

# ÂİLESİNDE VEYA İLK ÇOCUĞUNDA OTİSTİK BOZUKLUK ÖYKÜSÜ OLAN ÇİFTLERDE ÇOCUK SÂHİBİ OLMA: TAVSİYELER VE SON GENETİK ÇALIŞMALAR

## GİRİŞ

Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) belirtileri sıklıkla erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. YGB'ların arasında en sık görüleni ise Otistik Bozukluk'tur (OB) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Kalıtsal geçiş özelliği nedeniyle, âilesinde veya birinci çocuğunda OB öyküsü olan ebeveynler için genetik danışmanlığın rolü çok önemlidir. Âilelerin en çok sorduğu sorular şu özelliklere yöneliktir: 1) Âile öyküsünde OB tanısı almış bireylerin varlığı durumunda, kendi çocuklarında OB ortaya çıkma riski; 2) Birinci çocuklarında OB görüldüğü takdirde, ikinci çocuklarında da ortaya çıkma riski.

Ancak, çocuk yapma ile ilgili kararın verilmesi için, OB'de kalıtsal riskin bilinmesi kadar, bozukluğun sağaltım süreci ve bunun âileye getirdiği yükümlülüklerle ilgili bilgi gereksinimi de söz konusudur. OB'nin tedavisi, erken çocukluk döneminden itibaren, tüm akademik yaş dönemlerini kapsayan bir özel eğitim süreci ve ortaya çıkan davranışsal sorunlar karşısında eklenecek tıbbî tedavi süreçlerini kapsar. Bu tedavi, çok uzun yıllar alan, yoğun ebeveyn çabası gerektiren bir tedavi şekli olup, ebeveynlerde yıllar içerisinde kronik yorgunluk veya depresyon be-

Neslim Güvendeğer\*

## ÖZET

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'ın (YGB) içerisinde en sık görüleni Otistik Bozukluk'tur (OB). Kalıtsal geçiş özelliği nedeniyle, âilesinde veya birinci çocuğunda OB öyküsü olan ebeveynler için genetik danışmanlığın rolü çok önemlidir. Otizmin genel popülasyondaki prevalansı 1/1000, erkek/kız oranı 4/1'dir. Otistik bireye sâhip âilelerde, tekrar otistik birey görülme sıklığı, genel popülasyon prevalansından 45 kez fazladır. Etkilenmiş çocukların kardeşlerinde otizm görülme sıklığı %2-8'dir. Çalışmalar, otizmin nedenleri arasında çoğul genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Çoğul genler arasındaki etkileşimler, "idiyopatik otizme" yol açar. Otizme sebep olabilecek belirgin bir prenatal veya perinatal sebep ise bulunmamıştır. Yapılan kromozom çalışmaları, kromozom 15q11-13'ün babadan gelen dublikasyonunun otizm ile ilgili olabileceğini göstermiştir. Diğer çalışmalarda ise, kromozom 7q31-q33, 17q11-q12, 7q22-31, 2q32'nin otizm ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, serotonin taşıyıcı geninin varyant alellerinin, diğer genler ve çevresel faktörlerle etkileşime girip, otistik hastalarda yüksek serotonin düzeylerine yol açtığı saptanmıştır. Ek olarak, otizmin mitokondrial aspartat/glutamat taşıyıcısını (AGC1) kodlayan SLC25A12 geniyile de ilişkisi araştırılmıştır.

Sonuç olarak, otizme kesin sebep olacak genler henüz tam saptanmamıştır. OB, sağaltım şeması açısından, birey, âile ve toplum adına, ağır derecede maddî ve mânevî yük getiren bir durum olduğu için, âilesinde veya birinci çocuğunda otistik birey bulunan çiftlerde, çocuk sâhibi olma kararı aşamasında âile ve genetik danışmanlığının rolü son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Otistik Bozukluk, genetik geçiş, âile danışmanlığı

## HAVING A NEW CHILD IN COUPLES WHO HAVE AUTISTIC DISORDER IN THE FIRST CHILD OR A FAMILY HISTORY OF AUTISM: LATEST GENETICAL STUDIES AND SUGGESTIONS

## ABSTRACT

Autistic Disorder is the most common type seen among Pervasive Developmental Disorders (PDD). Since all the studies suggest a genetic transmission for Autistic Disorder (AD), genetic counseling plays a very important role for couples who have an autistic individual in their families and for couples whose first born children are diagnosed as autistic.

Prevalence of AD in the general population is estimated to be 1/1000; male/ female ratio is estimated to be 4/1. Recurrence risk in families with autistic subjects is 45 times greater than the prevalence in the general population. The recurrence rate in siblings of affected children is approximately 2% to 8%. Studies suggest that multiple genetic factors play role in the etiology of AD and results of the studies rule out X-linkage as the prevailing type of inheritance. The interactions between these multiple genes cause "idiopathic autism" but that epigenetic factors and exposure to other environmental factors, may contribute to autism-related traits. A specific perinatal or prenatal factor has not been identified in the etiology of Autistic Disorder.

It has been suggested that paternal duplication of chromosome 15q11-13 may cause AD. Other chromosomes, which are suggested to be related with autism are, 7q31-q33, 17q11-q12, 7q22-31, 2q32. Additionally, it has been examined that, specific serotonin transporter gene variants, modulate transporter reuptake function, so that they possibly influence the occurrence of hyperserotonemia in autistic patients. Also, SLC25A12 gene, encoding mi-

\*Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Telefon: 0 232 4895656 / 2219 / e-posta Adresi: nesling@superonline.com

tochondrial aspartate/glutamate carrier and its association and linkage with autism has been studied.

Specific genes related with AD have not been identified yet. Since treating and handling an autistic child cause hard economical and social obligations for the families, genetic and family counseling play a very important role in couples who are under risk and planning to have a new child. In that case, parents who wish to have more children must be informed that their statistical risk of having an autistic child is increased.

**Keywords:** Autistic Disorder, genetic transmission, family counseling

lirtilerine yol açabilir.

Dolayısıyla, bozukluğun bireye, aileye ve topluma yükleyeceği bir dizi sorun, çocuk sâhibi olma konusunda bilinçli olarak karar vermeyi sağlayacak bilgilenmeyi gerektirir.

### ÇALIŞMA SONUÇLARI

**1) OB görülme sıklığı ve genetik yüklülük:** Epidemiyolojik çalışmalara göre, YGB'nin prevalansı 3-6/1000'dir (Muhle 2004). Otizmin genel popülasyondaki prevalansı 1/1000'dir. Erkek/kız oranı: 4/1'dir. Otistik bireye sâhip âilelerde, tekrar otistik birey görülme sıklığı, genel popülasyon prevalansından 45 kez fazladır (Jamain 2003). Âilelerde erkekten erkeğe geçiş görülmesi, bozukluğun özellikle X-kromozomuna bağlı olarak geçmediğini düşündürmektedir. Etkilenmiş çocukların kardeşlerinde otizm görülme sıklığı %2-8 olup, bu oran genel popülasyondaki prevalans hızından daha yüksek, tek gen bozukluğundaki prevalans hızından ise daha düşüktür (Muhle 2004).

OB'de tek cinsiyet yüklülüğü genetik yönlerden araştırılmış olup, 17q11 kromozomunda erkeğe özgül geçişte yoğunlaşma olduğu saptanmıştır (Stone ve ark. 2004).

Otizmin etiolojisinde genetik ve genetik olmayan çoğul nedenler söz konusudur. YGB'den Rett Sendromu, çoğu bireyde MeCP2 (Metil-CPG bağlama proteininde) mutasyon olmasıyla ilişkilidir. Diğer YGB'lerde (OB, Asperger Bozukluğu, Dezintegratif Bozukluk, Başka Türli Adlandırılmayan YGB'ler), tek bir genetik veya genetik olmayan neden ileri sürülememiştir. Yapılan tüm çalışmalar, otizmin temel nedenleri arasında çoğul genetik faktörlerin rol oynadığını açığa çıkarmaktadır (Jamain 2003, Muhle 2004). Tuberöz sklerozis ve frajil-X sendromunda otizme sık rastlanır. Fakat bu grup bozukluklar otizm vak'alarının az bir kısmından sorumludur (Lewis 1996). Sonuç olarak, tanı alan tıbbî durumlar, sitogenetik anormâllikler ve tek gen bozukluklarının hepsi birden, otistik vak'aların %10'nun azından sorumludur. Dolayısıyla, altta yatan tıbbî bir durumun varlığına çok az bir grupta rastlanır (Jamain 2003, Muhle 2004).

**İkiz çalışmaları:** Tek yumurta ikizlerinde otizm görülme sıklığını %60, ayrı yumurta ikizlerinde ise bu sıklığın %0 olduğunu göstermiştir. Bu durum, otizmde genetik geçişin rol oynadığını göstermektedir. İletişim ve etkileşim sorunlarını da içeren da-

ha geniş bir fenotip araştırıldığında, tek yumurta ikizlerinde otizmin birlikte görülme sıklığı %60'dan %92'ye çıkmış olup, ayrı yumurta ikizlerinde ise %0'dan %10'a yükselmiştir. Bu sonuçlara göre, çoğul genler arasındaki etkileşimler "idiyopatik

otizme" yol açar, ancak epigenetik faktörler ve çevresel değişkenlere mâruz kalma durumunda, "otizm benzeri özellikler" ortaya çıkabilir. Çalışmalara göre, hangi veya kaç sayıda genin bu tabloda rol oynadığı bilinmemektedir. Genetik etiyoloji heterojendir (değişik âilelerde değişik genler sorumludur). YGB'de geniş fenotipik değişkenlerin varlığı, bireyin genomunda, çoğul genlerin (ayrı genler ve bunların birleşimlerinin) etkileşime girdiğini düşündürmektedir (Jamain 2003, Muhle 2004). Yine bazı çalışmalara göre, otizm "tek tip bozukluk" değildir. Biyolojik ve genetik belirleyicileri saptansa dahi, bu belirleyiciler, fenotipe sâhip tüm bireylerde mevcut olmayacaktır (Charman 2003).

**2) OB için prenatal ve perinatal risk faktörleri:** YGB tanılı bir grup çocuk, bunların kardeşleriyle ve rastgele seçilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, YGB'li çocukların daha sıklıkla ilk doğan çocuk oldukları ve anlamlı derecede daha yaşlı ebeveynlere sâhip oldukları saptanmıştır. YGB'li annelerde, düşük tehdidi, zor doğum daha fazla oranda tesbit edilmiştir. Yine bu olgularda fôtal distrese daha fazla rastlanmış olup, 1 dakikalık APGAR puanları 6'dan daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Glasson ve ark. 2004). Epidemiyolojik çalışmalara göre, toksik ajana mâruz kalma, teratojen maddeler, perinatal sorunlar, rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonları gibi bazı çevresel faktörler, otizm vak'alarının bir kısmından sorumludur (Muhle 2004). Otizm tanısı almış olan vak'alarda komplikasyon oranı, Başka Türli Adlandırılmayan YGB veya Asperger Sendromuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak komplikasyon profili açısından, otistik vak'aların normâl olan kardeşleri, kontrol grubundansa otistik vak'alara daha benzer olarak tesbit edildiği için, sonuç olarak otizme sebep olabilecek tek bir obstetrik faktör bulunmayıp, otistik vak'alarda obstetrik komplikasyon prevalansının artışı, büyük oranda altta yatan genetik faktörlere veya bu faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşimine bağlıdır (Glasson ve ark 2004).

**3) OB'yle ilgili kromozom çalışmaları:** Otizmde, 15q11-q13 anomâlisi (15q11-13'ün babadan gelen duplikasyonu) ve sebep olabilecek diğer tıbbî durumlar araştırılmış ancak, özel olarak YGB'ye sebep olarak ileri sürülebilecek tıbbî veya sitogenetik bir durum ortaya çıkartılamamıştır (Cook 2001, Bolton ve ark. 2004). Ancak, 15q11-q13 lokusunda sitogenetik anormâlliklerin varlığı otizmde oldukça sık olup, kromozom 15 dublikasyonu olan bireylerde,

bir "kromozom 15 fenotipi" tanımlanmıştır (Lauritsen 2001, Muhle 2004). Birden fazla bireyde otizm saptanan âilelerde yapılan tüm genom taramalarında, otizme sebep olan en az 10 genin etkileşim teorisi ileri sürülmüştür. Çalışmalarda 7q31-q33'deki bir konuşma bölgesinin otizmle en fazla ilişkili olabileceği saptanmıştır. Diğer aday genler arasında kromozom 7q22-q33'deki FOXP2, RAY1/ST7, IMMP2L ve RELN genleri ve GABA(A) reseptörü ile kromozom 15q11-q13'deki UBE3A genleri sayılabilir. 17q11-q12 kromozomundaki serotonin taşıyıcı geninin varyant alelleri, otistik bireylerde otistik olmayanlara göre daha siktir (Muhle 2004). Çalışmalarda sıklıkla kromozom 7q22-31 ve 2q32'de otizme sebep olabilecek bölgeler saptanmış olup, bu bölgelerdeki aday genlerin nörolojik işlevleri değişip, otistik bulgulara yol açabilir (Barnby 2003). Kromozom 2q, 7q, 6q, 15q'nun bazı bölgelerindeki bazı genlerin otizm ile ilgili bazı mutasyonlarda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, net olarak otizme yol açan bir gen saptanamamıştır (Jamain 2003).

**4) OB'nin, serotonin taşıyıcı geninin variant alelleri ile ilişkisi:** Serotonin taşıyıcı geninin (HTT, lokus SLC6A4) polimorfizm göstermesi konusu, otizm etiyolojisinde özel bir yer tutmaktadır. Bunun nedenleri şunlardır: a) Otizmde trombosit serotonin düzeyinde yüksek seviyelere yol açar. Söz konusu SLC6A4 alellerinin, diğer genler ve çevresel faktörlerle etkileşime girip, bir grup otistik hastada yüksek serotonin düzeylerine yol açtığı saptanmıştır (Coutinho ve ark. 2004). Serotonin taşıyıcı geninin delesyon/insersiyon polimorfizminin kuşaklar arasındaki uzun (l) ve kısa (s) alelli geçişi araştırılmıştır. Otistik bireyler ve bunların otistik olmayan kardeşleri arasında, bu alellerin geçişi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Kuşaklar arasındaki alel geçişinin sosyal ve iletişimsel sorunların şiddetiyle ilgili olduğu saptanmıştır. Şöyle ki, (s) alel geçişinin daha fazla olduğu bireylerde, sosyal ve iletişimsel sorunlar daha şiddetli olup, (l) alel geçişinin daha fazla olduğu bireylerde ise, sosyal ve iletişimsel sorunlar hafif/orta şiddette saptanmıştır. Bu verilere göre, serotonin taşıyıcı geninin alelleri kendi başlarına otizm açısından bir risk oluşturmaktansa, otistik davranışların sosyal ve iletişimsel alanlardaki şiddetini belirler (Tordjman ve ark. 2001). Çalışmalara göre, 17q11-q12 kromozomundaki serotonin taşıyıcı geninin varyant alelleri, otistik bireylerde otistik olmayanlara göre daha siktir (Muhle 2004).

**5) Otistik Bozukluk ve mitokondrial aspartat/glutamat taşıyıcısını (AGC1) kodlayan SLC25A12 geniyle**

**ilişkisi:** Otistik bireylerde, mitokondrial aspartat/glutamat taşıyıcısını (AGC1) kodlayan SLC25A12 geninde, otistik olmayan bireylere göre farklı özellik gösteren 2 basit nükleotid polimorfizmi (SNPs) saptanmıştır (Ramos ve ark. 2004).

**6) Prenatal tanı, tedavi olasılığı ve genetik danışmanlık:** Otizme yol açan genler tam olarak tesbit edilmediği sürece, prenatal tanı sâdece nâdir sayıdaki tek gen bozukluğuna veya özgül kromozom anomalilerine bağlı bozukluklarda söz konusu olabilecektir. Etkilenmiş çocukların kardeşlerinde otizm görülme riski %2-8'dir. Otizme neden olan genler ile bunların beyin gelişimi ve fizyolojisi üzerindeki etkileri belirlenmedikçe, etkili bir tedavi yöntemi bulmak kolay olmayacaktır (Muhle 2004). Otizmin çoğul genleri ilgilendiren bir bozukluk olması sebebiyle, sorumlu herhangi bir genin tespitiyle geçişin önlenmesinde veya bozukluğun tedavisinde başarı sağlanabilir (Cook 2001). Genetik geçişin otizm etiyolojisi üzerindeki etkisine dâir bilgiler yoğunlaştıkça, geniş âilesinde otistik birey olan ebeveynler, kendi çocuklarında otizmin görülme sıklığını belirlemek üzere genetik danışmanlık almaktadırlar. Rekürrens riskinin sadece otizm ile ilgili olmayıp, daha geniş bir fenotipi de kapsayabileceği unutulmamalıdır (Simonoff 1998). Otistik çocukların normal kardeşlerinde konuşma bozukluğu çıkma oranının sık olmadığı tesbit edilmiştir (Pilowsky 2003).

## TARTIŞMA

Otistik bireye sâhip âilelerde tekrar otistik birey görülme ihtimâli genel popülasyon prevalansından %45 daha fazladır (Jamain 2003). Âilede otizm varlığı durumunda, ilk veya ikinci çocuktaki rekürrens sâdece otizm ile ilgili olmayıp, daha geniş bir fenotipi de kapsayabileceği (Simonoff 1998), böyle bir çocuğa sâhip olunduğunda sağaltımda, tanının konduğu zamandan itibaren tüm akademik yaş dönemini kapsayan bir özel eğitim süreci ve çeşitli uyum sorunları karşısında eklenecek tıbbî tedavinin rol oynayacağı, çocuğun bakım ve gözetiminin yaşam boyu olacağı âileye anlatılmalıdır.

Otizm tanısı almış olan çocukların, kardeşlerinde de otistik bozukluk görülme sıklığı %2-8'dir (Muhle 2004). Birinci çocuğun tedavi sürecini madî ve mânevî olarak göğüsleyen ebeveynler, "normal" bir ikinci çocuğa sâhip olma arzusunu çok yoğun bir şekilde yaşamaktadırlar. Ancak, ikinci çocukta da otizm belirtileri ortaya çıktığı takdirde, ebeveynler yeniden yoğun bir tedavi yükü ve çeşitli sosyal sorunlarla karşı karşıya kalacaklardır. Tüm ebeveynlerin, bu durumu olgun bir benlik gücüyle ele alabilmesi çok zordur. Bu tablonun ortaya çıkma riskinin küçümsenmesi veya önemsenmemesi sık karşılaşılan bir durumdur. Hekimin görevi, bu önemli kararın verilmesinde çiftlerin iyi bilgilendirilmesini sağlamaktır.

## SONUÇ

Bir ailede birden fazla otistik çocuğun varlığı durumunda, tüm çocukların sağaltımında ebeveynler üzerine düşen maddî ve mânevî yük, muhtemel toplumsal uyum sorunları, bütün bunların ebeveynler üzerinde kronik yorgunluğa ve depresyona yol açma riski, bunlardan dolayı tedavi kurallarına tam ayak uyduramama ve sağaltımın aksaması gibi olasılıklar hekim tarafından gündeme getirilmeli ve ailelerle tartışılmalıdır.

Bu konuda bilgilendirme yapılırken, çiftlerin duygularını, umutlarını ve korkularını dile getirmesine ve görüşmeye her iki ebeveynin de dâhil edilmesine özen gösterilmelidir.

Hekimin temel görevleri arasında söz konusu sorunları olan ebeveynlerin, çocuk sâhibi olmaya karar verme sürecine etkin bir biçimde katılarak aileyi bilgilendirmesi ve muhtemel sorunlar durumunda çiftlerin benlik savunma düzeneklerini güçlendirmesi yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı. 4. Baskı (DSM-IV). Köroğlu E, çeviren. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Barnby G, Monaco AP (2003) Strategies for autism candidate gene analysis. Novartis Found Symp; 251: 48-63.
- Bolton PF, Veltman MW, Weisblatt E, Holmes JR, Thomas NS, Youings SA, Thompson RJ, et al. (2004) Chromosome 15q11-13 abnormalities and other medical conditions in individuals with autism spectrum disorders. Psychiatr Genet; 14:131-137.
- Charman T (2003) Epidemiology and early identification of autism: research challenges and opportunities. Novartis Found Symp; 251: 10-9.
- Cook EH (2001) Genetics of autism. Child Adolesc Psychi-

atr Clin N Am; 10: 333-350.

- Coutinho AM, Oliveira G, Morgadinho T, Fesel C, Macedo TR, Bento C, Marques C, et al. (2004) Variants of the serotonin transporter gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. Mol Psychiatry; 9: 264-271.
- Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF (2004) Perinatal factors and the development of autism: a population study. Arch Gen Psychiatry; 61: 618-627.
- Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T (2003) Genetics of autism: from genome scans to candidate genes. Med Sci; 19: 1081-1090.
- Lauritsen M, Ewald H (2001) The genetics of autism. Acta Psychiatr Scand; 103: 411-427.
- Lewis M (1996) Child and Adolescent Psychiatry - A Comprehensive Textbook. Baltimore: Williams and Wilkins, 498-501.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I (2004) The genetics of autism. Pediatrics; 113: 472-486.
- Pilowsky T, Yirmiya N, Shalev RS, Gross-Tsur V (2003) Language abilities of siblings of children with autism. J Child Psychol Psychiatry; 44: 914-925.
- Ramos N, Reichert JG, Smith CJ, Silverman JM, Beshpalova IN, Davis KL, Buxbaum JD (2004) Linkage and association of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene with autism. Am J Psychiatry; 161: 662-669.
- Simonoff E (1998) Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord; 28: 447-456.
- Stone JL, Merriman B, Cantor RM, Yonan AL, Gilliam TC, Geschwind DH, Nelson SF (2004) Evidence for sex specific risk alleles in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet; 75: 1117-1123.
- Tordjman S, Gutknecht L, Carlier M, Spitz E, Antoine C, Slama F, Carsalade V, et al (2001) Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. Mol Psychiatry; 6: 434-439.