

Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği*

Dr. Erdal Vardar

ÖZET:

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞUN GENETİĞİ

Obsesif Kompulsif Bozukluğun (OKB) etyolojisi Freud'dan bu yana araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Biyolojik psikiyatrideki gelişmelere rağmen OKB'nin nedenleri henüz anlaşılmamıştır. Buna ek olarak OKB'nin heterojen bir hastalık olması, OKB spektrum bozukluklarının ve eşik altı durumların tanıda yarattığı karmaşıklık hastalığın biyolojik kökeninin gösterilmesini zorlaştırmaktadır. OKB'de yapılan aile ve genetik çalışmaları hastaların akrabalarında beklenenin üzerinde psikiyatrik bozukluk oranları göstermektedir. Aday gen belirleme, aile ve ikiz çalışmaları sonuçları sadece hastalığın patogenezinin belirlenmesine değil tedavi ve tanı stratejilerine de gelişmesine yardımcı olacaktır. Bu yazıda OKB'nin genetik özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: obsesif kompulsif bozukluk, Tourette bozukluğu, tik bozukluğu, genetik.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:153-159

SUMMARY

GENETICS OF OBSESSIVE - COMPULSIVE DISORDER

The researcher has been interested in etiology of obsessive compulsive disorder (OCD) from Sigmund Freud. Although, biological psychiatry advances the causes of OCD are as yet unknown. In addition to heterogeneity of OCD, confusion of sub-clinical diagnosis and spectrum of OCD are difficult to obtain biological evidence. The genetic and familial studies on OCD show a higher frequency of the psychiatric disorder than expected in relatives. Discovering the familial, twin and candidate gene studies, not only helps determine the pathogenesis of the disease but also offers a possible treatment and diagnosis strategies. In this article we reviewed of genetic natures OCD.

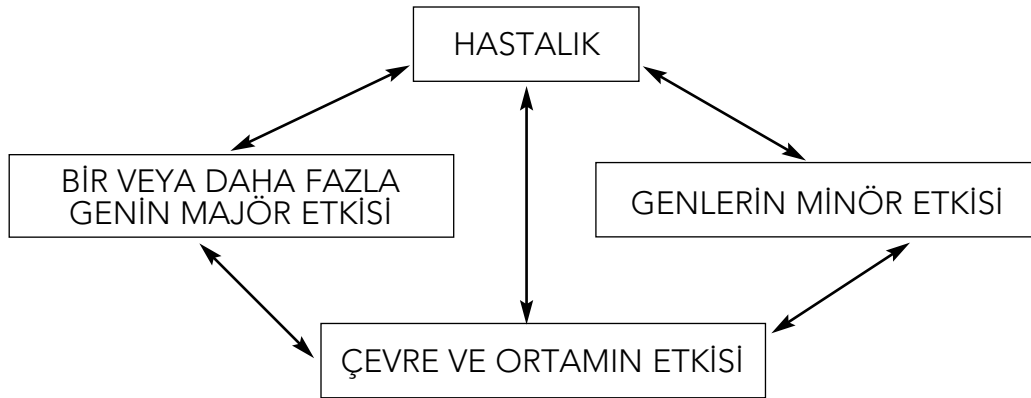
Key words: obsessive compulsive disorder, Tourette's disorder, tic disorder, genetics.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:153-159

GİRİŞ

Heterojen bir hastalık olan obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) etyolojisini belirlemeye yönelik çalışmalar, genetik araştırmaların gelişmesine paralel olarak hız kazanmış ve OKB'nin nedenlerinin anlaşılmasında yeni yaklaşımlar getirmiştir. Ayrıca OKB'nin ailesel yükünlüğü olan bir hastalık olduğunun dikkati çekmesi ve OKB ile Tourette Bozukluğu, Kronik Motor Tik gibi genetik yönü ağır

basan hastalıklar ile ilişkili olduğunun gösterilmesi (1), OKB spektrum bozukluklarının tanınması, OKB ile serotonin arasındaki ilişkinin anlaşılması, OKB de gösterilebilir beyin metabolizma değişikliklerinin olması ve OKB tanı ölçütlerinin DSM ile daha objektif hale gelmesi genetik çalışmalara prestij getirmiş ve araştırmacıları bu konuya yöneltmiştir. Ancak ne yazık ki OKB'nin kalıtsallığını araştıran çalışmalar sonuçsuz kalmıştır (2). Modern aile çalışmalarının tamamı olmasa da birçoğu jenerasyonlar arasında hastalığın geçişine yatkınlık oluşturacak genetik



*9. Anadolu Psikiyatri Günleri 2000, Edirne'de konferans olarak sunulmuştur.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD,

Yazışma Adresi: Dr. Erdal Vardar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Güllapoğlu Yerleşkesi, Edirne.
Tel: 0 284 2357641 / 4215 – 0 532 3371866

E mail: erdalvardar@hotmail.com; evardar@ttnet.net.tr; psikiyatri@trakya.edu.tr

kanıtlar ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte hastalığın genetik geçişi kesin olarak tanımlanamamıştır ve sistematik geniş ikiz çalışmaları da yoktur. Yakın zamanda yapılan beyin görüntüleme ve tedavi çalışmaları, bazı hastalarda özgün otoimmün, reseptör veya nöroanatomi anormalliklerin olabileceğini göstermektedir. OKB de genetik geçiş önemli olmakla birlikte tek belirleyici değildir. Hastalığın gelişimi aşağıdaki şekilde tanımlanabilir (3).

OKB de genetik araştırmalar şu çalışmalara dayanır:

- 1-Epidemiyolojik çalışmalar
- 2-Aile çalışmaları
- 3-İkiz çalışmaları
- 4-Evlat edinme çalışmaları
- 5-Kalıtım modeli çalışmaları (segregasyon analiz çalışmaları)
- 6-Moleküler genetik çalışmaları (Linkaj analiz çalışmaları ve asosiyasyon çalışmaları)
- 7-Hayvan çalışmaları

1:OKB'de epidemiyolojik çalışmalar:

OKB'nin genel nüfus içinde yaşam boyu prevalansı çeşitli toplumlarda %1.1-3.3 arasında verilmektedir (4). Kadınlarda biraz daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte erkekte ve kadında eşit olarak görülen kronik gidişli ve kişinin işlevselliğini etkileyen bir bozukluktur (5). Klinik ortamında eskiden sanıldığı aksine daha fazla görüldüğü bildirilmekte özellikle de hafif klinik şekillerinin daha yaygın olduğu görüşü hakim olmaktadır.

Sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde; ırk, sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, din, fiziksel sağlık durumu gibi bileşenler ile OKB arasında bir ilişki kurulamamıştır. (6). Korno ve Golding'in Amerikanın 5 eyaletinde 18500 kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalığın genç nüfusta, boşanmışlarda ve ayrı yaşayanlarda, işsizlerde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (5).

Semptomlar yaşa bağlı değildir, çocuk ve ergenler yetişkinler ile çok benzer semptomlar gösterirler. Karşıt kültürler arasında da semptomlar benzerdir. Meksika halkında OKB'nin başlangıç yaşını, cinsiyet dağılımını ve şiddetini değerlendirilen bir çalışmada, psikiyatrik hasta popülasyonu içinde OKB oranını 51 aylık zaman diliminde %2.3 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha erken yaşta başladığını, ortalama

başlangıç yaşının 22.6 ± 9.1 olduğunu belirtmişler, saldırganlık obsesyonunun ileri yaşta, simetri obsesyonunun erken yaş ile ilgisine dikkat çekmişlerdir (7). Başlangıç yaşı olarak ortalama 21-25 yaş verilmektedir. Çocukluk çağında başlangıç %20, ergenlikte başlangıç %30'dur. Olguların % 50'si 15 yaşından önce, %70'i 20 yaşından önce başlamaktadır. Erkeklerde biraz daha erken yaşlarda başladığına dair kanıtlar vardır. Ani başlangıç nadirdir, yavaş olarak olumsuz yaşam olaylarından bağımsız hastalık gelişir, kafa travması ile ilişkisi ileri sürülmüştür (6).

Hastalığın gidişi kronik ve inişli çıkışlıdır. 1 yıl sonra tedavi ile iyileşme oranları % 60-70 civarındadır.

OKB de komorbidite oranları yüksektir, diğer bir çok psikiyatrik tanı ile beraber görülme durumuna klinik ortamda sık rastlanır. Fobi ile %46, M. Depresyon ile %31, Panik ile %13, Şizofreni ile %12, Şizofreniform Boz. ile %1.3, Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile % 24, diğer madde ve ilaç bağımlılığı ile %17 olarak bildirilmiştir yine aynı araştırmada bu hastalarda yüksek oranda evlilik uyumsuzluğu, ortalamanın üzerinde IQ değerleri bildirilmiştir (5). Çocuklarda ve ergenlerde yapılan başka bir çalışmada anksiyete bozuklukları %35, duygulanım bozuklukları %25, bulumiya %15, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu %15, ayrıca dövüş, çalma, yalan söyleme gibi davranış bozukluklarının beklenenin üzerinde olduğu, ergenlerde anti-sosyal kişilik özelliklerinin ve intihar davranışının şaşırtıcı oranda yüksek görüldüğü tespit edilmiştir (6). OKB hastalarında Tourette Bozukluğunun yaşam boyu prevalansı %10-15, Tourette Bozukluğunda OKB prevalansı ise % 40-50 oranındadır (8). OKB olan hastaların ana babalarında Major Depresyon başta olmak üzere, obsesif durumlar ve alkol bağımlılığı en sık görülen hastalıklar olarak tanımlanmıştır (9).

OK spektrum bozukluğu olarak şu hastalıklar tanımlanmıştır: Tourette Bozukluğu, Anoreksiya Nervoza, Trikotillomani, Beden Dismorfik Bozukluğu, Depersonalizasyon Bozukluğu, Patolojik Kumarbazlık, Seksüel Obsesyonlar, Obsesif Kişilik Bozukluğu, Subklinik Durumlar (10).

OKB'nin, Sydenhan Koresi, Post Ensefalitik Parkinson Hastalığı, Huntington Koresi gibi bazal gangliyon hastalıklarına eşlik ettiği veya bazal gangliyon patolojileri olabileceği bildirilmiş ayrıca Tourette Sendromu ve OKB'nin aynı hastalığın farklı manifestasyonları olabileceği belirtilmiştir (8,11). Bu

durum OKB'nin organik temelli ve böylelikle genetik yönünün olduğunun ya da olması gerektiğinin göstergesi kabul edilebilir.

Epidemiyolojik çalışmalar ile hala bir çok soru yanıt beklemektedir. DIS (Diaognostic Interview Schedule) veya SPIKE (Structured psychopathological interview and rating of Social Consequences of Psychic Disturbances for Epidemiology) gibi katı tanı özellikleri içermeyen görüşme tekniklerinin kullanılması daha yüksek prevalans oranlarının görülmesine yol açmıştır (6). Ayrıca subklinik durumlar geçerliliği olan durumlardır ancak tanı ölçütleri bu durumları belirlemede yetersiz kalmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar metodolojik nedenler ile farklı sonuçlar göstermektedir. OKB'nin ve spektrum bozukluklarının tanısı için objektif ölçütlerin olması gerekmektedir.

2- OKB'de aile çalışmaları:

OKB ile ilgili bir çok aile çalışması bulunmaktadır ancak 90'lı yıllardan önce yapılan aile çalışmaları tanı ölçütlerinin yetersizliği, aile üyeleri ile direk görüşülmemesi, kontrol gruplarının olmaması, metodolojik sorunlar nedeniyle probantların birinci derece yakınlarında daha fazla OKB görüldüğünü bildirmektedir ve güvenilirliği zayıftır (4,12). OKB görülme oranları ve subklinik durumlar, OKB olan probantların birinci derece yakınlarında kontrol grubuna göre yüksek oranda görülmektedir. OKB hastalarının yakınlarında kronik tik oranları da yüksektir. Bazı olgular aileseldir ve tik bozukluğu ile ilişkisi vardır bazılarının ise tik bozukluğu ile ilişkisi yoktur, diğer olguların ise ne tik ve nede OKB ile ilişkisi vardır (4).

Mc Keon ve Murray yapmış oldukları çalışmada OKB'li hastaların ailelerinde kontrol grubuna oranla mental hastalıkların özellikle de depresyon ve nörotik bozuklukların yaşam boyu prevalansını anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Ancak OKB'li hastaların birinci derece yakınları ile kontrol grubu arasında OKB tanısı açısından fark bulamamışlardır (13).

3 adet güzel dizayn edilmiş aile çalışmasının olduğu ve bunların sadece 2 sinin ailesel geçişi işaret ettiği belirtilmektedir. Bu heterojenite bazı olguların kalıtsal bazılarının da kalıtsal olmadığını göstermektedir. Kalıtsallığın hastalığın başlangıç yaşı ile, nörolojik semptomların varlığı ile bozuklukta semptom özellikleri ile ilintili olduğu görüşü ileri sürülmüştür (2). Simetri ve düzen obsesyonlarının

OKB'nin genetik olarak geçiş gösteren alt tipleri olabileceği ileri sürülmüştür (14).

Aile çalışması deseni ile 1987 ile 1995 yılları arasında yapılan 10 çalışmada OKB'li hastaların birinci derecede yakınlarında OKB ve OK semptomlar bulunma oranları % 0.7 ile % 10.3 , ana babalarında ise %3.4 ile %30 arasındaki oranlarda bulunmuştur (4).

Lenane ve ark OKB'li ergen ve çocukların birinci derecede akrabaları arasında psikiyatrik bozuklukları araştırdıklarında; OKB'li probantların %30 unun birinci derecede akrabasında OKB bulmuşlardır ki bu oran normal popülasyonda ki OKB oranlarından çok yüksektir. Ayrıca diğer psikiyatrik bozukluklarında OKB'li hastaların yakınlarında yüksek oranlarda görüldüğünü belirtmişlerdir (15).

Yine aynı çalışmada OKB'li hastaların babalarında %25, annelerinde % 9 OKB sıklığı toplam olarak da %17 OKB sıklığı bildirilmiştir. Genetik geçişin çocukluk çağı başlangıçlı OKB için daha yüksek oranlarda olduğu yorumunu yazarlar yapmıştır (15).

Aile çalışmalarının birbirine zıt sonuçlar vermesinin nedeni farklı metodolojik yöntemler olduğu gibi başka bir nedeni de ebeveynleri OKB olan hastaların hastalığı tanıdıkları ve farkındalıklarının yüksek olduğu, böylelikle bu hastalarda hekime başvurunun yüksek olduğu ileri sürülebilir.

Meksika da yapılan bir aile çalışmasında OKB olgularının 1/3 de aile öyküsü pozitif bulunmuş ayrıca komorbidite olarak OK kişilik bozukluğu, depresyon, cinsel kötüye kullanım, intihar yüksek oranlarda tespit edilmiştir (16).

üm çelişkili yayınlara rağmen OKB olan hastaların yakınlarında OKB'nin yaşam boyu prevalansı ve subklinik durumlar anlamlı oranlarda daha yüksektir. Bu oranlar OKB yakınlarında %10.9-%7.9 iken normal popülasyonda %1.9-%2 değerlerindedir (4, 17). OKB'nin başlangıç yaşı ile ailesel geçiş arasında ilişki vardır. 18 yaşından sonra başlayan OKB ailesel geçiş göstermemektedir (17)

3-İkiz çalışmaları:

OKB de sınırlı sayıda ikiz çalışması vardır. İkiz çalışmalarının önemi tek ve çift yumurta ikizleri arasında eş hastalanma oranlarının farklı olması ile ortaya çıkar. Tek yumurta ikizleri genetik yapıları itibarı ile özdeşlerdir. Çift yumurta ikizleri ise kardeşlerde olduğu gibi genetik yapıları birbirine benzerdir. Eğer çift ve tek yumurta ikizlerinin

çevrelerinin benzer olduğunu varsayarsak, tek yumurta ikizlerinde daha yüksek eş hastalanma oranlarının bulunması halinde hastalığın genetik geçişinin olduğunu göstergesi olarak kabul edebiliriz (4).

Bir çalışmada tek yumurta ikizleri arasında OKB'nin eş hastalanma oranı %63 olarak verilmiş, ancak çift yumurta ikizleri ile karşılaştırma olmaması zayıf yönü olarak değerlendirilmiştir (12).

15 çift yumurta 15 tek yumurta ikizi ile yapılan başka bir çalışmada, çift ve tek yumurta ikizleri arasında OKB tanısı açısından fark bulunamamış ancak subklinik olgularda tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranları %87, çift yumurta ikizlerinde %47 olarak bulunmuştur. Ancak subklinik OKB tanısı kesin ve iyi tanımlanmış bir bozukluk değildir (12).

Cliffort ve arkadaşları 419 ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada obsesyonel semptomların kalıtsal yükünlüğünü %47 olarak bulmuşlardır, ancak tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine oranla daha fazla hastalandığına dair kanıt gösterememişlerdir. Tek yumurta ikizleri arasında eş hastalanma oranı nörotisizm açısından çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksektir. Genetik kontrolün nörotisizm üzerinde olduğu düşünülmektedir (4, 12, 18).

Bazı çalışmalar OKB'de kalıtsal faktörlerin varlığını desteklerken bazıları desteklememektedir. Tek yumurta ikizlerinde %100 eş hastalanma olmadığı için OKB'nin fenotipik ekspresyonunda çevresel faktörlerinde rol oynadığı görüşü de dışlanmamaktadır.

4- Evlat edinme çalışmaları:

OKB de yapılmış evlat edinme çalışması bulunmamaktadır.

5-Segregasyon analiz çalışmaları:

Segregasyon analiz çalışmaları hastalıklara yatkınlığı oluşturan olası monogenetik veya Mendeliyan mekanizmaların doğasını araştırır. OKB'de yapılan segregasyon analiz çalışmaları otozomal dominant ve resesif modeller arasındaki ayrımı yapamamıştır ancak istatistik olarak azalmış penetrans ile dominant model olma olasılığı daha kuvvetlidir (19). Bununla birlikte otozomal dominant modele ek olarak diğer major lokus çözümleri de dışlanmamaktadır. OKB'nin prezantasyonunda

görece olarak kalıtım modeli basit genetik modele ve bazı genlerin major etkisi hipotezine dayandırıldığı belirtilmektedir (4).

Tourette sendromu hastalarında ve ailelerinde yüksek oranda OKB görülmesi, OKB'nin bazı formlarının ortaya çıkmasında genetik faktörlerin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Tourette Bozukluğu olan probantlarda yapılan segregasyon analiz çalışmaları OKB'nin ve Kronik Motor Tiklerin benzer spektrumda olduğunu göstermektedir (4, 8). OKB, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor Tik aynı otozomal dominant genin farklı fenotipik ekspresyonu ile gelişen hastalıklardır (20).

6-Linkaj çalışmaları:

OKB gibi kompleks hastalıkların genetik nedenlerini araştırmaya yönelik diğer bir yaklaşım da linkaj çalışmalarıdır. Mendel ilkelerine bağlı davranış özelliği gösteren genetik geçiş materyali farklı kromozomlar üzerinde oturmuş genler ile olurken aynı kromozomda bulunan genler ile geçiş gösteren nitelikler Mendel yasalarına uymaz. İşte aynı kromozom üzerinde bulunan genlere bağlı (linked) genler ve bu olguya da bağlantı (linkaj) denir (21). Gen sıklığı ve penetransı gibi genetik parametrelerin belirlenmesi için linkaj çalışmalarında lod skorlamalarına gereksinim vardır. Lod skorlarının 3'ün üzerinde olması bağlantı olduğunu 2'nin altında olması bağlantı olmadığını gösterir.

Bu amaçla rekombinat DNA (rDNA), komplemanter DNA (cDNA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan aday genleri belirlemeye yönelik yöntemlerdir (4). OKB ve tiklerin olduğu 3 jenerasyonlu geniş bir aile çalışmasında 4p13 kromozom bölgesinde odds skorları 1.3 bulunmuştur. OKB ve davranış bozuklukları ile beraber olan bir olguda 18. kromozomun uzun kolunda (18q) delasyon bildirilmişse de bu bulgu diğer başka çalışmalarla tekrar gösterilememiştir (4).

Tourette Bozukluğu, OKB, Kronik Motor Tik arasındaki ilişkiyi dikkate alarak, Tourette Bozukluğunda triptofan oksijenaz geninde mutasyon nedeniyle, serotonerjik reseptörlerin genetik varyasyonu olup olmadığını araştıran bir linkaj çalışmasında hastalığa yatkınlığı oluşturacak serotonin 5-HT1A genetik varyasyonu ile triptofan oksijenaz geni arasında ilişki olduğuna dair kanıt elde edilememiştir (22).

OKB, Mevsimsel Duygulanım Bozukluğu,

Anoreksiya Nervoza, Alkol Bağımlılığı olan hastalarda yapılan triptofan hidroksilaz (TPH) geni belirleme çalışmasında PCR yöntemi ile 88 OKB hastası değerlendirilmiş ve 1 OKB hastası ile 2 Anoreksiya Nervoza hastası genetik materyali benzer özellikler göstermiştir. TPH serotonin sentezinde miktar belirleyici enzimdir ve serotonin metabolizmasında önemli rolü vardır. Bu çalışmada TPH geni ile major psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturacak serotoninin turnover azalması arasında ilişki gösterilememiştir (23).

Serotonin transporter protein (5HTT) geni veya 5HT2A reseptör (5HT2AR) geni, serotoninin etkinliğinin rol oynadığı düşünülen hastalıklarda aday gen olarak sorumlu tutulmaktadır. Serotonin transporter protein SLC6A4 geni tarafından kodlanır ve 17. kromozom üzerine yerleşmiştir. Kronik SSRI kullanımının 5HTT geninin ekspresyonunda değişime yol açtığı gösterilmiştir (24).

ASOSİYASYON ÇALIŞMALARI

OKB'nin nörokimyasal gelişimine paralel olarak aday gen belirleme çalışmaları, vaka kontrollü olarak allel gen sıklığı karşılaştırılarak asosiyasyon çalışmaları ile test edilmeye başlanmıştır.

Nicolini ve arkadaşları, 67 OKB hastasında DRD2-TaqlA, DRD3, 5HT2A reseptör gen polimorfizmini araştırmışlar ve sonuçta bu genler ile ilgili anlamlı fark elde edememişlerdir. Ancak tikleri olan OKB'li hastalar ile yeni gruplamalar yapıldığında DRD2 lokusunda TaqlA'nın A2 allelinde, homozigotluk sıklığında artış bulmuşlardır. Bu durum tik ve OKB arasında bir ilişki olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Aynı zamanda tik ile beraber görülen OKB olgularının tek başına SSRI dan yarar görmeyip, tedaviye eklenen serotoninin 5HT2 ve 5HT7 reseptör antagonistleri kadar yüksek oranda dopamin D2, D3, D4 reseptör afinitesi gösteren risperidon ve atipik antipsikotik ilaçlardan yarar görmesini de açıklar gözükmektedir (25). Ayrıca OKB hastalarında kokain kullanılması presinaptik dopamin alımını bloke eder ve hastalık belirtilerini ağırlaştırır yine kokain intoksikasyonu durumlarında ailesinde OKB olup kendisinde OKB olmayanlarda obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkmasına yol açar (20). Bu veriler bazı OKB alt tiplerinin 5-HT ve dopamin sistemleri ile ilgisi olduğunun kanıtıdır (25). OKB'ye yatkınlık oluşturan 5HT2A reseptör geni varlığı hipotezi gösterilememiştir. Bununla birlikte bu genin şizofreni

etiolojisinde rol oynayabileceği veya hastalığın clozapine yanıt vereceği konusunda görüşler vardır (25). Yapılan diğer çalışmalarda da OKB ile DRD2 geni arasında ilişki gösterilememiştir (4).

Cavallini ve arkadaşları (1998) 5HT2C reseptör geninin Cys23ser mutasyonunun rolünü OKB de araştırmışlar ve OKB ile 5HT2C reseptör gen mutasyonu ile ilgili veri elde edememişlerdir. 5HT2C reseptör geni X kromozomu üzerinde yer alır. OKB cinsiyete bağlı bir bozukluk olmasa da 5HT2C aday genlerden biridir (26). Başka bir çalışmada 5HT2B reseptör geni mutasyonu araştırılmış ve mutasyon gösterilememiştir (27).

OKB hastalarında diğer dopaminerjik genlerden DRD3 gen MscI polimorfizmi araştırılmış ve sonuç elde edilememiştir. DRD4 geni de OKB hastalarında çalışılmış ve ilgi odağı olmuştur. Bu gen "novelty seeking behaviour" yenilik arama davranışı ile ilgilidir. Ancak sonuçta dopamin transporter gen analizleri sonuçsuz kalmıştır. OKB ve tik bozukluğu olan hastalarda DRD4 geni sorumlu tutulabileceği önerilmiştir (20).

OKB ile dopamin sistemleri genlerinin araştırıldığı bir çalışmada, dopamin transporter gen TaqlA polimorfizmi, D2 dopamin reseptör genindeki serin/sitosin varyasyonu, D3 dopamin reseptör geni MscI polimorfizmi ve D4 dopamin reseptör geni 48 baz çiftinin tekrarı araştırılmıştır. Sonuçta sadece D4 reseptör geni allel sıklığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur (28)

OKB hastalarında dopamin ve serotoninin metabolizmasından sorumlu enzim olan MAO (Monoamin oksidaz) ve COMT (Katekol-O-metiltransferaz) ile ilgili gen çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Camerena ve arkadaşları (1998) OKB olan kadın hastalarda MAO-A geninde (bu gen X kromozomunda yer alır), bu enzimin düşük aktiviteli allel sıklığında yüksek oranlar bildirmişlerdir. Bu durum bazı OKB türlerinin anormal nöronal transmisyonun enzim defektleri ile olan ilişkisinin kanıtı olarak yorumlanabilir (29). Başka bir çalışmada OKB olan erkek hastalarda, COMT enzimi ile düşük aktiviteli alleli arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. Bu durum OKB'nin cinsiyete bağlı bazı subgrupların düşük MAO aktivitesi ile karakterize olduğu şeklinde yorumlanabilir (30). COMT geni ile yapılan başka bir linkaj çalışmasında OKB ve Tourette Bozukluğunda bu gen ile ilgili anlamlı kanıtlar elde edilememiştir (31).

SSRI'lar serotoninin transporter protein üzerine etki

gösterirler. Bu proteini kodlayan genin (SLC6A4) promotor bölgesindeki polimorfizmin anksiyete, depresyon ve otizm ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu gen OKB'da aday gen olarak araştırılmıştır. 34 hastanın 35 tane heterozigot ana veya babasından 24 tanesinin SLC6A4 "1" allelini taşıdıkları ve bu grubun çoğunluğunun ilaca cevapsız olduğunu, 11 tanesinin de "s" alleli taşıdıklarını belirtilmiştir. SLC6A4 "1" alleli ve OKB arasında linkaj dengesizliği olabileceği öne sürülmüştür (32).

SONUÇ

OKB, şizofreni gibi kompleks psikiyatrik bozuklukların tanı belirsizliği ve metodolojik sorunları genetik çalışmaların başarısını etkilemektedir ve çelişkili bulgulara neden olmaktadır. Bazı OKB olgu-

larının kalıtsal özelliği varken bazılarının yoktur. Başlangıç yaşı, nörolojik semptomlar, bozukluktaki semptom özellikleri gibi alt tiplerinin belirlenmesi, çalışmalardan alınan sonuçları etkileyecektir. Aile ve ikiz çalışmaları açık olarak OKB'nin ailesel geçiş gösterdiğini kanıtlamaktadır. Segregasyon analiz çalışmaları, özellikle simetri ve düzen semptomları olan hastalarda tek gen geçiş mekanizmalarına uymaktadır. Moleküler çalışmalar OKB de olası lokusu belirlemede zayıf kanıtlar elde etmiştir. Serotonin transporter gen alleli ile, dopamin D2 ,D3 ,D4 ve serotonin 2A reseptör genleri ile OKB arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Gelecekte yapılacak görüntüleme yöntemleri, nörobiyolojik araştırmalar, nöropsikolojik testler, tanı sistemlerinin gelişmesi ve farmakolojik yaklaşımların hepsi OKB'nin etyolojisine ışık tutacaktır.

Kaynaklar:

1. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ, Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry 1986; 43 :1180-2
2. Fyer AJ. Anxiety disorder: Genetics. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition, eds. Sadock BJ& Sadock V A. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000; 1462
3. Moldin SO, Gottesman II. Population genetic methods in psychiatry. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition, eds. Sadock BJ& Sadock V A. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000; 172-198
4. Nicolini H, Cruz C, Camerena B, Paez F, Fuente JR. Understanding the genetic basis of obsessive compulsive disorder. CNS Spectrums 1999; 4(5):32-48
5. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burham MA. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry 1988;45: 1094-1099
6. Angst J. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994; 93-104
7. Nicolini H, Orozco B, Guiffra L, Paez F, Mejia J, Carmona MS, Sidenberg D, Fuente JR. Age of onset, gender and severity in obsessive compulsive disorder. A study on Mexican population. Salud Mental 1997;20:1-4
8. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL . Tics and Tourette's disorder: A 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive compulsive children. Am J Psychiatry 1992;149:1244-1251
9. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristic and family history in DSM-III obsessive compulsive Disorder. Am J Psychiatry 1986; 143:317-322
10. Simeon D, Hollender E, Cohen L. Obsessive compulsive related disorders. Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994; 53-63
11. Saba PR, Dastur K, Keshavan MS, Katerji MA . Obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and basal ganglia pathology on MRI (Letter). J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:116-117
12. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive compulsive disorder. Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (Ed); John Wiley and Sons England 1994; 93-114
13. Mc Keon P, Murray R. Familial aspect of obsessive compulsive neurosis. British Journal of Psychiatry 1987; 151:528-534
14. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive compulsive disorder using symptom-based factor scores. Am J Med Genet 1999; 15,88:669-75

15. Lenane MC, Swedo SE, Leonard HL, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL . Psychiatric disorder in first degree relatives of children and adolescent with obsessive compulsive disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1990; 29 :407-412
16. Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de Carmona M . Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993;24 :193-8
17. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R . A family study of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:358-63
18. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1085-1089
19. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Urcus Medicus* 1991; 1:25-28
20. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. Increased prevalence of the seven repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive compulsive disorder with tics. *Neuroscience Letters* 1997;231:1-4
21. Başaran N. *Tıbbi Genetik Ders Kitabı. Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul* 1996; 6. Basım; 298
22. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling H. Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptofan oxygenase genes in large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tic, and obsessive compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152:437-440
23. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene dedected in seasonal affective disorder, obsessive compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biological Psychiatry* 1999;45:615-619
24. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Research* 1998; 81:283-291
25. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, Weissbecker K, de la Fuente JR, Sidenberg D. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 1996; 1:461-465
26. Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Research* 1998; 77:97-104
27. Kim SJ, Veenstra-VanderWeele J, Hanna GL, Gonen D, Leventhal BL, Cook EH Jr. Mutation screening of human 5-HT(2B)receptor gene in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Cell Probes* 2000;14:47-52
28. Billet EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, Badri F, Sasaki T, Buchanan JA, Kennedy JL. Investigation of dopamine system genes in obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Genet.* 1998; 8:163-9
29. Camarena B, Cruz C, de la Fuente J.R, Nicolini H . A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Genetics* 1998; 8:255-257
30. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 4572-5
31. Barr CL, Wigg KG, Sandor P. Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 1999;4:492-5
32. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelemtier J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 270-3