

OTİSTİK BOZUKLUK ETYOLOJİSİ: GENETİK ETKENLER

Berna Pehlivantürk*, Betül Bakkaloğlu**, Fatih Ünal***

ÖZET

Amaç: Bu yazıda otizm etyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen genetik etkenler ile ilgili son dönem çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Otizm ve genetik anahtar sözcüklerini içeren bir Medline ve Türk Tıp Dizini taraması yapılmıştır. **Bulgular:** Otizmin genetik kökeni olan hastalıklarla birlikte görülme sıklığı, monozygot ikizlerdeki yüksek konkordans ve hastalığın kardeşlerde ortaya çıkma riskinin fazlalığı; hastalığın etyolojisindeki kalıtsal etkenlerin önemini ortaya koymuştur. Heterojen bir etyolojiye sahip olduğu düşünülen otizmin çok sayıda birbiri ile etkileşen gen nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Genom taramaları da çok sayıda geni içeren karmaşık bir kalıtım varsayımını desteklemektedir. Son zamanlarda, çalışmalar 15. (15q11-q13), 7. (7q) ve 2. (2q) kromozomlardaki patolojilere odaklanmıştır. **Tartışma:** Otizmdeki etyolojik etkenlerin daha iyi tanımlanması, etyolojik etkenlere dayalı daha işlevsel tanı sistemlerinin oluşmasına, hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Otizm, etyoloji, genetik, aday genler

SUMMARY: THE ETIOLOGY OF AUTISM: GENETIC FACTORS

Objective: In this article, it was aimed to review the recent literature on genetic risk factors, which believed to play an important role in the etiology of autism. **Method:** A Medline and Turkish Medical Index search was conducted using the key words autism and genetic. **Results:** The importance of genetic factors was confirmed by frequent association of this disorder with hereditary diseases, by high concordance of the disorder in monozygotic twins and also by higher risk for the siblings of autistic patients. Autism is considered to be etiologically heterogeneous and is thought to be the result of multiple, interacting genes. Genome screens also supported a complex pattern of genetic transmission involving multiple genes. Recently, research is focused in abnormalities on chromosome 15 (15q11-13), 7 (7q) and 2 (2q). **Discussion:** The identification of etiological factors in autism may contribute significantly to the development of more functional classification systems based on etiology and to the prevention and treatment of the disorder.

Key words: Autism, etiology, genetic, candidate genes

GİRİŞ

Leo Kanner 1943 yılında otizmi ilk tanımladığında, otizmin yapısal bir sorun sonucu ortaya çıktığını ileri sürmesine karşın çevresel etkenlerin de etyolojide rol oynayabileceğini belirtmiştir. Uzun yıllar araştırmacılar tarafından çocuklarının duygusal gereksinimlerine tepkisiz kalan, soğuk ve uzak anne babaların otizm etyolojisinde rol oynadığı görüşü kabul edilmiş; otistik çocukların anne babalarında otizm oranının çok nadir olması ve kardeşlerde otizm görülme oranının otozomal resesif bozukluklara göre düşük olması nedeniyle genetik etyoloji göz ardı edilmiştir. Otistik bireylerin duygusal ilişkilere girmeleri ve çocuk sahibi olmaları nadir olduğu için, toplumdaki otizm oranı ile karşılaştırıldığında dikey geçişin az gözlenmesi ve 1960'lı yıl-

larda sitogenetik çalışmaların bugüne oranla yeterince gelişmemiş olması nedeni ile otizme ilişkin tanımlanabilir bir kromozom anomalisinin saptanamaması etyolojide genetik etkenlerin öneminin anlaşılmasını geciktirmiştir (Rutter 2000).

Son 30 yılda yapılan araştırmalar, otistik bozukluğun, nörobiyolojik etkenlerin ön planda olduğu nörogelişimsel bir bozukluk olarak görülmesine yol açmıştır. Otizm etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan son dönem araştırmalarda pre-peri-postnatal sorunlar, nörokimyasal ve immunolojik değişkenleri de içeren birçok etken incelenmiştir. Ancak çevresel, nöroanatomik ve biyokimyasal etkenlerin etyolojideki rolü ile ilgili yeterli kanıt bulunamaması, genetik çalışmaların sayısında artışa neden olmuştur (Lamb ve ark. 2002).

Bu yazıda otizm etyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen genetik etkenler ile ilgili son dönem çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla konuyla ilgili Medline ve Türk

*Yrd. Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Araş. Gör. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Tıp Dizini taranmıştır. Yazıda, önce otizm ve organik bozukluklar arasındaki ilişki, daha sonra ikiz, aile çalışmaları ve olası gen odaklarını bulmaya yönelik son dönem araştırmalar ele alınacak, son bölümde de bu bulgular yorumlanacaktır.

OTİZM VE ORGANİK BOZUKLUKLAR ARASINDAKİ BİRLİKTELİK

Otizmin birçok organik bozukluk ile birlikte görülmesi, otistik bireylerin %20'sinde epilepsinin klinik tabloya eşlik etmesi, bu çocukların %75'inde zeka geriliğinin bulunması ve otizme eşlik eden organik bozukluk oranının zeka geriliğinin şiddeti ile doğru orantılı olarak artması; otistik bozukluğun etyolojisinde nörobiyolojik etkenlerin rol oynadığı görüşünü güçlendirmiştir. Gillberg ve Coleman (1996), organik bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkmış olan otizm olgularının, tüm otizm çalışmalarındaki olguların %24.4'ünü kapsadığını bildirmişlerdir.

Otizmin sık birlikte görüldüğü organik bozukluklar arasında hem frajil X, tuberoskleroz, nörofibromatozis, fenilketonüri gibi "genetik kökenli", hem de enfeksiyöz hastalıklar (ör: konjenital rubella, akut ensefalopati, sitomegalovirüs) gibi "genetik kökenli olmayan" hastalıklar yer almaktadır (Trottier 1999). Bu bozukluklar içinde ilk olarak dikkat çeken hastalığın konjenital rubella enfeksiyonu olmasına karşın, yakın dönemde otizm ile tuberoskleroz arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu görülmüştür (Smalley 1998). Gillberg ve arkadaşlarının (1994) tuberosklerozlu hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların %61'i otistik bozukluk ölçütlerini karşılamış, otistik belirti yaygınlığının da %86'ya ulaştığı gözlenmiştir. Otizm tanısı alan çocuklar arasında tuberoskleroz görülme oranı ise %5 olarak bildirilmiştir. Otizm ve frajil X birlikteliğine ilişkin ilk çalışmalarda %12 gibi yüksek oranlar bildirilirken (Fisch ve ark. 1986) orijinal hücre kültürü yöntemlerini kullanan sonraki çalışmalar, otizmde frajil X'in düşünüldüğü kadar sık olmadığını, bu oranın %1-3 civarında seyrettiğini göstermiştir (Fombonne ve ark. 1997, Gurling ve ark. 1997, Sadock ve Sadock 2003).

Otizmin genetik bozukluklar ile birliktelik göstermesi, iki ayrı bozukluğa yol açan iki ayrı genin yakından bağlantılı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Otizm ile birlikte olan genetik bozuklukların çeşitliliği bu bozukluğun birçok bölgeyle (multiloci) bağlantılı kalıtım gösterebileceğini, frajil X'in otizm ile olan birlikteliği ise otizme neden olan genetik yatkınlığın kısmen X'e bağlı bir kalıtım ile olabileceği görüşünü ortaya koymuştur (Trottier 1999).

Öte yandan, otizmin genetik olmayan bozukluklar ile de birliktelik göstermesi nedeniyle, 'organik bozukluklara eşlik eden beyin anormalliklerinin otizmin altında yatan nedenlerden biri olduğu' varsayımı öne sürülmüştür. Böylece otistik belirtilerin klinik görünümünün ve şiddetinin özgül olarak etkilenmiş olan beyin bölgeleri ile ilişkisi gündeme gelmiştir. Bir enfeksiyon ya da aşı öyküsüne eşlik eden otistik belirtiler de bazı çalışmalarda bildirilmiştir (Korvatska ve ark. 2002). Bu bulgu ise, otizm ve diğer tıbbi durumların birlikteliğinde inflamatuvar ve immünolojik cevapların olası önemini vurgulamıştır.

Organik bozukluklar ile otizm arasındaki ilişkinin gösterilmesi; hem otizm şüphesi olan çocukların tanısız değerlendirilmesinde organik bozukluklar ve kromozomal anomaliler için sistematik bir taramanın önemini vurgulamış, hem de otizmin etyolojik olarak heterojen bir hastalık olarak kabul edilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir (Rutter 2000).

GENETİK ÇALIŞMALAR

Otizmdeki genetik etkenlerle ilgili ilk kanıtlar ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. Ayrıca otizme neden olduğu düşünülen genlerin araştırılması, kromozom üzerindeki hastalığı taşıdığı düşünülen bölgeler olarak tanımlanan 'aday bölge ve genlerin' ortaya konması üzerinde de çalışılmaktadır.

İKİZ ÇALIŞMALARI

Otizmdeki ilk ikiz çalışması Folstein ve Rutter (1977) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada has-

ta sayısının az (n=21) olmasına karşın konkordansda belirgin dizigot-monozigot farkı bulunması, genetik etkenlerin otizm etyolojisindeki rolü konusunda önemli bir fikir vermiştir. Bu çalışmada konkordans monozigot ikizlerde %36 bulunurken dizigot ikizlerle otizm tanısı açısından konkordans bulunmamıştır. Bu veriler bilişsel ve sosyal güçlükleri içeren geniş bir yelpazede değerlendirildiğinde; monozigot ikizlerdeki konkordansın %82'ye, dizigot ikizlerdeki konkordansın da %10'a çıktığı saptanmıştır.

Folstein ve Rutter'ın (1977) yaptıkları ikiz çalışmasından sonra yapılan diğer ikiz çalışmalarının tümünde monozigot ikizlerde konkordans oranları daha yüksek bulunmuş ve otizm yatkınlığının altında güçlü genetik etkiler olduğu ile ilgili görüş doğrulanmıştır (Ritvo ve ark. 1985, Steffenburg ve ark. 1989, Bailey ve ark. 1995). Bu araştırmalar içinde Bailey ve arkadaşlarının (1995) yaptığı çalışma güçlü araştırma deseni nedeni ile dikkat çekmektedir. Bu çalışmada İngiltere'deki tüm klinikler ve özel okullar ile bağlantılı kuruluş, başvuran tüm ikizler değerlendirilmiştir. Ayrıca sistematik yapılandırılmış tanı yöntemleri kullanılmış, organik bozukluklar ve kromozomal anomaliler için sistematik tarama yapılmış ve zigosite testi için kan grupları incelenmiştir. ICD-10 tanı ölçütlerine göre bu çalışmada konkordans monozigot ikizlerde %60, dizigot ikizlerde %0 olarak bulunmuş; bilişsel ve sosyal ilişki güçlüklerini içerecek genişlikte bir yelpazede değerlendirildiğinde, bu oran monozigot ikizlerde %92, dizigot ikizlerde %10 düzeyine ulaşmıştır (Bailey ve ark. 1995). 788 ikiz ile son zamanlarda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada da otizme özgü sosyal güçlüklerin toplumda sık görüldüğü, bu belirtilerde kalıtsal etkenlerin önemli rolü olduğu ve kalıtsal geçiş açısından cinsiyetler arası fark olmadığı gösterilmiştir (Constantino ve Todd 2003).

İkiz çalışmalarının otizm etyolojisinde genetik etkinin varlığını göstermelerine karşın, genetik geçişin mekanizması ile ilgili yeterli bilgi içermeleri nedeniyle daha farklı çalışma desenleri geliştirilmiştir.

AİLE ÇALIŞMALARI

Genetik soruşturmanın ikinci kolunu oluşturan aile çalışmalarında otistik bireylerin kardeş, anne baba ve birinci derece akrabalarında otizmin görülme oranlarını belirlemek, geniş fenotipi tanımlamak, geçiş şekillerini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Bolton ve arkadaşlarının (1994) 99 otistik hastanın ailelerini 36 Down sendromlu hastanın ailesi ile karşılaştırdıkları bir çalışmada; otistik hastaların kardeşlerinde otizm oranı %3, yaygın gelişimsel bozukluk oranı %6 bulunurken, Down sendromlu hastaların kardeşlerinde otizm ya da yaygın gelişimsel bozukluk saptanmamıştır. Otizm fenotipi, ikiz çalışmalarında olduğu gibi daha hafif bilişsel ve sosyal güçlükleri ve tekrarlayıcı stereotipik ilgileri kapsayacak şekilde genişletildiğinde; iki grup arasındaki fark daha da belirginleşmiştir.

Aile çalışmalarında otistik bireylerin anne babalarında soğuk, katı, duyarlı ya da kaygılı kişilik özelliklerinin, konuşma ve pragmatik dil sorunlarının, zayıf planlama becerileri ve dikkat değişkenliği ile kendini gösteren yürütücü işlev sorunlarının önemli oranda olduğu görülmüştür (Piven ve ark. 1994, Hughes ve ark. 1997). Bu çocukların birinci derece akrabalarında da otizm ya da otizm benzeri bozuklukların, sosyal ve iletişim güçlüklerinin, affektif bozuklukların, konuşma ile bağlantılı bilişsel sorunların ve stereotipik davranışların görülme oranı yüksek bulunmuştur (Bolton ve ark. 1994, Piven ve ark. 1997, Pickles ve ark. 2000). Ülkemizde otistik çocukların anne babaları ve kardeşlerindeki ruhsal belirtilerin araştırıldığı iki çalışmada annelerde ve kardeşlerde depresif belirtilerin yüksek olduğu saptanmıştır (Akçakın ve Erden 2001, Erden ve Akçakın 2001). Ancak akrabalarda bir olgunun gözlenmesinin genetik yatkınlığın kesin bir kanıtı olmadığı, bu belirtiyi ortaya çıkarabilecek diğer olasılıkların da göz önünde bulundurulması gerektiği ileri sürülmüştür. Örneğin depresyonun sosyal yetersizliklerle olan birlikteliğinin bireysel düzeyde mi, bütün aileyi kapsayacak boyutta mı olduğu önemli olabilir. Affektif bozukluklar açısından ailesel yükünlüğün otizm

şiddeti ile ilişkili bulunmaması bu değişkenin otizmde genetik yatkınlığı yansıtmama olasılığını güçlendirmiştir (Rutter 2000).

Szatmari ve arkadaşları (1998) otizm ile ilgili yapılmış 10 aile çalışmasını gözden geçirmiş, otistik olguların kardeşleri arasında otizm görülme oranını ortalama %2.2 olarak hesaplamışlardır. Çalışmalardaki fenotip, Asperger Sendromu ve diğer yaygın gelişimsel bozuklukları da içine alacak şekilde genişletildiğinde; oran yaklaşık %5'e çıkmaktadır (Szatmari ve ark.1998). Otistik bireylerin kardeşlerinde otizm görülme oranının normal popülasyondaki riskin 50-100 kat üzerinde olduğu, monozigot ikizlerde bu riskin daha da yükseldiği bilinmektedir. Otozomal resesif bir bozukluk için beklenen %25'lik görülme riskinden daha düşük olmasına karşın, aile bireyleri için 100 kat daha fazla risk anlamına gelen bu oranlar, yine de kalıtımın etkisinin önemini göstermektedir (State ve ark. 2000). Otistiklerin evlenip çocuk sahibi olma oranlarının düşük olması ya da genetik durdurma olgusu, bir başka deyişle otistik çocuğu olan ailelerin başka çocuk sahibi olmayı istememeleri de göz önüne alındığında, gerçek riskin daha yüksek olma olasılığı gündeme gelecektir.

Son 20 yılda otizm geniş fenotipinin doğasını bulmaya yönelik çeşitli aile çalışmaları yapılmıştır. İkiz çalışmalarında olduğu gibi aile çalışmalarında da otizm fenotipinin sosyal ilişki ve konuşma alanlarında benzer fakat daha hafif belirtiler olduğu geniş bir fenotipi içerdiği gösterilmiştir (Bailey ve ark. 1998, Szatmari ve ark. 1998, Pickles ve ark. 2000). Geniş fenotip, yaygın gelişimsel bozuklukların tanı ölçütlerindeki karşılıklı sosyal ilişki, iletişim ve streotipik davranış alanlarında niteliksel olarak benzer fakat daha hafif belirtileri içermektedir. Çeşitli çalışmalardan veriler toplandıkça affektif bozuklukları ve sosyal anksiyeteyi içerecek şekilde gittikçe artan sayıda klinik tablo otizm geniş fenotipine eklenmektedir. Ancak bu genişleme sürecinin yanıltıcı boyutlara ulaştığı da ileri sürülmektedir. Genetik çalışmalardaki önemi tartışılmaz olan 'otizm fenotipinin tanımı' ile ilgili olası yanıltıcı verilerin nedeni yalnızca aşırı boyuttaki genişle-

me ile sınırlı değildir. Günümüzde otizmde genetik olarak homojen alt grupların tanımlanmasına yardımcı olacak klinik belirtiler ya da biyolojik belirleyicilerin olmaması ve otizmdeki etyolojik heterojenite nedeniyle birçok çalışmada hastalık yanlış sınıflandırılmış olabilir.

İkiz ve aile çalışmaları otizmde genetik etkenlerin önemli rol oynadığı ve genetik yatkınlığın geniş fenotipte olduğunu göstermiştir. Genetik geçiş şeklinin Mendelyen olmaması, bozukluğun tek gen ile açıklanamaması; birden çok genin etkileşimi ile çok sayıda odağın işin içinde olabileceği görüşünü güçlendirmiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen bilgilerin ışığında Bailey ve arkadaşları (1995) otizme olan genetik duyarlılığın birden fazla odak içeren çok etkenli/değişkenli (multifaktöryel) eşik modeli ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALARI

Otizmde genetik etkenlerin önemli rolü olduğu ve otistik bozukluğa yatkınlığı yaratan çok sayıda gen bulunduğu görüşü güçlendikten sonra bu olası odakların (susceptibility loci) tanımlanmasına çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalarda birbiriyle çelişen bulguların ortaya çıkması otizm etyolojisinde hangi genlerin daha önemli rol oynadığının anlaşılmasını güçleştirmektedir. Aile çalışmaları ve genom analizleri 10 ile 100 arasında geni içeren karmaşık bir kalıtım varsayımını desteklemektedir (Bespalova ve Buxbaum 2003). Otizm yatkınlığında rol oynadığı düşünülen MECP2, 5-HTT, 5-HTR 7, GABRA3, UBE3A/E6-AP, HRAS1, HOXA-1, ST7, WNT2, RELN, EN2, ALDH5A1, HLA, ASL, FMR-1 gibi çeşitli genler aday olarak incelenmiştir (Korvatska ve ark. 2002). Burada bu aday genler arasında en önemli görünen genlerden söz edilecektir.

Sitogenetik çalışmalarda ilgi odağı olan alanlardan biri 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmı olmuştur (Cook ve ark.1998, Schroer ve ark.1998, Shao ve ark. 2003). Bu bölge kromozomal duplikasyonların ve diğer yeniden düzenlemelerin otistik fenotip ile birliktelik gösterdiği bir bölgedir. Bu alanda Gama Amino Bütirik

Asit (GABA) reseptör geninin bulunması ilgiyi daha da arttırmıştır, fakat buradaki ilişki gösterme çalışmalarında henüz tutarlı sonuçlara ulaşılamamış, genom taramaları da otizm ile 15. kromozom arasında güçlü bir bağlantı bulamamıştır. Otizm ile 15q11-q13'deki intrakromozomal duplikasyon arasındaki ilişkinin maternal geçişe dayandığı düşünülmektedir. Bu nedenle genin ekspresyonunun anneden ya da babadan kalıtıma göre etkilenme süreci olarak da tanımlanan 'imprinting' önem kazanmaktadır. Anne babadan çocuğa geçiş süreci içinde genin bir şekilde işaretlendiği (imprinted) düşünülmektedir. 15q11-q13 bölgesi hem Prader Willi, hem de Angelman sendromları için kritik bir bölge olarak görülmekte, her iki sendromda da bu bölgede imprinting bozuklukları olduğu bilinmektedir. Genlerin anneden (Angelman) ya da babadan gelmesine göre (Prader Willi) iki durumdan biri ortaya çıkabilmektedir.

Otizmin frajil X sendromu ile birlikteliğinin sık olması nedeni ile frajil X'ten sorumlu tutulan gen (FMR-1) ile otizm arasındaki bağlantının değerlendirildiği bir çalışmada FMR-1 geni ile ilgili bağlantı bulunamamıştır (Hallmayer ve ark.1994). Benzer şekilde X kromozomunun mental retardasyon ile sıklıkla birliktelik göstermesi ve otistik bireylerin %75'inin erkek olması nedeni ile X kromozomu üzerindeki genlerin yatkınlık olasılığı gündeme gelmiş, bir çalışmada X kromozomu üzerindeki belirleyicilere ilişkin bağlantı bulunurken (Petit ve ark. 1996) farklı çalışmalarda bu bağlantı gösterilememiştir (Hallmayer ve ark. 1996, Schutz ve ark. 2002).

Otistiklerde kan ya da idrar serotonin düzeylerinin yüksek bulunması ve serotonin geri alım inhibitörlerinin tekrarlayıcı davranışlar ve saldırganlık gibi otistik belirtiler üzerine etkili olduğunun gösterilmesi; serotonin sistemine ilişkin genler ile olası ilişki bulma çalışmalarına hız vermiştir. Ancak bugüne kadar bu varsayım kesinlik kazanmamıştır. Kromozom 17q üzerinde bulunan serotonin metabolizması ile ilgili serotonin transporter genini araştıran çalışmalarda hem otizm ile bir ilişki bulan (Cook ve ark. 1997, Klauck ve ark. 1997) hem de bulamayan (Ander-

son ve ark. 2002, Persico ve ark. 2002) çalışmalara rastlanmıştır. Son çalışmalarda serotoninle ilişkili bazı genlerin otistik çocuklarda serotonin kan düzeyleri üzerine çok az etkisi olduğu ve otizmdeki hiperserotonemiye açıklamadığı bildirilmektedir.

Son zamanlarda serebellumun otizm etyopatogenezindeki rolüne ilişkin verilerden yola çıkarak 2q13-q21 kromozomunda lokalize ve serebellumun gelişiminde rol alan Homeobox geni EN2 üzerinde çalışılmıştır (Petit ve ark. 1995). Otistik ve kontrol grupları arasında bu gen üzerindeki bir polimorfik bölge açısından belirgin fark bulunması; otizmde son zamanlarda serebellar anormalliklere ilişkin olan nöropatolojik bilgilerin ışığı altında daha da anlamlı hale gelmektedir. Ancak aynı genin (EN2) otistik bozuklukta rolünü gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Zhong ve ark. 2003).

7q22 lokalizasyonundaki RELN geni de son zamanlarda dikkati çeken alanlardan biri olmuştur. RELN beyin gelişimi sırasında nöronal göçü yöneten bir hücre dışı protein olan reelin'i kodlamaktadır. Reelin ise serebral korteks, hipokampus, serebellum ve beyin sapı çekirdeklerinin gelişiminde önemli rol oynamakta ve yayınlarda otizmde bu yapılarda anormallikler bildirilmektedir. Ancak otistik bozukluk ve RELN geni arasında anlamlı bir ilişki bulan çalışmaların varlığına karşın (Persico ve ark.2001, Zhang ve ark. 2002) RELN ekspresyonunda değişikliklerin otizm ile sınırlı olmadığı, örneğin aynı genin mutasyonunun lizensefali sendromuna da neden olduğu gösterilmiştir (Korvatska ve ark. 2002).

Son 10 yılda moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu çok sayıda genetik belirleyicinin kullanılabilmesi ve genomun tamamen taranması olası hale gelmiştir. Ancak otizmde iyi aday genlerin yokluğu, belli bir genetik geçiş şeklinin olmaması ve fenotipteki belirsizlikler, moleküler genetik bir çalışmayı güçleştirmektedir.

Son yıllarda birden fazla etkilenmiş birey içeren (multiplex) ailelerde çeşitli genom tarama çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda çok sayıda aday bölge tanımlanmıştır. Tablo 1'de bu

aday bölgeler arasında en anlamlı bulunan odaklar listelenmiştir.

Sistematik çalışmaların çoğunda 7. kromozo-

Bu açıdan Bradford ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında 13q ve 7q bölgesi en anlamlı aday bölge olarak değerlendirilmiştir. Konuşma ge-

Tablo 1: Otizmde Genom Tarama Çalışmaları

Araştırma	Değerlendirilen Aile Sayısı	İncelenen Belirleyici (Marker) sayısı	Bölge*
International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (1998)	99	354	7q, 16p
Philippe ve ark. (1999)	51	264	6q, 2q, 7q, 15q, 16p, 19p
Risch ve ark. (1999)	139	519	1p
Barrett ve ark. (1999)	75	416	13p, 7q
International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2001)	152	119	2q, 7q, 16p, 17q
Liu ve ark. (2001)	110	335	5, X, 19
Buxbaum ve ark. (2001)	95	382	2q
Auranen ve ark. (2002)	38	369	3q, 1q, 7q
Shao ve ark. (2002a)	99	352	2q

* Her çalışmadaki en anlamlı MLS (multipoint maximum LOD score) 'ye sahip bölgeler belirtilmiştir.

mun uzun kolu üzerindeki bir bölgenin otizm ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium 1998, Risch ve ark.1999, Philippe ve ark.1999, Barrett ve ark.1999). Şimdiye kadar yayınlanmış araştırmaların meta analizinin yapıldığı bir çalışmada da 7q da duyarlı odağın olduğu kanıtı gösterilmiştir (Badner ve Gershon 2002).

Epidemiyolojik ve genetik analizler otistik bozukluğun genetik olarak heterojen bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Geniş otizm fenotipinin homojen alt gruplar içinde tanımlanması; genetik bağlantı (linkage) çalışmalarına yardımcı olacaktır. Bu yaklaşımdaki en önemli güçlüğün, uygun fenotipik grupların tanımlanması olduğu düşünülmektedir. Pragmatik dil sorunlarının otizmin önemli tanı ölçütlerinden olması ve konuşmanın başlama yaşının klinik önemi nedeniyle; son çalışmalarda güvenilir ve ölçülebilir konuşma belirtilerine dayanarak aileleri gruplamanın, bağlantı analizlerinin gücünü arttırabileceği gösterilmiştir (Bradford ve ark. 2001).

cikmesi olan bir alt grup oluşturarak 7q bölgesi yeniden değerlendirildiğinde, anlamlılığın arttığı gözlenmiştir. Ancak dil gelişimi ile ilgili birden çok aday odak olabileceği de ileri sürülmüştür (Bradford ve ark. 2001).

Kromozom 2q bölgesi de otizm riski açısından potansiyel bölgelerden biridir (Buxbaum ve ark. 2001, International Molecular Genetics Study of Autism Consortium 2001, Shao ve ark. 2002a). 2q bölgesinin otizmle bağlantısının, konuşma gecikmesi olan otistiklerde daha da anlamlı hale geldiği görülmüştür (Buxbaum ve ark. 2001, Shao ve ark. 2002b).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda otizmde genetik etkenlerin rolünü anlamada büyük ilerleme kaydedilmiştir. Hem otistik bireylerin kardeşlerinde otizm görülme oranının, hem de monozigot ikizlerde konkor-dans oranının yüksek olması; otizm etyolojisinin-

de genetik etkenlerin önemli rolü olduğunu göstermiştir. Genetik geçişin şekli (mode) ile ilgili Mendelyen basit monojenik kalıttan çok, birkaç odağın devrede olduğu bir model üzerine yoğunlaşmıştır. Otizme neden olan bu olası odakları tanımlamak amacı ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Araştırmalar sonucu otizme yatkınlık yaratan çok sayıda birbirleri ile etkileşen gen olduğu görüşü güçlenmiştir. Aile çalışmaları ve genom analizleri çok sayıda geni içeren karmaşık bir kalıtım varsayımını desteklemektedir (Bespalova ve Buxbaum 2003).

Moleküler genetik alanındaki gelişmeler sonucu çok sayıda genetik belirleyicinin kullanılabilmesi ve genomun tamamen taranması olası hale gelmiştir. Çalışmalarda çeşitli aday genler ve bölgeler ileri sürülmüştür. Ancak otizmde iyi aday genlerin olmaması, genetik geçiş şeklinin bilinmemesi ve otizm fenotipindeki belirsizlikler, moleküler genetik çalışmaları güçleştirmektedir; bu çalışmalar arasında birbiri ile çelişen sonuçların bulunmasına yol açmaktadır. Otizm ile bağlantısı en çok dikkati çeken 2., 7. ve 15. kromozom ile ilgili bulguların doğrulanması (ya da çürütülmesi) için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmalar otizmin genetik olarak heterojen bir bozukluk olarak görülmesi gerektiğini ve sosyal ilişki, iletişim ve stereotipik davranış alanlarında daha hafif belirtileri içeren geniş bir fenotipe sahip olduğunu göstermektedir. Bu geniş otizm fenotipinin içinde homojen alt grupların tanımlanabilmesi genetik bağlantı çalışmalarının gücünü artıracaktır. Bu nedenle ağır zeka geriliğinin eşlik ettiği, bilinen organik bir bozukluk ile birliktelik gösteren ve öyküde ağır uyaran eksikliği olan olguların bu çalışmalara alınmaması daha uygun olacaktır. Buna ek olarak, yapılandırılmış tanı ölçümlerinin kullanılması homojen grupların oluşturulmasını kolaylaştırabilir.

Otizmin geniş spektrumlu bir bozukluk olduğu ve etyolojisinde çok sayıda etkenin rol oynadığı; bir başka deyişle, otizm etyolojisinde çevresel etkenlerin de bulunduğu akılda tutulmalıdır. Bu çevresel etkenlerin her ne kadar olguların küçük

bir bölümünde etkili olduğu, hatta bu etkenlerin ancak risk allelleri taşıyan bireylerde hastalığın tetiğini çekerek etki gösterdiği ileri sürülse de (Korvatska ve ark. 2002) otizm etyolojisindeki genetik kökenli olmayan etkenlerin de daha iyi anlaşılması gerektiği açıktır. Otizm etyolojisindeki genetik etkenler daha iyi anlaşıldıkça bazı homojen alt gruplar tanımlanabileceğinden genetik olmayan etkenleri bulmanın da kolaylaşacağı ileri sürülmüştür (Lauritsen ve Ewald 2001).

Otistik bireyler altta yatan genetik risklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılabilirse, epidemiyolojik çalışmalar ile çevresel etkenlerin araştırılması daha sağlıklı verilere ulaşmamızı sağlayacaktır. Etiyolojik etkenlerin tanımlanması, hastalığın önlenmesi ve tedavisine önemli bir katkı sağlayacak ve etiyolojik etkenlere dayalı daha doğru tanı sistemlerinin oluşması sağlanabilecektir. Ayrıca, özel risk genleri ile ilgili bilgiye dayanan genetik danışma sayesinde koruyucu adımlar da atılabilecektir.

KAYNAKLAR

- Akçakan M, Erden G (2001) Otizm tanısı konmuş çocukların anne ve babalarındaki ruhsal belirtiler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 8:2-10.
- Anderson GM, Gutknecht L, Cohen DJ ve ark. (2002) Serotonin transporter promoter variants in autism: functional effects and relationship to platelet hyperserotonemia. *Mol Psychiatry* 7:831-836.
- Auranen M, Vanhala R, Varilo T ve ark. (2002) A genome-wide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 71:777-790.
- Badner JA, Gershon ES (2002) Regional meta-analysis of published data supports linkage of autism with markers on chromosome 7. *Mol Psychiatry* 7:56-66.
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I ve ark. (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63-77.
- Bailey A, Palferman S, Heavey L ve ark. (1998) Autism: the phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord* 28:369-392.
- Barrett S, Beck JC, Bernier R ve ark. (1999) An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. *Am J Med Genet* 88:609-615.
- Bespalova IN, Buxbaum JD (2003) Disease susceptibility genes for autism. *Ann Med* 35:274-281.
- Bolton P, MacDonald H, Pickles A ve ark. (1994) A case-control family history study of autism. *J Child Psychol*

- Psychiatry 35:877-900.
- Bradford Y, Haines J, Hutcheson H ve ark. (2001) Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *Am J Med Genet* 105:539-547.
- Buxbaum JD, Silberman JM, Smith CJ ve ark. (2001) Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 68:1514-1520.
- Constantino JN, Todd RD (2003) Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 60:524-530.
- Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C ve ark. (1997) Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2:247-250.
- Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ ve ark. (1998) Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 62:1077-1083.
- Erden G, Akçakın M (2001) Otizmi olan çocuklar ve kardeşlerinin davranış sorunları ve kişilik özellikleri örüntüleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 8: 145-155.
- Fisch GS, Cohen IL, Wolf EG ve ark. (1986) Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry* 143:71-73.
- Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18:297-321.
- Folstein S, Piven J (1991) Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics* 87:767-773.
- Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C ve ark. (1997). Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1561-1569.
- Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G (1994) Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 36:50-56.
- Gillberg C, Coleman M (1996) Autism and mental disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 38:191-202.
- Gurling HM, Bolton PF, Vincent J ve ark. (1997) Molecular and cytogenetic investigations of the fragile X region including the Frax A and Frax E CGG trinucleotide repeat sequences in families multiplex for autism and related phenotypes. *Hum Hered* 47:254-262.
- Hallmayer J, Pintado E, Lotspeich L ve ark. (1994) Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families. *Am J Hum Genet* 55:951-959.
- Hallmayer J, Hebert JM, Spiker D ve ark. (1996) Autism and the X chromosome. Multipoint sib-pair analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53:985-989.
- Hughes C, Leboyer M, Boward M (1997) Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med* 27:209-220.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (1998) A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 7:571-578.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2001) A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 69:570-581.
- Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2:217-250.
- Klauck SM, Poustika F, Benner A ve ark. (1997) Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet* 6:2233-2238.
- Korvatska E, Van de Water J, Anders TF ve ark. (2002) Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 9:107-125.
- Lamb JA, Parr JR, Bailey AJ ve ark. (2002) Autism: in search of susceptibility genes. *Neuromolecular Med* 2:11-28.
- Lauritsen M, Ewald H (2001) The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 103:411-427.
- Liu J, Nyholt DR, Magnussen P ve ark. (2001) Autism Genetic Resource Exchange Consortium. A genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 69:327-340.
- Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N ve ark. (2001) Relin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* 6:150-159.
- Persico AM, Pascucci T, Puglisi-Allegra S ve ark. (2002) Serotonin transporter gene promoter variants do not explain the hyperserotonemia in autistic children. *Mol Psychiatry* 7:795-800.
- Petit E, Herault J, Martineau J ve ark. (1995) Association study with two markers of a human homeogene in infantile autism. *J Med Genet* 32:269-274.
- Petit E, Herault J, Raynaud M ve ark. (1996) X chromosome and infantile autism. *Biol Psychiatry* 40:457-464.
- Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M ve ark. (1999) Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 8:805-812.
- Pickles A, Starr E, Kazak S ve ark. (2000) Variable expression of the autism broader phenotype: findings from extended pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 41:491-502.
- Piven J, Wzorek M, Landa R ve ark. (1994) Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 24:783-795.
- Piven J, Palmer P, Jacobi D ve ark. (1997) Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 154:185-190.
- Risch N, Spiker D, Lotspeich L ve ark. (1999) A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 65:493-507.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A ve ark. (1985)

PEHLİVANTÜRK VE ARK.

Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 142:74-77.

Rutter M (2000) Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abnormal Child Psychology* 28:3-14.

Sadock BJ, Sadock VA (2003) *Synopsis of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, s:1208-1222.

Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC ve ark. (1998) Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 76:327-336.

Schutz CK, Polley D, Robinson PD ve ark. (2002) Autism and the X chromosome: no linkage to microsatellite loci detected using the affected sibling pair method. *Am J Med Genet* 109:36-41.

Shao Y, Wolpert CM, Ratford KL ve ark. (2002a) Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet* 114:99-105.

Shao Y, Ratford KL, Wolpert CM ve ark. (2002b) Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet* 70:1058-1061.

Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER ve ark. (2003) Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *Am J Hum Genet* 72:539-548.

Smalley SL (1998) Autism and tuberous sclerosis. *J Au-*

tism Dev Disord 28:407-414.

State MW, Lombroso PJ, Pauls DL ve ark. (2000) The genetics of childhood psychiatric disorders: A decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:946-962.

Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L ve ark. (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30:405-416.

Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L ve ark. (1998) Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 28:351-368.

Trottier G, Srivastava L, Claire-Dominique W (1999) Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neuroscience* 24:103-115.

Volkmar FR, Lord C, Klin A ve ark. (2002) Autism and the pervasive developmental disorders. *Child and Adolescent Psychiatry (3rd ed) içinde, Lewis M (ed) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s:587-597.*

Zhang H, Liu X, Zhang C ve ark. (2002) Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 7:1012-1017.

Zhong H, Serajee FJ, Nabi R ve ark. (2003) No association between the EN2 gene and autistic disorder. *J Med Genet* 40:e4.