bir yıllık davranış eğitiminin ardından, gerileme göstermeyen gruptaki OSB'li çocukların semptom ölçeği puanları, gerileme gösteren gruptakilerden daha belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu bulgular, gerileyen fenotiplerin OSB'li çocukların rehabilitasyonunu önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir (Hu ve ark. 2024). Buna göre, gerileme OSB'de fenotipik değişkenliğin bir başka kaynağı olarak listelenebilir ve fenotipik değişkenliğe katkısı Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Otizm spektrum bozukluklarında fenotipik değişkenliğe katkıda bulunan gerileyen otizmin ortak özellikleri	
Özellik	Tanım
Semptom başlangıcı	12/18-24 ay sonrası, önceki kazanılmış becerilerin (dil, sosyal etkileşim vb.) kaybı
Seyir	Regresyona kadar normal veya normal benzeri gelişim, ardından ani veya kademeli kayıp
Prevalans	Tüm OSB vakalarının yaklaşık %20-30'u
Dil ve Sosyal Beceriler	Regresyon sonrası daha şiddetli dil bozukluğu; konuşma olma olasılığı düşük
Bilişsel İşlevsellik	Regresyon sonrası daha yüksek ZY oranı; takiben gelişimde plato
Tekrarlayıcı Davranışlar	Regresyon sonrası daha şiddetli tekrarlayıcı/ritüelleşmiş davranışlar
Biyolojik/Genetik Etken	Nöbetlerle güçlü ilişki; TSC ve mitokondriyal bozukluklarda daha sık; SNAP25 allelleriyle ilişkilendirilebilir
Nöroenflamasyon	Artmış bağışıklık düzensizliği
Prognoz	Gerileme göstermeyen OSB'ye kıyasla daha kötü

ZY: zeka yetersizliği; TSC: Tüberöz Skleroz Kompleksi OSB: Otizm spektrum bozukluğu SNAP-25 : Sinaptosomal İlişkili Protein 25

Bu anlatımsal inceleme sonucunda OSB hastalarında fenotipik değişkenliğin dokuz değişkenlik kaynağı belirlenmiştir. Değişkenlik kaynakları ve bunların tedavi üzerindeki etkileri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Otizm Spektrum Bozukluğunda fenotipik değişkenliğin kaynakları, bunların tedavi üzerindeki etkileri ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Kaynak	Fenotipe etkisi	Tedaviye etkisi	Gelecekteki araştırmalar için öneriler
DSM-5 kriterleri	Erkeklerle yönelik önyargılı kriterler, kadınlarda gecikmiş/kaçırılmış tanı, “eksiklik” için klinik eşik değerlerinin olmaması, değişken klinik tablolara yol açan kombinasyonlar/ permutasyonlar	Heterojen örneklemelerin müdahale çalışmalarını etkilemesi, cinsiyetin müdahale çalışmaları üzerindeki etkisi ele alınmamıştır.	İşlevsel düzeyler ve komorbiditelere göre gruplandırılmış daha homojen örnekler, sonuçların geçerliliğini artırabilir (örneğin, “derin otizm”). Kadın örnekler arasında kriterlerin geçerliliği, farklı yaşlarda ve gelişim aşamalarında test edilmelidir. Çalışmalar, hem kategorik tanı gruplarını hem de özelliklerin nicel değerlendirmelerini kullanmalıdır.
Genetik Faktörler	Köken aile, genetik temel (CNV'ler, SNV'ler, mutasyonlar/duplikasyonlar/delesyonlar), ilişkili sendromlar, heterojenliğe yol açan çevresel/epigenetik ve genetik faktörlerin etkileşimi	Heterojen örneklemelerin müdahale çalışmalarını önyargılı hale getirmesi, çevresel/epigenetik ve genetik faktörlerin etkilerinin karışması, aile içi benzerlikler ve aile arası değişkenliklerin sonuçları etkileyebilmesi, sendromik ve sendromik olmayan OSB'nin patofizyolojide farklılık gösterebilmesi	Ailevi özellik kümelenmeleri ele alınabilir, genetik faktörler cinsiyet dikkate alınarak değerlendirilebilir, genetik çalışmalar hem OSB'nin kategorik tanısını hem de özelliklerin nicel değerlendirmelerini değerlendirebilir, Genetik sendromlarda OSB'nin sunumları hem kategorik hem de nicel olarak tanımlanmalıdır.
Cinsiyet	Erkeklerle yönelik ayrımcı kriterler, kadınlarda gecikmiş/kaçırılmış tanı,	Girişimsel çalışmaların sonuçları kadın örnekleri için geçerli olmayabilir.	Kadın örnekleri üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. OSB kriterlerinin geçerliliği ve niceliksel özellikler kadınlar arasında değerlendirilmelidir. İçselleştirme/yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları olan kadınlar arasında OSB özellikleri üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.
Çevresel/epigenetik faktörler	Çevresel/epigenetik faktörler heterojenliği artırabilir.	Girişimsel çalışmaların sonuçları çevresel/epigenetik faktörlerden etkilenebilir.	Sözde çevresel/epigenetik faktörlerin etkileri, diğer nörogelişimsel bozukluklar (örneğin, DEHB, ÖB, ZY) arasında test edilmelidir. Preklinik çalışmalar, sözde çevresel risk faktörlerinin epigenetik/genetik sonuçlarını ayırt etmelidir. Cinsiyet ve gelişim zamanlamasının moderatör etkileri test edilmelidir.
Komorbiditeler	Eşlik eden tıbbi ve nörogelişimsel/psikiyatrik bozukluklar ile semptomlar heterojenliği artırmaktadır.	Girişimsel çalışmaların sonuçları, eşlik eden tıbbi ve nörogelişimsel/psikiyatrik bozuklukların yanı sıra semptomlardan da etkilenebilir.	Homojen alt gruplar, komorbidite ve işlevselliğin türüne (fiziksel ve nörogelişimsel/psikiyatrik) ve derecesine (sendrom ve semptom) göre oluşturulabilir.

Tablo 5. Otizm Spektrum Bozukluğunda fenotipik değişkenliğin kaynakları, bunların tedavi üzerindeki etkileri ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Kaynak	Fenotipe etkisi	Tedaviye etkisi	Gelecekteki araştırmalar için öneriler
Sendromik ve sendromik olmayan OSB	Bilinen genetik sendromlarla ilişkili OSB (yani "sendromik") sendromik olmayan OSB'den farklılık gösterebilir ve heterojenliği artırabilir.	Girişimsel çalışmaların sonuçları, sendromik/sendromik olmayan OSB ayrımı tarafından etkilenebilir.	Olay vakalarının genetik değerlendirmeleri rutin olarak yapılmalıdır, dismorfolojik özellikler DSM-5 belirleyicileriyle birlikte kaydedilebilir, dismorfolojiyi değerlendirmek için akıllı telefon uygulamaları kullanılabilir,
OSB'li çocuk sayısı	"Tek çocuklu aileler" (OSB'li tek çocuğu olan aileler) "çok çocuklu aileler"den (OSB'li birden fazla çocuğu olan aileler) farklılık gösterebilir ve bu da heterojenliği artırabilir.	Girişimsel çalışmaların sonuçları, basit/çoklu OSB ayrımı tarafından etkilenebilir.	Homojen simpleks ve multipleks aile grupları çalışmalara dahil edilebilir, simpleks/multipleks ailelerin uluslararası veritabanları oluşturulabilir.
Gelişim ve yaş	OSB semptomları zamanla değişir, bu değişim hem kişiler arasında hem de semptom alanları arasında değişkenlik gösterir ve heterojenliği artırır.	Girişimsel çalışmaların sonuçları, katılımcıların yaşından etkilenebilir.	Çalışmalar, zamansal değişkenliği değerlendirmek üzere tasarlanmalıdır (örneğin, hızlandırılmış uzunlamasına tasarımlar, prospektif kohortlar, zaman serileri vb.). Hafif semptomları/risk faktörleri olan çocuklar, "geç ortaya çıkan OSB"yi ayırt etmek için zaman içinde takip edilebilir.
Gelişimsel gerileme	Regresif OSB, fenotipik ve genetik olarak farklı olabilir ve heterojenliği artırır.	Geriye dönük OSB'si olan kişilerde girişimsel çalışmaların sonuçları farklılık gösterebilir.	Regresif OSB'li homojen örnekler çalışmalarda değerlendirilebilir.

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı - Beşinci Baskı, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, CNV'ler: Kopya Sayısı Varyasyonları, SNV'ler: Tek Nükleotid Varyasyonları, DEHB: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, ÖB: Öğrenme Bozukluğu, ZY: Zihinsel Engellilik

Tartışma

Bu anlatımsal, eleştirel inceleme, OSB 'deki fenotipik değişkenliğin kaynaklarını ve bunların tedavi üzerindeki etkilerini ele almayı ve önerilerde bulunmayı amaçlamıştır. PubMed veritabanında, ve "autism" AND "heterogeneity" ve "ASD" AND "heterogeneity" anahtar kelimeleri kullanılarak Ocak 2021-Mayıs 2024 tarihleri arasında yayınlanan makaleler incelenmiştir. DSM-5 kriterleri, genetik, cinsiyet, çevresel/epigenetik risk faktörleri, komorbiditeler, gelişim, sendromik ve sendromik olmayan sunumlar, simpleks ve multipleks aileler ve otistik regresyon, fenotipik değişkenliğin ana kaynakları olarak tespit edilmiştir.

DSM'nin ardışık yinelemeleri, OSB'nin daha geniş, politetik bir tanımına yol açmış ve örneklerin heterojenliğini artırmıştır. Muhtemelen, DSM-IV'ün semptom üçlüsü, daha fazla sayıda olası semptom kombinasyonuna izin vermiş ve DSM-5, kombinasyon olasılıklarının sayısını azaltma konusunda doğru yönde ilerlemiştir. Ancak, daha fazla iyileştirme için alan bulunmaktadır. İlk olarak, sosyal-duygusal karşılıklık, sözel olmayan iletişimsel davranışlar ve sosyal ilişki becerileri kriterlerindeki "eksiklik" belirsizliği azaltmak için işlevselleştirilebilir. Bu işlevselleştirme, örneğin, sözel olmayan iletişim standart testinde normdan üç standart sapma altında puanlama ile tanımlanabilir. Benzer şekilde, duygusal duyarlılık kriteri, duygusal duyarlılık testindeki nicel performansı yansıtacak şekilde revize edilebilir. "Klinik olarak önemli bozukluk" Çocuklar için Küresel Değerlendirme Ölçeği (CGAS) veya bunun modifikasyonları ile operasyonel hale

getirilebilir (Wagner ve ark. 2007). DSM-5'te OSB'nin şiddet düzeylerine ilişkin örnekleri gösteren tablo yararlı olmakla birlikte, daha fazla davranış örneği (veya daha da iyisi, tablonun ölçek biçimine yeniden düzenlenmesi) klinisyenlerin işlevselliği daha iyi anlamasına ve raporlamasına yardımcı olabilir. Ayrıca, DSM-5 kriterlerinin geçerliliği kadın OSB örneklerinde test edilmelidir.

OSB, nörogelişimsel bozukluklar arasında en güçlü genetik temellere sahip olanlardan biridir; ancak, ilişkili genlerin, polimorfizmlerin ve genetik sendromların çokluğu örnek değişkenliğini artırmaktadır. OSB fenotipinin genetik kaynakları üzerine gelecekteki çalışmalar, aile içi benzerlik/aile arası değişkenlik ve cinsiyetin moderatör etkilerini de test edebilir. İkincisi, OSB fenotipi için de önemli olabilir ve ilişkili komorbiditeleri değiştirebilir. Gelecekteki çalışmalar, kadın örneklemelerde OSB kriterlerinin geçerliliğini ve içselleştirme, yeme ve B kümesi kişilik bozuklukları olan kadınlarda OSB semptomlarını değerlendirmelidir (Pires ve ark. 2023). Sosyal kamuflaj, otistik tükenmişlik ve bunların sayısız semptomları daha iyi karakterize edilmelidir. O

SB için çevresel/epigenetik risk faktörlerinin en güçlü kanıtı, ileri baba yaşı ve erken doğumdur ve tüm bu faktörler fenotipik değişkenliğe katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Ancak, bu faktörler üzerine mevcut çalışmalar, genetik faktörlerin önyargısı ve karıştırıcı etkisinden etkilenmiş gibi görünmektedir. Çevresel risk faktörleri üzerine gelecekteki çalışmalar, koruyucu faktörlerle etkileşimlerini de değerlendirmeli ve OSB fenotipine yol açan olası epigenetik/genetik araçları üzerinde odaklanmalıdır. OSB ye sıklıkla eşlik eden komorbid nörogelişimsel/psikiyatrik ve fiziksel bozukluklar ile eşik altı semptomlar, heterojen örneklemelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Komorbiditeler, alt grupların homojenliğini artırmak için türüne ve derecesine göre ayrılabilir. Sendromik ve sendromik olmayan OSB, fenotip ve patofizyoloji açısından farklılık gösterebilir. OSB vakalarının dikkatli ve rutin genetik taraması ve dismorfoloji değerlendirmeleri, klinisyenlerin daha homojen gruplar oluşturmalarına yardımcı olabilir. Simplex ve multiplex OSB, fenotipleri ve patofizyolojileri açısından farklılık gösterir. Her iki OSB grubunun veritabanları, çeşitli ülkelerden çok sayıda merkez tarafından oluşturulabilir, bu da örneklem boyutlarını artırarak bu grupların daha iyi karakterize edilmesini sağlar. OSB semptomları da yaş ve gelişimle birlikte değişiyor gibi görünmektedir, bu da zamansal değişkenliği modellemek için bir çalışma tasarımı gerektirmektedir. Son olarak, regresif OSB grubu daha fazla araştırılmalı ve diğer nörogelişimsel bozukluklardan kaynaklanan regresif sendromlarla (örneğin, Down Sendromu Regresif Bozukluğu) ilişkileri tanımlanmalıdır (Santoro et al. 2022). Gelecekteki çalışmalar, OSB örneklerini daha iyi karakterize etmek ve bağlılık/bağlanma, sosyal iletişim, algı/benlik ve algı/başkaları alanlarını ve sosyal endofenotipleri değerlendirmek için sosyal bozukluklar için Araştırma Alanı Kriterleri (RDoC) kullanabilir (Tiede ve ark. 2021, Mundy ve ark. 2023).

Bu anlatı ve eleştirel incelemenin sonuçları, bu sınırlamalar çerçevesinde değerlendirilmelidir. İlk olarak, incelemenin geniş kapsamı, potansiyel araştırma alanlarını belirlemek için anlatı metodolojisini gerektirmiştir ve araştırmamız için tek bir veri tabanına ve dar bir zaman dilimine bağlı kaldık. Bu nedenle, bu çalışmada listelenen değişkenlik kaynaklarının etki büyüklüklerini değerlendirmek için, birden fazla veri tabanına ve daha uzun zaman dilimlerine odaklanan sistematik incelemeler ve meta-analizler yapılmalıdır. İkincisi, metodolojimiz nedeniyle çoğunlukla diğer incelemelere ve meta analizlere dayandık. Epidemiyolojik ve klinik çalışmaların daha sistematik incelemeleri ve meta analizleri, OSB değişkenliğinin kaynakları hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Üçüncüsü, sonuçlarımız İngilizce yayınlanan çalışmalarla sınırlı olabilir ve diğer dillerdeki çalışmalar için geçerli olmayabilir. Dördüncüsü, OSB fenotipi ile ilgili gri literatürü, konferans bildirilerini veya özetleri değerlendirmedik. Beşincisi, incelediğimiz çalışmaların metodolojik titizliğini değerlendirmedik ve önyargı veya karıştırıcı faktörler, incelediğimiz çalışmaların çevresel ve epigenetik risk faktörlerini etkilemiş olabilir.

Sonuç

Sınırlılıkları ne olursa olsun, bu anlatımsal eleştirel incelemede, DSM-5 kriterleri, genetik faktörler, cinsiyet, çevresel ve epigenetik faktörler, komorbidite, sendromik ve sendromik olmayan durumlar ile simpleks ve multipleks durumlar, gelişim/yaş ve regresif ASD'nin fenotipik değişkenliğin ana kaynakları olduğunu tespit ettik ve çalışma örnekleri arasındaki heterojenliği azaltmak için önerilerde bulunduk. Gelecekteki sistematik incelemeler, OSB hastalarında fenotipik değişkenliğin araçları ve moderatörlerini ele almalıdır.

Kaynaklar

- APA (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition-Revised (DSM-III-R). Washington DC, American Psychiatric Association.
- APA (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC, American Psychiatric Association.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Arnett AB, Beighley JS, Kurtz-Nelson EC, Hoekzema K, Wang T, Bernier RA et al. (2020) Developmental predictors of cognitive and adaptive outcomes in genetic subtypes of autism spectrum disorder. *Autism Res*, 13:1659-1669.
- Blázquez Hinojosa A, Lázaro García L, Puig Navarro O, Varela Bondelle E, Calvo Escalona R (2021) Sensitivity and specificity of dsm-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder in a child and adolescent sample. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 14:202-211.
- Botelho RM, Silva ALM, Borbely AU (2024) The autism spectrum disorder and its possible origins in pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*, 21:244.
- Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J (2024) Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 22:212-228.
- Cook J, Hull L, Mandy W (2024) Improving diagnostic procedures in autism for girls and women: a narrative review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 20:505-514.
- Cruz S, Zubizarreta SC, Costa AD, Araújo R, Martinho J, Tubio-Funqueirinho M et al. (2024) Is there a bias towards males in the diagnosis of autism? a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-023-09630-2. [In Press]
- Dougherty JD, Marrus N, Maloney SE, Yip B, Sandin S, Turner TN et al. (2022) Can the "female protective effect" liability threshold model explain sex differences in autism spectrum disorder? *Neuron*, 110:3243-3262.
- Dwyer P (2022) The neurodiversity approach(es): what are they and what do they mean for researchers? *Hum Dev*, 66:73-92.
- Fang Y, Cui Y, Yin Z, Hou M, Guo P, Wang H et al. (2023) Comprehensive systematic review and meta-analysis of the association between common genetic variants and autism spectrum disorder. *Gene*, 887:147723.
- Genovese A, Butler MG (2023) The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations. *Genes (Basel)*, 14:677.
- Godoy-Giménez M, García-Pérez Á, Cañadas F, Estévez AF, Sayans-Jiménez P (2024) The Broad Autism Phenotype-International Test (BAP-IT): A two-domain-based test for the assessment of the broad autism phenotype. *Autism*, 28(9), 2362-2380.
- Happé F, Frith U (2020) Annual research review: looking back to look forward – changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*, 61:218-232.
- Hudac CM, Friedman NR, Ward VR, Estreicher RE, Dorsey GC, Bernier RA et al. (2024) Characterizing sensory phenotypes of subgroups with a known genetic etiology pertaining to diagnoses of autism spectrum disorder and intellectual disability. *J Autism Dev Disord*, 54:2386-2401.
- Kereszturi É (2023) diversity and classification of genetic variations in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci*, 24:16768.
- Lazar SM, Challman TD, Myers SM (2024) Etiologic evaluation of children with autism spectrum disorder. *Pediatr Clin North Am*, 71:179-197.
- Leow KQ, Tonta MA, Lu J, Coleman HA, Parkington HC (2024) Towards understanding sex differences in autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1833:148877.
- Lombardo MV, Mandelli V (2022) Rethinking our concepts and assumptions about autism. *Front Psychiatry*, 13:903489.
- Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti LSR et al. (2022) Role of serotonergic antidepressants in the development of autism spectrum disorders: A systematic review. *Cureus*, 14:e28505.
- Micai M, Fatta LM, Gila L, Caruso A, Salvitti T, Fulceri F et al. (2023) Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 155:105436.
- Mottron L, Bzdok D (2020) Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Mol Psychiatry*, 25:3178-3185.
- Netto BB, da Silva EP, de Aguiar da Costa M, de Rezende VL, Bolan SJ, Ceretta LB et al. (2024) Critical period of exposure to mercury and the diagnostic of autism spectrum disorder: A systematic review. *J Neurochem.*, 168(9), 2092-2104.
- Njotto LL, Simin J, Fornes R, Odsbu I, Mussche I, Callens S et al. (2023) maternal and early-life exposure to antibiotics and the risk of autism and attention-deficit hyperactivity disorder in childhood: a swedish population-based cohort study. *Drug Saf*, 46:467-478.
- Ochoa-Lubinoff C, Makol BA, Dillon EF (2023) Autism in women. *Neurol Clin*, 41:381-397.
- Olusanya BO, Smythe T, Ogbo FA, Nair MKC, Scher M, Davis AC (2023) Global prevalence of developmental disabilities in children and adolescents: A systematic umbrella review. *Front Public Health*, 11:1122009.
- Ophir Y, Rosenberg H, Tikochinski R, Dalyot S, Lipshits-Braziler Y (2023) screen time and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 6:e2346775.

- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n71.
- Peall KJ, Owen MJ, Hall J (2024) Rare genetic brain disorders with overlapping neurological and psychiatric phenotypes. *Nat Rev Neurol*, 20:7-21.
- Pugsley K, Scherer SW, Bellgrove MA, Hawi Z (2022) Environmental exposures associated with elevated risk for autism spectrum disorder may augment the burden of deleterious de novo mutations among probands. *Mol Psychiatry*, 27:710-730.
- Roy M, Strate P (2023) autism spectrum disorders in adulthood-symptoms, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 120:87-93.
- Sandin S, Yip BHK, Yin W, Weiss LA, Dougherty JD, Fass S et al. (2024) examining sex differences in autism heritability. *JAMA Psychiatry*, 81(7), 673-680.
- Suprunowicz M, Tomaszek N, Urbaniak A, Zackiewicz K, Modzelewski S, Waszkiewicz N (2024) Between dysbiosis, maternal immune activation and autism: is there a common pathway? *Nutrients*, 16:549.
- Sukhera J (2022) Narrative reviews: flexible, rigorous, and practical. *J Grad Med Educ*, 14:414-417.
- Talantseva OI, Romanova RS, Shurdova EM, Dolgorukova TA, Sologub PS, Titova OS et al. (2023) The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Front Psychiatry*, 14:1071181.
- Taylor CM, Finucane BM, Moreno-De-Luca A, Walsh LK, Martin CL, Ledbetter DH (2023) Phenotypic shift in copy number variants: Evidence in 16p11.2 duplication syndrome. *Genet Med*, 25:151-154.
- Torres G, Mourad M, Iqbal S, Moses-Fynn E, Pandita A, Siddhartha SS et al. (2023) Conceptualizing epigenetics and the environmental landscape of autism spectrum disorders. *Genes (Basel)*, 14:1734.
- Wachtel LE, Escher J, Halladay A, Lutz A, Satriale GM, Westover A et al. (2024) Profound autism: An imperative diagnosis. *Pediatr Clin North Am*, 71:301-313.
- Zhao Y, Lu F, Wang X, Luo Y, Zhang R, He P et al. (2024) The economic burden of autism spectrum disorder with and without intellectual disability in China: A nationwide cost-of-illness study. *Asian J Psychiatr*, 92:103877.
- Zhuang S, Tan DW, Reddrop S, Dean L, Maybery M, Magiati I (2023) Psychosocial factors associated with camouflaging in autistic people and its relationship with mental health and well-being: A mixed methods systematic review. *Clin Psychol Rev*, 105:102335.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Etik Onay: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethical Approval: This review study does not require ethical clearance.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study..