

Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Genetik Çalışmalar

Mehmet Murat Demet¹

ÖZET:

Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) zorla gelen yineleyici fikir, hayal ve dürtüler yani obsesyonlar ve katı, törensel ve zaman kaybına yol açan davranışlar, yani kompulsiyonlardan oluşan bir psikiyatrik bozukluktur. OKB'nin kalıtım özelliğine ilişkin ilk bulgular aile ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Segregasyon analizleri ise OKB kalıtımında majör bir gen bölgesinin sorumlu olabileceğine ilişkin bilgiler sağlamıştır. Yayımlanmış bulunan tek bağlantı çalışmasında 9p kromozom üzerinde çok noktalı bir bağlantı bulunduğu bildirilmiştir. Son dönemde ise genetik çalışmalar OKB etiolojisinde rolü olduğu düşünülen bazı aday genler üzerinde yoğunlaşmış, özellikle serotonerjik ve dopaminerjik sisteme ilişkin genler üzerinde yapılan çalışmalar bu sistemlere ilişkin önceki klinik bulguları destekleyen sonuçlar sağlamıştır. Ayrıca, opioid, glutamaterjik ve immün sistemlere ilişkin genler ile nörogelişimsel genlere ilişkin ilk çalışma sonuçları gelecekteki çalışmalar açısından araştırmacılara umut veren genler olarak belirlenmiştir. Bu yazıda OKB'ye ilişkin aile, ikiz, segregasyon, bağlantı ve aday gen çalışmalarını gözden geçirmektedir.

Anahtar sözcükler: obsesif-kompulsif bozukluk, genetik, segregasyon, bağlantı, aday gen

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:45-52

ABSTRACT:

Genetic findings of obsessive-compulsive disorder

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by repetitive, intrusive ideations, image or urges (obsession) and/or rigid, ritualistic and time-consuming behaviours (compulsions). Early evidences on inheritance of OCD have been obtained from family and twin studies. Segregation analysis provides basic support for existence of a major gene locus. In only published linkage analysis, it was reported that multipoint linkage was found on chromosome 9p. Recently, genetic studies have centered on plausible candidate genes, which are thought to be involved in the etiology of OCD. Preliminary findings from the studies of several candidate genes have contributed to previous clinical findings, especially related to serotonergic and dopaminergic systems. Also, the candidate genes of opioid, glutamatergic systems as well as the genes of immune system and neurodevelopmental progress give hope to researchers for future investigation of these systems. In this review, the family, twin, segregation, linkage, and candidate genes studies of OCD will be reviewed.

Key words: obsessive-compulsive disorder, genetics, segregation, linkage, candidate gene

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:45-52

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) istenmeden gelen, uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici düşünce, hayal ve dürtüler yani obsesyonlar ve kişinin obsesyonlara tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar ya da zihinsel eylemler yani kompulsiyonlar ile belirli bir psikiyatrik bozukluktur. OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %1.9-3.0 olarak bildirilmiştir (1,2). Kronikleşme olasılığı oldukça yüksek olan, birçok olguda alevlenmeler ile giden ve epizodik bir prognoz gösteren obsesif kompulsif bozukluk

yarattığı işlev bozukluğu ve yaşam kalitesinde düşme meydana getirmesi nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya üzerinde en fazla işlev kaybı yaratan ilk 10 tıbbi durum arasında kabul edilmiştir (3). OKB'de kalıtımın rolü üzerinde uzun süreden beri durulmaktadır (4-6). Önceleri aile çalışmaları şeklinde yapılan araştırmalar son zamanlarda özgül genetik yöntemlerle tasarlanmakta ve OKB'nin genetik temeli ile ilgili kesin bir sonuç bulunmamakla birlikte elimizdeki bilgiler giderek artmaktadır. Bu yazıda OKB'ye ilişkin genetik çalışmalar gözden geçirilmiştir.

1. AİLE ÇALIŞMALARI

OKB'de ailesel geçiş 1930'lardan bu yana araştırılan bir konudur (7). Aile ça-

¹Doç. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Mehmet Murat Demet, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa-Türkiye

Telefon / Phone: +90-236-237-6404
Faks / Fax: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address: muratdemet@superonline.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 29 Kasım 2004 / November 29, 2004

lışmaları gözden geçirildiğinde özellikle erken başlanğıçlı ve tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB olgularında genetik geçişi destekleyen sonuçlar elde edildiği (8,9); buna karşın ailesel geçişi göstermeyen çalışma sonuçlarının da (10-12) bildirildiği görülmektedir. Swedo ve arkadaşları (13) ile Lenane ve arkadaşları (14) OKB'li çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında %20-25 gibi yüksek oranda OKB belirlemişlerdir. Bu yüksek sonuçlar örneklemin ortalama yaşının düşük olmasına bağlı olarak erken başlangıcın daha fazla ailesel yükünlük ve daha yüksek geçişe neden olabileceğine bağlanmıştır. Bellodi ve arkadaşları 92 OKB'li hastanın aileleri üzerinde yaptıkları çalışmada, ailelerdeki OKB morbidite oranını %3.4 bulurken; 14 yaş altındaki OKB grubunda ailesel morbidite oranını %8.8 olarak belirlemişlerdir (15). Pauls ve arkadaşlarının yaptıkları bir aile çalışmasında ise 100 OKB ve 100 kontrol ailesi incelenmiş, OKB'li grubun birinci derece akrabalarında %18.2 oranında OKB saptandığı bildirilmiştir (7). Nestdat ve arkadaşlarının yayımladıkları daha yeni bir çalışmada ise OKB olgularının birinci derecede akrabalarında OKB tanısı kontrol yakınlarına göre yaklaşık beş kat fazla bulunmuştur (sırasıyla %11.7 ve %2.7). Yazarlar obsesyonların kompulsiyonlara göre daha yüksek ailesel geçiş özelliği gösterdiğini; ayrıca erken başlanğıçlı OKB alt grubunda ailesel geçiş özelliğinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6).

Aile ve ikiz çalışmaları OKB etiolojisinde en azından belirli alt gruplarda kalıtımla geçebilen bir özellik olduğunu göstermektedir. Ancak şimdiye kadar elde edilen sonuçlar yalnızca genetik geçişin olabileceğini göstermekte, fakat bu genetik özelliğın ne olduğu, geçişte majör bir gen etkisinin olup olmadığı konusunda tanımlama yapmaya yetmemektedir (16).

2. İKİZ ÇALIŞMALARI

OKB'de genetik etkiler ikiz çalışmaları ile de gösterilmiştir. İkiz gruplarında yapılan araştırmalarda monozigot ikizlerde OKB için eş-hastalanma (konkordans) oranı dizigot ikizlere göre oldukça yüksek bulunmuştur (17-20). McGuffin ve Mawson iki monozigot ikiz çiftinde eş-hastalanma bulunduğunu bildirirken (18), Carey ve Gottesman 30 ikiz çifti üzerinde yaptıkları çalışmada monozigotların %87, dizigotların %47'sinde eş-hastalanma belirlemişlerdir (20). Jonnal ve arkadaşları en

uygun kalıtım modelinin obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için %26 oranında kalıtılabilirlik öngördüğünü bildirmişlerdir (21). Andrews ve arkadaşları ise OKB için %26'lık kalıtım oranı saptamışlardır, genetik özelliklerin özgül bir bozukluğa neden olmaktan çok yatkınlaştırıcı bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (22). Öte yandan Torgersen üç monozigot ve 9 dizigot ikiz üzerinde yürüttüğü araştırmasında çiftlerden hiçbirinde eş-hastalanma belirlemediğini bildirmiştir (23). Cavallini ve Bellodi ise monozigot ikizlerde bulunan yüksek eş-hastalanma oranının OKB'de genetik temel varsayımını desteklediğini ancak teorik olarak monozigot örnekleme eş-hastalanma oranının %100 olması beklendiğini belirtmişlerdir (16).

3. SEGREGASYON ÇALIŞMALARI

Segregasyon çalışmaları potansiyel olarak otozomal olan bir majör genin OKB'nin geçişinde rol oynayıp oynamadığını tanımlamak amacı ile yapılmaktadır. Aile ve segregasyon çalışmaları Tourette Sendromu ile OKB arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Tourette sendromu olan hastaların birinci derece akrabalarında OKB oranları %6-26 olarak bildirilmiştir (8,24,25). Öte yandan OKB'li hastaların yakınlarında Tourette Sendromu ve kronik motor tik bozukluğu da genel nüfusa göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (7,26). Nicolini ve arkadaşları ise OKB ve Tourette sendromlu 24 hasta üzerinde yaptıkları bir segregasyon çalışmasında OKB'li ailelerde OKB'nin geçişi için Mendelyan modeli uygun bulmuşlar, ancak resesif ya da dominant ayrımına varmak için örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir (16). Benzer şekilde Cavallini ve arkadaşları da kadınlarda daha belirgin olmak üzere 0.01'lik gen frekansı ve %8 homozigot AA-heterozigot Aa şeklinde yüksek penetrans ile Mendelyan bir dominant modelin en uygun model olduğunu ileri sürmüşlerdir (27). Öte yandan Alsobrook ve arkadaşları OKB olgularını alt gruplara ayırmadan analiz ettiklerinde en uygun geçiş modelinin non-Mendelyan model olduğunu; pozitif aile öykülü alt grupta ise tek büyük bölge (single major locus) ve çok etkenli zemin modeli şeklinde karışık bir modelin olduğunu, simetri/düzenleme obsesyon ve kompulsiyon içeriği olan grupta ise tek majör bölge modelinin en uygun model olduğunu ileri sürmüşlerdir (28). Sonuç olarak segregasyon

çalışmaları OKB'de muhtemelen dominant olan ve kadınlarda daha kuvvetli etkiye sahip olan bir majör gen bölgesinin olabileceğini göstermektedir (29).

4. BAĞLANTI (LINKAGE) ÇALIŞMALARI

OKB olguları üzerinde yapılmış ve yayımlanmış ilk bağlantı çalışmasında Hanna ve arkadaşları 349 markır (marker) ve ortalama 11.3 cm'lik markırlar arası mesafe parametresi kullanmışlar ve kromozom 9p üzerinde 2.25 LOD puanı ile parametrik; 19q üzerinde de 1.73 LOD puanı ile non-parametrik çok noktadan (multipoint) bağlantı işareti saptamışlar, özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölgenin daha ileri araştırmalar ile incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (30). 2004 yılında Willour ve arkadaşları yayımladıkları bir çalışmada bu çalışma sonuçlarını destekler bulguların belirlendiği bildirilmiştir (31).

5. MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALARI

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen pozitif sonuçlar ve özellikle de segregasyon analizlerinde üzerinde durulan tek gen bölgesi modeli OKB riskini arttıracak bir çok aday gen üzerinde araştırma yapılmasına yol açmıştır. Nörotransmitter metabolizmasına ilişkin genler ve nörogelişimsel yollar ile ilişkili genler asiasyon çalışmaları ile incelenmiştir.

a. Serotonin ile ilgili çalışmalar:

Serotonin geri alım engelleyicilerin obsesif-kompulsif belirtiler üzerindeki etkinliği ve mCPP (metil kloro fenil piperazin) maddesinin obsesif-kompulsif belirtilere yol açması serotonerjik yollarda işlev bozukluğu olabileceğini gösteren göstergeler olarak kabul edilmektedir. Bu durum OKB'de serotonin metabolizmasında işlevi olan genlerin araştırılmasına yol açmıştır.

Serotonin taşıyıcısı: Kromozom 17 üzerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) serotonin geri alım engelleyicilerin klinik etkinlikleri için hedef bölgedir. Heils ve arkadaşları bu bölge üzerindeki gen promoter bölgesi (5HTTLPR) içinde bir mutasyon saptamışlar (32); daha sonra Lesch ve arkadaşları 44-bp sekansının bulunmaması şeklinde bir polimorfizmin genin transkripsiyon aktivitesinde bir azalmaya yol açabileceğini ileri sür-

müşlerdir (33). OKB'de bu polimorfizmin L ve S varyantlarından özellikle L alleli üzerinde durulmaktadır. McDougle ve arkadaşları (34) ile Bengel ve arkadaşları (35) 5HTTLPR'nin I alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir. Meira-Lima ve arkadaşları (2004) ise OKB grubunda 5HTTLPR'nin L allelinin yüksek miktarda temsil edildiğini bildirmişler, ancak homojen LL genotipi sıklığı açısından hastalar ve kontroller arasında fark saptamamışlardır (36). Öte yandan söz konusu polimorfizm ile OKB arasında herhangi bir ilişki saptanmayan çalışma sonuçları da yayımlanmıştır (37,38).

5HT2A reseptörü: OKB tedavisinde 5HT2A reseptörlerinin serotonin geri alım engelleyicileri ile aktivasyonu serotonin transmisyonunu artırarak etkili olmaktadır. Enoch ve arkadaşları 5HT2A'yı kodlayan gen üzerindeki bir promoter polimorfizmin bozukluğa yatkınlığı artırdığını, 5HT2A reseptör geni -1438 G/A promoter polimorfizminin mükemmeliyetçilik veya obsesyonallite gibi davranış özelliklerine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (39,40). Ancak bu sonuçlar sonraki çalışmalarda tekrarlanmamıştır (41). Son dönemde yapılan bir araştırmada ise Tot ve arkadaşları 5HT2A reseptör geninin -1438 G/A ve T102C polimorfizmlerinin OKB riskinin artışı ile ilişkili olmadığı ancak T102C'nin TT genotipinin ve -1438 G/A'nın AA genotipinin OKB'nin klinik şiddeti ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (42). Bu konuda yapılan yeni bir çalışmada T102C ile OKB arasında herhangi bir ilişki belirlenmediği, ancak C516T varyantı ile OKB arasında anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (36).

5HT2B reseptörü: 5-HT2B reseptörü görece daha yeni bulunarak serotonin reseptör ailesine katılan bir reseptördür. Bu reseptörü kodlayan gen, HTR2B geni farmakolojik ve pozisyonel olarak özellikle erken başlangıçlı OKB'de aday gen olarak görülmektedir. Güncel bilgilere göre 5-HT2B reseptörünün fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte serotoninin embriyojenik morfojenesis üzerindeki etkilerine aracılık ettiği (43) ve aktivasyonunun anksiyolitik etki yarattığı (44,45) bildirilmiştir. Bu prelinik çalışma sonuçlarından yola çıkarak, 5-HT2B reseptör geni olan HTR2B geninin erken başlangıçlı OKB ile ilişkisini araştıran Kim ve arkadaşları herhangi bir ilişki saptamamışlar, ancak bu sonucun 5-HT2B2'nin mRNA tarafından transkripsiyon sonrası-

da modülasyonunu dışlayamayacağını ileri sürmüşlerdir (46).

5-HT1Db reseptörü: 5-HT1Db bir terminal otoresseptördür. Otistik hastalarda ağır, yineleyici davranışların yüksek 5-HT1D duyarlılığından kaynaklanabileceği bildirilmiş, bu reseptörün geninin özellikle yineleyici tipte davranışlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (47). Selektif olmayan mCPP ve selektif agonist olan sumatriptanın OKB belirtilerinde akut kötüleşmeye neden olması bu reseptör geninin de OKB genetiğinde aday gen olarak incelenmesine yol açmıştır. Mundo ve arkadaşları 5-HT1Db reseptör geninin G861C polimorfizmi ile OKB arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlar, özellikle G varyantının OKB gelişme riski ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (48). Aynı araştırmacı grubu, 2002 yılında yayımladıkları bir çalışmada, önceki çalışmada sundukları sonuçları daha geniş OKB ailesi örnekleminde destekleyen sonuçlar elde ettiklerini ileri sürmüşlerdir (49). Son dönemde yapılan bir araştırmada ise Afrikalılardan oluşan bir örnekleme erkek hastalarda 5-HT1Db geninin G861C varyantında C allelinin kontrollere göre daha anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (50). Ancak di Bella ve arkadaşları İtalyan örneklem üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5-HT1Db geni ile OKB'ye yakınlık arasında herhangi bir ilişki belirlemediklerini bildirmişlerdir (51).

b. Dopamin ile ilgili çalışmalar:

Tourette sendromunda dopaminerjik mekanizmaların muhtemel işlev bozukluğu ve OKB ile Tourette sendromunun yüksek komorbidite oranları OKB etiolojisinde dopaminerjik işlevlerin de incelenmesine yol açmıştır (7,8,24-26). Son dönemde yapılan bir çalışmada Denys ve arkadaşları OKB hastalarında sol kaudat çekirdekte D2 reseptör bağlanma alanlarının önemli derecede azaldığını belirlemişlerdir (52). Ayrıca D4 reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizm (DRD4) ile OKB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (53,54). Billet ve arkadaşları OKB hastalarında dopamin transporter, D2 reseptör geni, D3 reseptör geni ve D4 reseptör geni polimorfizmlerini araştırmışlar ve yalnızca DRD4 varyantı ile OKB arasında ilişki saptamışlardır (55). Öte yandan Hemmings ve arkadaşları OKB hastalarında dopamin transporter geni (DAT) A9-alleli içeren genotiplerin arttığını belirlemişlerdir (56). Aynı araştırmacı grubu 2004

yılında yayımladıkları bir araştırmada erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı OKB'yi genetik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırmışlar, DRD4 geninin A7 allelinin erken başlangıçlı OKB'lerde daha düşük sıklıkta bulunduğu; bu sonucun DRD4 polimorfizminin özellikle erken başlangıçlı OKB'nin ortaya çıkmasında rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (57). Son dönemde elde edilen bu olumlu sonuca karşın dopamin transporter geni (DAT) ve D4 geni (DRD4) polimorfizmleri ile ilgili çalışmaların erken başlangıçlı, pozitif aile öyküsü olan OKB olgularında yinelenmesi gereği bulunmaktadır.

c. COMT geni ile ilgili çalışmalar:

Katekol-o-metil transferaz (COMT) katekolaminlerin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) temel yıkım enzimidir. Karayorgou ve arkadaşları erkek OKB olguları ile 22q kromozom üzerindeki COMT enzim geni polimorfizmi arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir (58). Daha yeni bir çalışmada Schindler ve arkadaşları COMT homozigotesi (HH veya LL) ile OKB arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir (59). 2001 yılında Niehaus ve arkadaşları OKB hastalarında H/L genotipini daha yüksek sıklıkla saptamışlardır (60). Alsobrook ve arkadaşları ise kadın OKB olgularında ile düşük aktiviteli COMT alleli arasında ilişki belirlediklerini bildirmişlerdir (61). Öte yandan bu konuda yayımlanan son çalışmada Meira-Lima ve arkadaşları OKB ile COMT gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (38). Bu çalışma sonuçları COMT'un allelik varyasyonlarının OKB'ye yakınlığa neden olabileceğini göstermektedir. Öte yandan Erdal ve arkadaşları COMT gen polimorfizmi ile OKB arasında doğrudan bir ilişki belirlemediklerini, ancak L alleli için homozigot ya da heterozigot olan olgularda H alleli için homozigot olanlara göre daha yüksek içgörü puanları saptadıklarını bildirmişlerdir (62). Son dönemde yayımlanan bir metaanaliz çalışmasında da COMT gen polimorfizmi ile OKB arasında, cinsiyet ilişkisi de dahil olmak üzere bir ilişki olduğuna ilişkin yeterli bir kanıt olmadığı ileri sürülmüştür (63).

d. MAO-A geni ile ilgili çalışmalar:

MAO-A enzimi X kromozomu MAO-A geni tarafından kodlanmaktadır. MAO inhibitörlerinin OKB olgularının tedavisinde etkin olduğunun gösterilmesi (64,65) bu gen polimorfizmi ile OKB arasındaki olası ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. MAO-A geninin özellikle I

allelinin OKB'li kadınlarda anlamlı düzeyde daha sık olduğu bildirilmiştir (66,67). Öte yandan son dönemde yapılan bir çalışmada ise MAO-A gen polimorfizmi ile OKB arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (56).

e. μ Opiod reseptör geni ile ilgili çalışmalar:

Opioid antagonisti naloksonun OKB belirtilerini alevlendirmesi, opioid agonisti tramodolun bazı hastalarda tedavi edici etkilerinin olması opioid reseptörleri üzerinde genetik çalışma yapılmasına yol açmıştır. Uraca ve arkadaşları opioid reseptör geninin C17T ve A118G polimorfizmlerini incelemiş ve özellikle tiklerin eşlik ettiği OKB olgularında OKB ile A118G polimorfizminin +G allelik varyantı arasında istatistiksel anlamlılığa çok yakın ilişki belirlediklerini bildirmişlerdir (68).

f. Glikoprotein geni ile ilgili çalışmalar:

Streptokok enfeksiyonlarından sonra gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik tabloda obsesif-kompulsif bulguların belirlenmesi immün yanıtla ilgili genlerin OKB'de aday gen olarak incelenmesine neden olmuştur. MOG (myelin oligodendrosit glikoprotein) bu genlerden biridir. MOG geninin dört polimorfizmi (dinukleotid CA repeat-MOG2, tetranukleotid TAAA repeat MOG4, intronik tek (single) nukleotid C1334T ve intronik tek nukleotid C1099T) OKB ile ilişkileri açısından incelenmiş, MOG4'ün 459-bp alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (69).

g. Glutamat ile ilgili çalışmalar:

Son dönemde OKB'de glutamat tarafından düzenlenen talamo-kortikal-striatal işlev bozukluğundan söz edilmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak glutamat reseptörü iyonotropik NMDA 2B (GRIN2B) ve OKB ilişkisi incelenmiş, bu genin (GRIN2B) 5072T/G varyantı ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (70). Delorme ve arkadaşları ise bir başka glutamat sistemine dahil iki kainat reseptörü olan glutamat reseptörü iyonotropik kainat 2 (GRIK2) ve glutamat reseptörü iyonotropik kainat (GRIK3) ile OKB arasındaki ilişkiyi incelemişler, bir bağlantı sağlanmamasına karşın otizmle ilişkili bulunan GRIK2 SNP (tek nukleotid polimorfizm) 1867 polimorfizminin OKB olgularında beklenenden daha düşük düzeyde kalıtıldığını belirlemişlerdir (71). Otizm ile obsesif-kompulsif belirtiler arasındaki ilişki başka ça-

lışmalarda da gösterilmiştir. Obsesif-kompulsif belirtilerin otizm spektrumu bozukluklarında daha sık görüldüğü (72); iki bozukluk grubunda serotoninin önemli rol oynaması, her iki bozukluk etiolojisinde de endojen opioidler ve oksitozinin adının geçmesi ve benzer beyin görüntüleme sonuçlarının elde edilmesi (73) glutamat reseptör geni ile ilişkili pozitif bulguları anlamlı hale getirmektedir.

h. BDNF geni ile ilgili çalışmalar:

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) hücrenin yaşamsal faaliyetleri, farklılaşması ve ölümü ile büyüme faktörlerinden oluşan nörotrofinlere mensup bir faktördür. Fareler üzerinde yürütülen bir hayvan çalışmasında BDNF ifadesindeki kısmi bozulmanın erken erişkinlik çağında merkezi serotonerjik nöronlarda fizyolojik bozukluğa ve sonuçta da ileri yaşlarda bu nöronlarda yapısal bozulmaya yol açtığı belirlenmesi, kromozom 11p13 üzerindeki BDNF lokusunun OKB ile ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. BDNF geni ile OKB'ye yakınlık arasında ilişki olup olmadığının araştırıldığı çalışmada Hall ve arkadaşları OKB'li hastalarda, özellikle proBDNF protein dizilişini etkileyen bir Val66-Met varyasyonunun anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar BDNF ifadesindeki ya da işlevlerindeki kısmi bozulmaların merkezi santral nörotransmisyonunda bozulmalara yol açabileceğini ve ancak başka tip genetik yakınlık özelliklerine bağlı olarak OKB, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk v.s tablolarının ortaya çıkabileceği şeklinde bir açıklamanın akla yakın olduğunu belirtmişlerdir (74,75).

SONUÇ

OKB'de kalıtımın rolüne ilişkin temel bilgiler erken dönem aile ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır. Çelişkili çalışma sonuçlarına karşın elde edilen olumlu sonuçlar OKB'de kalıtımın rolü olabileceğine ilişkin bilgilerin artmasını sağlamıştır. Ancak aile ve ikiz çalışmalarını OKB'de kalıtımın rolüne ilişkin kanıtlar sağlamasına karşın, bu kalıtımın niteliği hakkında bir sonuca varılmasında yeterli olmamaktadır. Daha ileri genetik çalışma modeli olarak segregasyon analizlerinin uygulandığı araştırmalarda, yine çelişkili çalışma sonuçlarına karşın muhtemelen dominant olan ve kadınlarda daha kuvvetli olan bir majör gen bölgesi şeklinde bir geçiş

modeli olabileceği ileri sürülmüştür. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen klinik düzeyde bilgiler ve segregasyon analizlerinden elde edilen geçiş modeline ilişkin bilgiler, araştırmaları OKB kalıtımında rol oynayabileceği düşünülen aday genlerin üzerine odaklanma noktasına getirmiştir.

Birtakım klinik gözlemlere dayandırılarak belirlenen aday genler üzerinde yapılan moleküler genetik araştırmalarda serotonerjik ve dopaminerjik sistemlere ilişkin olarak uzun süreden beri bilinen klinik kanıtlara moleküler genetik düzeyde destekleyici sonuçlar sağlanmıştır. Ancak son dönem COMT ve MAO-A gen çalışmalarında önceki olumlu sonuçların aksine bu genlerin OKB kalıtımındaki rolleri açısından olumsuz sonuçlar elde edil-

miştir. Öte yandan özellikle son dönemde streptokokik enfeksiyonlara ilişkin pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk tablolarında obsesif-kompulsif belirtilerin görülmesinden yola çıkılarak araştırılan immun sistemle ilişkili aday gen çalışmalarından elde edilen ilk olumlu sonuçlar, OKB ile immun sistem ilişkisini en azından bazı OKB alt gruplarında gelecekte araştırılmaya değer bir alan durumuna getirmektedir. Tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB alt grubunda μ opioid reseptör genlerine ilişkin bulguların elde edilmesi opioid sistemin; otizm-OKB benzerliğinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda elde edilen ilk bulgular glutamaterjik sistemin OKB kalıtımı açısından incelenmeye değer sistemler olarak değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Regier DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-958
2. Bourdan KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Reiger DA. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Reports* 1992; 107:663-668
3. Murray CL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected. Cambridge. Mass: Harvard University Press; 1996
4. Woodruff R, Pitts FM. Monozygotic twins with obsessional illness. *Am J Psychiatry* 1964; 120:1075-1080
5. Marks IM, Crowe M, Drewe E, Young J, Dewhurst WG. Obsessive-compulsive neurosis in identical twins. *Br J Psychiatry* 1969; 115:991-998
6. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:358-363
7. Pauls DL, Alsobrook JP II, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 52:76-79
8. 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; 43:1180-1182
9. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48:154-163
10. Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry* 1967; 113:405-413
11. Insel TR, Hoover C, Murphy DL. Parents of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 1983; 13: 807-811
12. McKeon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1987; 151:528-534
13. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard HL, Cheslow DL. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:335-341
14. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 1990; 29:407-412
15. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42:111-120
16. Cavallini MC, Bellodi L. Genetics of anxiety disorder: Part I. In: *Anxiety Disorder* (eds. E.J.L. Griez, C. Faravelli, D. Nutt, D. Zohar), John Wiley & Sons Ltd., 2001
17. Inouye E. Similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1965; 21:1171-1175
18. McGuffin P, Mawson D. Obsessive compulsive neurosis: Two identical twin pairs. *Br J Psychiatry*, 1980; 137:285-287
19. Rasmussen SA, Tsuang MT. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:450-457
20. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobia, and obsessive-compulsive disorder. In: Klein D, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, NY: Raven Press; 1981; 117-136
21. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet* 2000; 96:791-796
22. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990; 19:23-29

23. Torgersen S. Genetic factor in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1085-1089
24. Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1166-1171
25. Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad JL. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry* 1989; 26:69-73
26. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapaport JL. Tics and Tourette's disorder: A 2 to 7 years follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1244-1251
27. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999; 88:38-43
28. 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; 88:669-675
29. Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain & Development* 2003; 25 (Suppl. 1):55-61
30. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 2002; 114:541-552
31. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ, Wang Y, Liang KY, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M, Nestadt G. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2004; 75:508-513
32. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66:2621-2624
33. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531
34. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:270-273
35. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, Murphy DL. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4:463-466
36. Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikegana E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain and Behavior* 2004; 3:75-79
37. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive-compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997; 2:403-406
38. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernandez S, de IF Jr, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:269-272
39. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5HT2A promoter polymorphism -1438 G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998; 351:1785-1786
40. Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:385-388
41. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak SF, Landa S, Poyurovsky M, Shapira B, Weizman R. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:205-209
42. Tot Ş, Erdal ME, Yazıcı K, Yazıcı AE, Metin Ö. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2003; 18:249-254
43. Choi DS, Ward SJ, Messaddeq N, Launay J, Maroteaux L. 5-HT2B receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardial cells. *Development* 1997; 124:1745-1755
44. Kennett GA, Wood MD, Bright F, Cilia J, Piper DC, Gager T, Thomas D, Baxter GS, Forbes IT, Ham P, Blackburn TP. In vitro and in vivo profile of SB 206553, a potent 5-HT2C/5-HT2B receptor antagonist with anxiolytic-like properties. *Br J Pharmacol* 1996; 117:427-434
45. Duxon MS, Kennett GA, Lightowler S, Blackburn TR, Fone KCF. Activation of 5-HT2B receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology* 1997; 36:601-608
46. Kim SJ, Veenstra-VanderWeele J, Hanna GL, Gonen D, Leventhal BL, Cook EH, Jr. Mutation screening of human 5-HT2B receptor gene in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Molecular and Cellular Probes* 2000; 14:47-52
47. Hollander E, Pallanti S. 5-HTID function and repetitive behaviors. *Am J Psychiatry* 2001; 158:972-973 [Letter]
48. Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HTIDb receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 2000; 157:1160-1161
49. Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBridge J, Macciardi F, Kennedy JL. 5HTIDb receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 2002; 7:805-809
50. Lochner C, Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, Niehaus DJH, Stein DJ. Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:105-113
51. Di Bella D, Cavallini MC, Bellodi L. No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HTIDb receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1783-1785

52. Denys D, vanderWee N, Janssen J, DeGeus F, Westenberg HG. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:1041-1045
53. 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 dopamin D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci* 1997; 231:1-4 [Letter]
54. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, Bourdel MC, Mouren-Simeoni MC, Rouillon F, Loo H, Krebs MO. Association between the dopamin receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2003; 116:55-59
55. Billett EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, Badri F, Sasaki T, Buchanan JA, Kennedy JL. Investigation of dopamin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8:163-169
56. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Niehaus DJH, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, Corfield VA, Stein DJ. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:93-98
57. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJH, Knowles JA, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Stein DJ. Early-versus late-onset obsessive-compulsive disorder : investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004 ; 128 :175-182
58. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos JA. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1178-1189
59. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96:721-724
60. Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, du Toit PL, van Kradenburg J, Moolman-Smook JC, Weyers JB, Potgieter A, Seedat S, Emsley RA, Knowles JA, Brink PA, Stein DJ. Association between a catechol-O-metil transferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord* 2001; 65:61-65
61. Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet* 2002;114:116-120
62. Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, Derici E, Camdeviren H. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2003; 18:41-5
63. Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*, 2003; 123:64-69
64. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon M. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161:665-670
65. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1261-1264
66. Camarena B, Cruz C, de IF Jr, Nicolini H. A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8:255-257
67. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gomez A, de IF Jr, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105:279-282
68. Urraca N, Camarena B, Gomez-Caudillo L, Esmar MC, Nicolini H. Mu opioid receptor gene as a candidate for the study of obsessive-compulsive disorder with and without tics. *Am J Med Genet* 2004; 127:94-96
69. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Kennedy JL. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2004; 129:64-68
70. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology* 2004; 174:530-538
71. Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, Maier W, Bourgeron T, Leboyer M. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport* 2004; 15:699-702
72. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF. Obsessive-compulsive symptoms in parents of Tourette Syndrome probands and autism spectrum disorder probands. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:348-352
73. Gross-Isseroff R, Hermesh H, Weizman A. Obsessive-compulsive behaviour in autism-towards an autistic-obsessive compulsive syndrome? *World J Biol Psychiatry* 2001; 2:193-197
74. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 2003;73:370-376
75. Vardar E. Obsesif kompulsif bozukluğun genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000;10:153-159