

Otistik Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Kolesterol Düzeyleri

Cholesterol Levels in Children and Adolescents with Autistic Disorder

Sabri Hergüner^{1,2}, Arzu Hergüner²

¹Bakırköy Ruh Sinir Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği,

²Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD,

Özet

Otizm sosyal ilişki ve iletişim alanlarında belirgin güçlükler, yineleyici-sınırlı-olağan dışı davranış ve ilgilerin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizmin nedeni halen net olarak bilinmemektedir fakat genetik, immünolojik, metabolik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Otizmin etyolojisinde lipid metabolizmasında bozulmanın bulunduğu dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmada otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin kolesterol düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya DSM – IV ölçütlerine göre otistik bozukluk tanısı alan 88 çocuk ve ergen alınmıştır. Bilinen her hangi bir genetik, metabolik ve/veya nörolojik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Ortalama kolesterol düzeyi 150.5 ± 28.7 (81.0 – 230.0) mg / dl olarak bulunmuştur. On altı olgunun (% 18.2) kolesterol düzeyinin iki yaşından büyük çocuklar için 5. persantil değeri olan 100 mg/dl'den düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular kolesterol metabolizmasında bozulmanın otistik bozukluk etyolojisinde rol alabileceğini desteklemektedir. Otizm ile kolesterol metabolizması arasında ilişkiyi inceleyen daha ileri çalışmalara gereksinin bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Otistik bozukluk, kolesterol, lipid metabolizması

Abstract

Autism, a neurodevelopmental disorder, is defined by core abnormalities in reciprocal social interaction and communication, and by the presence of restrictive or stereotyped interests and behaviors. Its etiology is almost unclear however a number of factors is being investigated including genetic, infectious, metabolic and environmental causes. Recent findings suggest the role of abnormal lipid metabolism in autism. The aim of this study was to investigate the incidence of cholesterol deficiency in a group of subjects with autistic disorder (AD). Study group included 88 children and adolescents with autistic disorder according to DSM-IV criteria. Children with any diagnosed genetic, metabolic, or neurological disorders were excluded from the study. The mean cholesterol level was 150.5 ± 28.7 (81.0 – 230.0) mg / dl. Sixteen subjects (18.2 %) had a cholesterol level lower than 100 mg/dl, which is below the 5th centile. Our findings confirmed the high prevalence of abnormally low cholesterol levels in autistic disorder and support clinical significance regarding the possible role of cholesterol deficit in the etiology. Further studies are needed to investigate the relation between cholesterol metabolism and autism.

Key words: Autistic disorder, cholesterol, lipid metabolism

GİRİŞ

Serum kolesterol düzeyi ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (1). Yaygın kaygı bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastalarda kolesterol düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (2 - 5). Şizofreni, antisosyal kişilik bozukluğu, sınırda kişilik bozukluğu, dürtüsellik, saldırganlık ve intihar davranışı ile de düşük kolesterol düzeyi arasında ilişkili olduğu bildirilmiştir (6 - 11).

Yaygın gelişimsel bozukluklar, sosyal ilişki, iletişim ve bilişsel gelişimde gecikme ya da sapma ile kendini gösteren, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren nörogelişimsel bozukluklardır. Otizm, yaygın gelişimsel bozukluklar içinde en iyi tanıyan ve en çok araştırma yapılan bozukluktur. Bu bozuklukta sosyal etkileşim ve iletişim alanlarında belirgin güçlükler, yineleyici – sınırlı -

olağan dışı davranış ve ilgiler mevcuttur (12). Otizmin nedeni halen net olarak bilinmemektedir fakat nörolojik, immünolojik, çevresel ve genetik etmenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (13, 14). Lipid metabolizmasında bozulmanın otizm etyolojisinde yer aldığı dair kanıtlar giderek artmaktadır (15). Bu çalışmada otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin kolesterol düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubunu Mayıs 2008 – Nisan 2009 tarihleri arasında Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği'ne başvuran ve klinik değerlendirme sonucunda otistik bozukluk tanısı alan çocuk ve ergenler oluşturmuştur. Çalışma için ölçüm ölçütleri; 3 – 18 yaş arasında olmak, DSM-IV tanı ölçütlerine göre otistik bozukluk tanısı konmuş olmak, son üç aydır

ilaç tedavisi almıyor olmak ve kolesterol düzeyinin hastane biyokimya laboratuvarında ölçülmüş olması olarak belirlenmiştir. Bilinen her hangi bir genetik, metabolik ve/veya nörolojik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş, dosyalardan işleme ve dışlama ölçütlerini karşılayan hastaların yaş, cinsiyet ve kolesterol düzeyleri kaydedilmiştir. Çalışma için Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi yerel etik kurul onayı alınmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 17.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Değerler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Yaş ile kolesterol düzeyi arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < .05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3 – 17 arasında olan (ort: 8.3 ± 3.5 yıl) 88 çocuk ve ergen alınmıştır. Olguların 74'ünü (% 84.1) erkekler, 14'ünü (% 15.9) kızlar oluşturmuştur. Ortalama kolesterol düzeyi 150.5 ± 28.7 ($81.0 - 230.0$) mg / dl olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından erkek ve kızlar arasında kolesterol düzeyleri açısından fark bulunmamıştır ($150,8 \pm 26,4 - 148,7 \pm 40,2$; $p: .804$). Pearson korelasyon analizine göre yaş ile kolesterol düzeyleri arasında ilişki olmadığı görülmüştür ($p: .99$). On altı olgunun (% 18.2) kolesterol düzeyi iki yaşından büyük çocuklar için 5. persantil değeri olarak kabul edilen 100 mg/dl'den düşük bulunmuştur. Düşük kolesterol düzeyi sıklığı kızlarda (% 35.7) erkelere (% 14,9) göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p: .064$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada otistik bozukluğu olan bir grup çocuk ve ergenin % 18'inde çok düşük kolesterol düzeyi (< 100 mg/dl) olduğu bulunmuştur. Yazın incelendiğinde otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde kolesterol düzeyini inceleyen iki çalışma görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tierney ve arkadaşları otistik spektrum bozukluğu tanısı alan 100 çocuk ve ergenin % 19'unda kolesterol düzeyinin çok düşük olduğunu (< 100 mg/dl) bildirmişlerdir (16). Kendi çalışmamızın verileri bu araştırma ile uyumludur. Kore'de sadece erkek çocuklarla yapılan vaka kontrollü diğer bir çalışmada ise otistik bozukluğu olan çocuklarla sağlıklı kontroller arasında kolesterol düzeyleri açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (17). Aşağıda otistik bozukluk ile düşük kolesterol düzeyi arasındaki ilişkinin muhtemel nedenleri yazın bilgisine göre tartışılacaktır.

Kolesterol, hücre zarının yapısında bulunur ve sinyal iletiminde önemli bir rolü vardır. Santral sinir sistemi gelişiminde rol oynayan "sonic hedgehog (SHH)" sinyal yolağının da kolesterolden etkilendiği öne sürülmektedir (18). Kolesterol sinaptogenez ve miyelinizasyon için gereklidir (19). Oksitosin ve 5-HT_{1a} reseptörlerinin düzenlenmesinde de görev almaktadır. Ayrıca steroid hormonlarının öncülüdür (20, 21). Kolesterol sentezindeki bozulmanın miyelinizasyonu, beyindeki reseptörlerin işlevselliğini, steroid hormonlarının sentezini ve bunun sonucunda merkezi sinir sisteminin gelişimini olumsuz etkileyeceği, otizmde ait bazı belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (22).

Kolesterol ile serotonerjik sistem arasında bir ilişki olduğu ve serum kolesterol düzeyinin merkezi serotonerjik aktivitenin bir göstergesi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (23, 24). Ayrıca kolesterol düşürücü tedavilerin serotonerjik aktiviteyi de etkilediği belirtilmektedir (25). Azalmış plazma kolesterol düzeyinin nöron membranlarındaki

kolesterol/fosfolipid oranını azaltarak membran akışkanlığını, yoğunluğunu ve işlevselliğini etkilediği ve böylece serotonin reseptör duyarlılığını azalttığı, hem presinaptik hem de postsinaptik bölgelerde 5-HT nörotransmisyonunu etkilediği öne sürülmüştür (23, 26). Otistik bozukluğu olan bireylerde serotonin sisteminde bir bozulmanın olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (27). Düşük kolesterol düzeyinin, en azından bazı olgularda, otistik belirtilere serotonin sistemi üzerinden etki edebileceği düşünülmektedir.

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), kolesterol biyosentezinde 7-dehidrokolesterolü (7 - DHK) kolesterole çeviren 7- dehidrokolesterol redüktaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. SLOS olgularında serum kolesterol düzeyleri düşük, 7 - DHK düzeyleri ise yüksektir (28). Son yıllarda yapılan çalışmalarda SLOS olgularının yarısından fazlasında otizm olduğu bildirilmiştir (29, 30). Bunun yanında otistik bozukluğu olan 100 çocuk ile yapılan bir çalışmada olguların hiçbirisi SLOS tanısı almamıştır (16). Ancak yüksek oranda çok düşük kolesterol düzeyine sahip olgunun bulunması, otizmde SLOS dışında diğer sterol metabolizması bozukluklarının olabileceğini düşündürmektedir.

Otistik bozukluktaki düşük kolesterol düzeylerinin bir diğer nedeni de diyetle yetersiz alım ya da gastrointestinal sistemde azalmış emilim olabilir. Ancak böyle bir durumda kolesterol öncüllerinin, özellikle de lathosterolün, serum düzeylerinin artmış olması bekleneneceği, bunun da otistik bozukluğu olan olgularda gözlenmediği bildirilmiştir (16). Bu nedenle kolesterol düşüklüğünün bozulmuş emilim ya da yetersiz alım ile ilgili olmaktan çok, kolesterol sentezindeki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki kontrol grubunun olmamasıdır. İkinci otistik belirtilerin değerlendirmesinde herhangi bir değerlendirme aracının kullanılmamış olmasıdır. Ayrıca olguların beslenme özelliklerinin bilinmemesi diğer bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde düşük kolesterol seviyesinin beklenenden daha sık olduğu bulunmuştur. Otizm ile kolesterol metabolizması arasında ilişkiyi inceleyen daha ileri çalışmalara gereksinin bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. Br J Psychiatry 1996; 169: 682 - 689.
2. Sevincook L, Buyukozturk A, Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. Can J Psychiatry. 2001;46(1): 68 - 71.
3. Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S. Serum cholesterol levels and panic symptoms in patients with panic disorder: a preliminary study. J Affect Disord. 2000; 58(2): 167 - 170.
4. Kagan BL, Leskin G, Haas B, Wilkins J, Foy D. Elevated lipid levels in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1999; 45(3): 374 - 377.
5. Peter H, Hand I, Hohagen F, Koenig A, Mindermann O, Oeder F, Wittich M. Serum cholesterol level comparison: control subjects, anxiety disorder patients, and obsessive-compulsive disorder patients. Can J Psychiatry 2002; 47(6): 557 - 561.
6. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. Acta Psychiatr Scand 2003; 108(3): 208 - 214.
7. Virkkunen M. Serum cholesterol in antisocial personality. Neuropsychobiology 1979; 5(1): 27 - 30.
8. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. Neuropsychobiology. 2002; 45(4): 167 - 171.
9. Troisi A. Low cholesterol is a risk factor Low cholesterol is a risk factor

- for attentional impulsivity in patients with mood symptoms. *Psychiatry Res* 2011; 188(1): 83 – 87.
10. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Ferguson P. Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity. *Psychiatry Res* 2000; 93(2): 93 - 102.
 11. Plana T, Gracia R, Méndez I, Pintor L, Lazaro L, Castro-Fornieles J. Total serum cholesterol levels and suicide attempts in child and adolescent psychiatric inpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(7): 615 - 619.
 12. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
 13. Steyaert JG, De la Marche W. What's new in autism? *Eur J Pediatr* 2008; 167(10): 1091 - 1101.
 14. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113(5): e472 – 486.
 15. Tamiji J, Crawford DA. The neurobiology of lipid metabolism in autism spectrum disorders. *Neurosignals* 2010; 18(2): 98 - 112.
 16. Tierney E, Bukelis I, Thompson RE, Ahmed K, Aneja A, Kratz L, Kelley RI. Abnormalities of cholesterol metabolism in autism spectrum disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B (6): 666 - 668.
 17. Kim EK, Neggers YH, Shin CS, Kim E, Kim EM. Alterations in lipid profile of autistic boys: a case control study. *Nutr Res* 2010; 30(4): 255-260.
 18. Breittling R. Greased hedgehogs: new links between hedgehog signaling and cholesterol metabolism. *Bioessays* 2007; 29(11): 1085 - 1094.
 19. Saher G, Simons M. Cholesterol and myelin biogenesis. *Subcell Biochem* 2010; 51: 489 - 508.
 20. Gimpl G, Burger K, Politowska E, Ciarkowski J, Fahrenholz F. Oxytocin receptors and cholesterol: interaction and regulation. *Exp Physiol* 2000; 85 Spec No: 41S - 49S.
 21. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(2): 128 - 140.
 22. Aneja A, Tierney E. Autism: the role of cholesterol in treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20(2): 165-70.
 23. Asellus P, Nordström P, Jokinen J. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *J Affect Disord* 2010; 125(1-3): 388 - 392.
 24. Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med*. 1994; 56(6): 479 - 484.
 25. Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, Zdenek H, Stárková L, Ceska R, Papezová H. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 2005; 133(2-3): 197 - 203.
 26. Hawthorn K, Cowen P, Owens D, Bond A, Elliott M. Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 818 - 825.
 27. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006; 27(3): 254 - 289.
 28. Bukelis I, Porter FD, Zimmerman AW, Tierney E. Smith-Lemli-Opitz syndrome and autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164(11): 1655 - 1661.
 29. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 98(2): 191-200.
 30. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, Merckens LS, Steiner RD. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140(14): 1511 - 1518.