

Otizm Spektrum Bozukluğunda Gözlenen Erkek Cinsiyet Baskınlığında Sertoli Hücre Hormonlarının Rolü

The Role of Sertoli Cell Hormones in Male Preponderance Observed in Autism Spectrum Disorder

Şeyda ÇELİK GÖKSOY¹, Yaşar TANIR¹, Nusret SOYLU¹, Adile Merve BAKİ², Pervin VURAL², Ali KARAYAĞMURLU¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otizm spektrum bozukluğunun (OSB) prevalansında önemli ancak tam olarak anlaşılabilen bir erkek cinsiyet baskınlığı vardır. Bu çalışmanın amacı, OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile İnhibin B (InhB) ve Anti-Müllerian hormon (AMH) seviyeleri ile fetal androjen maruziyeti ile ilişkili 2D/4D parmak oranı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya 5-10 yaş arası 42 OSB'li hasta ve 42 nörotipik kontrol dâhil edildi. Otizm spektrum bozukluğu tanısı ve şiddeti, K-SADS PL (Kiddie-SADS - Şimdiki ve Yaşam Boyu) ve Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılarak belirlendi. Serum InhB ve AMH ölçüldü. El antropometrik ölçümleri için 2D/4D parmak uzunluğu oranı da hesaplanmıştır.

Bulgular: Serum InhB düzeyleri OSB tanılı çocuklarda nörotipik kontrollere göre daha yüksekti ($p=0,003$). İki grubun serum AMH seviyeleri benzerdi. AMH ve ÇODÖ puanları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,315$, $p=0,05$). 2D/4D parmak oranları OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışma bulguları, InhB, AMH ve fetal testosteronun OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu konunun daha iyi anlaşılması için artık daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Anti-müllerian hormon, erkek cinsiyet baskınlığı, inhibin B, otizm spektrum bozukluğu

ABSTRACT

Introduction: There is a significant, but poorly understood, male preponderance in prevalence of autism spectrum disorder (ASD). The aim of this study was to examine the relationship between male preponderance in ASD and Inhibin B (InhB) and Anti-Müllerian hormone (AMH) levels and the 2D/4D finger ratio associated with fetal androgen exposure.

Methods: 42 patients with ASD and 42 neurotypical controls between the ages of 5 and 10 were included. ASD diagnosis and severity were determined using K-SADS PL (Kiddie-SADS - Present and Life Time) Version 2016 and the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Serum InhB and AMH were measured. The 2D/4D finger length ratio was also calculated for hand anthropometric measurements.

Results: Serum InhB levels were higher in children diagnosed with ASD compared to the neurotypical controls ($p=0.003$). Serum AMH levels were similar in both groups. Positive correlation was determined between AMH and CARS scores ($r=0.315$, $p=0.05$). 2D/4D finger ratios in the ASD group were significantly lower than in the control group ($p<0.001$).

Conclusion: The study findings suggest that InhB, AMH, and fetal testosterone may be associated with male preponderance in ASD. More research is now required for a better understanding of this subject.

Keywords: Anti-müllerian hormone, autism spectrum disorder, inhibin B, male preponderance

Cite this article as: Çelik Göksoy Ş, Tanır Y, Söylü N, Bakı AM, Vural P, Karayağmurlu A. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gözlenen Erkek Cinsiyet Baskınlığında Sertoli Hücre Hormonlarının Rolü. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:141-147.

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişimde güçlük, sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). CDC'nin Otizm ve Gelişimsel Yetersizlikleri İzleme (ADDM) Ağ'nın tahminlerine göre 36 çocukta yaklaşık birinde otizm spektrum bozukluğu (OSB) tespit edilmiştir (2). Epidemiyolojik araştırmalar OSB'nin erkeklerde kızlara göre 2:1 ile 5:1 arasında bir orana daha yaygın olduğunu bildirmektedir (3). OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile ilgili çalışmaların sonuçları tutarlı olmakla birlikte, bu baskınlığın etiyojisi henüz netlik kazanmamıştır. Bu konudaki araştırmalar son

yıllarda artmıştır (4,5). OSB'de erkek cinsiyet baskınlığına ilişkin çalışmalar genetik faktörlere odaklanmıştır. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genler büyük ölçüde otozomaldır ve cinsel dimorfizm ile belirgin bir ilişkisi yoktur (6). Bu da genetik faktörlere ek olarak başka bileşenlerin de dâhil olduğunu düşündürür. Bunlardan biri cinsiyet ile ilişkili hormonal faktörler olabilir. Son yıllarda OSB'nin erkek cinsiyet baskınlığı ile cinsiyet ile ilişkili hormonal faktörler arasındaki ilişkiye dair artan bir ilgi vardır. "Aşırı Erkek Beyni" hipotezi, fetal testosterona maruz kalmanın, OSB'de erken erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Fetal

Öne Çıkan Noktalar

- Otizm spektrum bozukluğu tanılı erkek çocuklarda inhibin-B düzeyleri kontrollerden daha yüksekti.
- Otizm spektrum bozukluğu tanılı erkek çocuklarda 2D/4D parmak uzunluk oranı kontrollerden daha düşüktü.
- Sertoli hücre hormonları, OSB'de gözlenen erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili olabilir.

testosteron, nörotransmitterler ve nöropeptitler ile reaksiyona girecek beyin gelişiminin erken evrelerinde önemli bir rol oynamaktadır. (7-11). Birçok çalışmada erken gelişim dönemindeki fetal testosteron düzeylerine doğrudan bakılmamış olsa da, literatürde ikinci parmak uzunluğunun dördüncü parmak uzunluğuna bölünmesiyle hesaplanan 2D/4D oranı fetal testosteron düzeylerinin retrospektif bir belirteci olarak kabul edilmektedir (12,13). Beyin gelişiminin büyük bir kısmı, testosteron seviyelerinin en düşük olduğu doğum sonrası dönemde gerçekleşir. Post-natal beyin cinsiyet dimorfizmi, fetal testosteron maruziyeti ile açıklanamayacağından başka faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (14). Sertoli hücre hormonları Inhibin B (InhB) ve Anti-Müllerian hormon (AMH) bu bağlamda özellikle dikkate değerdir. Bu hormonlar, beyin gelişiminin her aşamasında yer alan TGF- β süper ailesinin üyeleridir ve cinsiyet farklılaşmasında önemli rol oynarlar (15). AMH reseptörleri çoğu nöronda bulunur ve beyindeki cinsiyet yanlılığına katkıda bulunur (16). Sıçanlarda yapılan bir araştırma, erkeklerde normal sosyal gelişim için AMH'nin gerekli olduğunu öne sürmüştür. Bu hayvan çalışmasının bulguları, erkek cinsiyet baskınlığı olan OSB gibi sosyalleşme bozuklukları olan çocuklarda AMH düzeylerinin araştırılması için bir gerekçe sunmaktadır (17). InhB tarafından modüle edilen reseptörler beyinde yaygın olarak eksprese edilir ve nöronlar üzerinde çeşitli etkileri vardır (18). Bununla birlikte, çok az sayıda çalışma Sertoli hücre hormonlarının beyinindeki etkilerini araştırmıştır ve daha da azı OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile InhB ve AMH arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Sertoli hücre hormonlarının etkilerini belirlemek için Pankhurst ve ark. (2012), OSB'li çocuklar ve nörotipik kontroller arasında serum InhB ve AMH düzeylerini karşılaştırdı. Yazarlar konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (16). Bu çalışma, bu araştırma boşluklarını ele almayı amaçlamıştır.

Fetal dönemde testosteron ve post-natal dönemde sertoli hücre hormonları beyin gelişimi üzerinde etkili olduğu ileri sürülen hormonal faktörlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, bu hormonal faktörler ile OSB arasındaki ilişkiyi zamansal olarak bütüncül bir şekilde değerlendirmeye çalışmışlardır. Bu çalışmanın birincil amacı, OSB'li çocuklarda serum InhB ve AMH düzeylerinin ve fetal testosteronun retrospektif bir belirteci olan 2D/4D oranının nörotipik kontrol deneklerinden farklı olup olmadığını incelemektir. İkincil amaç da sertoli hücre hormonlarının serum seviyeleri ile OSB semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM

Örneklem Seçimi

Çalışma Şubat-Eylül 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir: Bilbay Kaynar'ın tezinin sonuçlarına dayalı olarak 0,05 iki taraflı anlamlılık düzeyine sahip iki grup bağımsız bir t-testi kullanarak OSB tanılı çocuklar ve kontroller arasındaki serum AMH düzeylerindeki farkı incelemek üzere %80 güce ulaşmak için 86 kişilik bir örneklem büyüklüğüne (dağıtım 1:1) ihtiyaç vardı (19). Bu öneri ışığında araştırma 84 gönüllü katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Olgu grubunu, kliniğimize başvuran ve DSM-5 tanı ölçütleri ile Okul Çağı (6-18 Yaş)

Çocuklar için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (KSAD-S - PL) yarı yapılandırılmış görüşmeleri ile kliniğimize başvuran 6-10 yaş arası gönüllü 42 erkek çocuk oluşturmuştur. Kontrol grubuna rutin sağlık kontrolleri için başvuran, OSB tanısı olmayan benzer yaşta 42 gönüllü erkek çocuğu dâhil edildi. Kontrol grubunda OSB tanısı DSM-5 tanı ölçütleri ve KSAD-S görüşmeleri ile dışlandı.

Vaka ve kontrol grupları için dâhil etme kriterleri 1) 6-10 yaş, 2) erkek cinsiyet, 3) ebeveynlerin yeterli Türkçe dil bilgisi olması ve 4) katılımı gönüllü olarak kabul etme idi. Her iki grup için dışlama kriterleri 1) teşhis edilmiş herhangi bir metabolik, genetik veya ilerleyici nörolojik hastalık, 2) teşhis edilmiş herhangi bir görsel veya işitsel engel, 3) son bir ay içinde enfeksiyon öyküsü, 4) başka herhangi bir kronik tıbbi hastalık öyküsü nedeniyle uzun süreli ilaç kullanım öyküsü ve 5) test ve değerlendirmeleri tamamlamama veya çalışmadan çekilme. KSAD-S görüşmeleri sonucunda teşhis edilen herhangi bir nörogelişimsel bozukluğu olan bireyler de vaka grubunun dışında tutuldu.

Çalışma Akış Şeması

Kliniğimize başvuran olgulardan DSM-5 tabanlı tanı görüşmeleri sonucunda OSB tanısı alan 6-10 yaş arası 68 birey belirlendi. Çalışma hakkında ön bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden hastalar analize dâhil edildi. Altı olgu genetik hastalık nedeniyle, 11 olgu 2D/4D parmak uzunluğu ölçümü yapamama nedeniyle ve dokuz olgu kan alımı yapamama nedeniyle dışlandı. Dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 68 olgudan 42'si çalışmaya alındı. Ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek çocuklardan sözlü onam, velilerden yazılı ve sözlü onam alındı. KSAD-S - PL ve Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) birinci yazar tarafından uygulanmıştır.

Kontrol grubuna rutin sağlık kontrolleri için hastaneye başvuran benzer yaşta 63 çocuk alındı. DSM-5'e dayalı tanısal görüşmede ilk değerlendirmede yedi çocukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dört çocukta özgül öğrenme bozukluğu saptanmış ve bunlar çalışma dışı bırakılmıştır. İlk değerlendirmede yandaş nörogelişimsel hastalığı olmayan olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya alındı. Daha sonra kontrol grubundan iki katılımcıda KDSAD-S ile DEHB tanısı konmuş, üç olguda 2D/4D parmak ölçümü yapılamazken, dört olguda kan alınamamıştır. Bu vakaların dışlanması ile 42 kontrol grubu üyesi çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Vaka No 2021/45, Tarih: 08/01/2021) tarafından onaylandı ve tüm işlemler Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışmada Kullanılan Veri Formları

Kiddie-SADS - Şimdiki ve Yaşam Boyu Versiyon 2016 (KSAD-S - PL) (Okul Çağı (6-18 Yaş) Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi)

Bu yarı yapılandırılmış görüşme, çocuk ve ergenlerde psikiyatrik belirtilerin değerlendirilmesi, geçmişteki ve şimdiki psikopatolojilerin saptanmasında kullanılmaktadır. Afektif Bozukluklar ve Şizofreni Çizelgesi ilk olarak Chambers ve ark. tarafından geliştirilmiştir (1985) ve daha sonra Kaufman ve ark. tarafından DSM III ve DSM IV teşhis kriterlerine dayalı olarak "Şimdiki ve Yaşam Boyu Versiyon" olarak değiştirildi (20,21). DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncellenen son halinin Türkçe uyarlamasının güvenilirliği ve geçerliliği Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır (22).

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Schopler ve ark. tarafından otizmin diğer gelişimsel bozukluklardan ayırıcı tanısı için geliştirilmiştir. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Gassaloğlu ve ark. tarafından yapılmıştır. ÇODÖ, her biri 1'den 4'e kadar puanlanan 15 maddeden oluşmaktadır. Alınabilecek en düşük puan 15 ve alınabilecek en yüksek puan 60'tır. Türkçe versiyonun kesme değeri 30 olarak

belirlenmiştir. Türkçe versiyonun Cronbach alfa katsayısı 0,95 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada ÇODÖ'nün Cronbach α katsayısı 0,84'tür (23).

Örneklerin Alınması, Saklanması ve Serum Düzeylerinin Tayini

OSB ve kontrol grubundaki çocuklardan 08:00-10:00 saatleri arasında 12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örnekleri kuru tüplere yerleştirildi. Rutin biyokimyasal parametreler, AMH için bir Cobas e602 cihazı ve albümin için bir Cobas 8000 otoanalizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. InhB ölçümü, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kullanılarak yapıldı. InhB ELISA kitinin aralığı 7,81-500 pg/mL, duyarlılığı ise 4,69 pg/mL idi.

El Antropometrik Ölçümleri

Birkaç çalışma, sağ elin doğum öncesi androjenin etkisini daha iyi temsil ettiğini bildirmiştir. Bu nedenle bu çalışmada sağ parmak uzunluğu ölçüldü (24-26). Parmak uzunlukları kumpas kullanılarak doğrudan palmar yüzeyden ölçülmüştür. Gerilmiş parmaklar düz, sert bir yüzeye yerleştirildi. Adduksiyon 2. ve 5. parmaklardan, başparmak ise palmar yönden kısmi ekstansiyonda ölçüldü. Sağ 2. ve 4. parmak ölçüleri alındı. İkinci parmak için parmak tabanını avuç içinden ayıran proksimal çizginin orta noktası ile parmak ucu arasındaki mesafe alındı. Dördüncü parmak için parmak tabanını avuç içinden ayıran proksimal çizginin orta noktası ile parmak ucu arasındaki mesafe alındı (13). İkinci parmağın 4. parmağa oranını hesaplamak için 2. parmağın uzunluğu / 4. parmağın uzunluğu (2D: 4D) formülü kullanıldı. El antropometrik ölçümleri 0,01 mm hassasiyete sahip STAINLESS marka dijital sürmeli kumpaslar kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) for Windows sürüm 21.0 yazılımı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, aritmetik ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım veriler Student t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Korelasyonları belirlemek için kısmi korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel veriler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson's ki-kare testi (χ^2) ve Fisher's Exact testi uygulandı. Çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA), birden fazla değişkenin karşılaştırılması sonucunda ortaya çıkabilecek Tip II

hatalarından kaçınmak ve olası karıştırıcı faktörleri hesaba katmak için planlandı. Çok değişkenli kovaryans analizi testi gruplar arasında anlamlı farklılık ortaya koymuş ve bağımlı değişkenlere bireysel bazda tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) uygulanmıştır. Çok değişkenli kovaryans analizi ve ANCOVA uygulanmadan önce, normal dağılmayan değişkenler, logaritmik dönüşümler kullanılarak normal dağılıma dönüştürülüyordu. Çok değişkenli kovaryans analizi testi kullanılarak vaka ve kontrol grupları arasında serum log-InhB ve AMH seviyeleri karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu 84 katılımcı, OSB tanısı konan 42 hasta ve 42 nörotipik kontrolden oluşuyordu. Ortalama yaşlar iki grup arasında benzerdi, vaka grubunda $8,22 \pm 1,18$ ve kontrol grubunda $8,53 \pm 1,20$ ($t = 1,211$, $p = 0,229$). Ortalama vücut kitle endeksi (VKİ) vaka grubunda $17,23 \pm 3,78$, kontrol grubunda $18,33 \pm 3,17$ idi. İki grup VKİ açısından da benzerdi ($t = 1,425$, $p = 0,158$). Hem anne ($z = -3,544$, $p < 0,001$) hem de baba ($z = -3,325$, $p < 0,001$) eğitim düzeyi vaka grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgu grubunda ortalama ÇODÖ puanı $38,53 \pm 5,37$ idi. ÇODÖ skorlarına göre 18 vaka hafif-orta, 24 vaka ağır olarak değerlendirildi. KSAD-S - PL ile yapılan değerlendirme vaka grubunun %81'inde ($n = 34$) en az bir psikopatolojinin eşlik ettiğini ortaya koydu. Yirmi yedi olguda DEHB, 13 olguda en az bir anksiyete bozukluğu, üçünde enürezis, ikisinde karşıt olma karşı gelme bozukluğu, ikisinde bipolar bozukluk, ikisinde tik bozukluğu ve birinde enkoprezis mevcuttu. KSAD-S - PL'ye göre kontrol grubunun %40,5'inde ($n = 17$) en az bir ruhsal bozukluk, 14 olguda en az bir anksiyete bozukluğu, dört olguda enürezis ve bir olguda obsesif kompulsif bozukluk mevcuttu. Olgu ve kontrol gruplarının KSAD-S - PL'ye göre tanı özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Serum InhB ve AMH değerleri vaka ve kontrol grupları arasında MANCOVA testi kullanılarak, yaş, baba yaşı ve VKİ'yi kovaryant olarak benimseyerek karşılaştırıldı. Çok değişkenli kovaryans analizi testi, gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptadı (Pillai's Trace $V = 0,109$, $F(2,77) = 4,700$, $p = 0,012$, $\eta^2 = 0,109$). Tek yönlü kovaryans (ANCOVA) analizinde, hangi bağımlı değişkenlerin gruplar arasındaki farklılıkları temsil ettiğini belirlemek için aynı faktörler kovaryant olarak kabul edildi. Grupların InhB düzeyleri

Tablo 1. Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Özellik	Vaka grubu (n=42)	Kontrol grubu (n=42)	p değeri
Yaş, yıl, Ortalama \pm SS	8,22 \pm 1,18	8,53 \pm 1,20	0,229 ^a
VKİ (kg/m ²), Ortalama \pm SS	17,23 \pm 3,78	18,33 \pm 3,17	0,158 ^a
Anne yaşı	37,10 \pm 5,85	37,69 \pm 5,85	0,643 ^a
Baba yaşı	40,95 \pm 6,73	41,43 \pm 5,42	0,722 ^a
Annenin ortalama eğitim süresi	7,90 \pm 4,43	11,69 \pm 5,47	0,001 ^b
Babanın ortalama eğitim süresi	9,73 \pm 4,19	12,71 \pm 4,00	0,001 ^b
Aile geliri asgari ücretin altında (n)	%57,1 (24)	%2,4 (1)	0,001 ^c
Hamilelikte sigara içilmesi	%14,3 (6)	%11,9 (5)	0,746 ^d
Hamilelikte alkol/madde kullanımı	%0	%0	NS
Premature	%19,04 (8)	%2,4 (1)	0,024 ^c
SGA	%9,5 (4)	%11,9 (5)	0,500 ^c

a: Independent sample t-test; b: Mann-Whitney U test; c: Fisher's exact test; d: Pearson ki-kare testi. SGA: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı; SS: Standart sapma; VKİ: Vücut kitle endeksi.

Tablo 2. Vaka ve kontrol gruplarında KSAD-S-PL tanılarının kıyaslanması

	Vaka Grubu (n: 42)	Kontrol Grubu (n: 42)	P
Depresyon	0	0	
Bipolar bozukluk	2(%4,8)	0	0,494 ^a
Psikoz	0	0	
Panic bozukluk	0	0	
Ayrılık anksiyetesi	3(%7,1)	3(%7,1)	NS
Sosyal fobi	0	5(%11,9)	0,055^a
Özgül fobi	12(%28,6)	10(%23,8)	0,620 ^b
Yaygın anksiyete bozukluğu	0	3(%7,1)	0,241 ^a
OKB	0	1(%2,4)	NS
Enuresis	3(%7,1)	4(%9,5)	NS
Enkopresis	1(%2,4)	0	NS
Anoreksiya	0	0	NS
Bulimia	0	0	NS
DEHB	27(%64,3)	0	0,001^a
Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu	2(%4,8)	0	0,494
Davranış bozukluğu	0	0	
TSSB	0	0	
Tik bozukluğu	2(%4,8)	0	0,494

a: Ki-kare test; b: Pearson ki-kare.

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; OKB: Obsesif kompulsif bozukluk; TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu.

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarında İhivin-B ve anti-Müllerian hormon düzeylerinin kıyaslanması

Özellik	Vaka Grubu# (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	ANCOVA ^a				
			t/z	P	F	p	η ²
İhivin-B	302,64±231,24	215,03±176,61	-2,081	0,037 ^{a,*}	9,514	0,003	0,109
AMH	96,17±47,62	95,104±27,83	-0,125	0,901 ^b	0,035	0,853	<0,001

Kovaryantlar: Vücut kitle endeksi, Yaş-yılı, Baba yaşı.

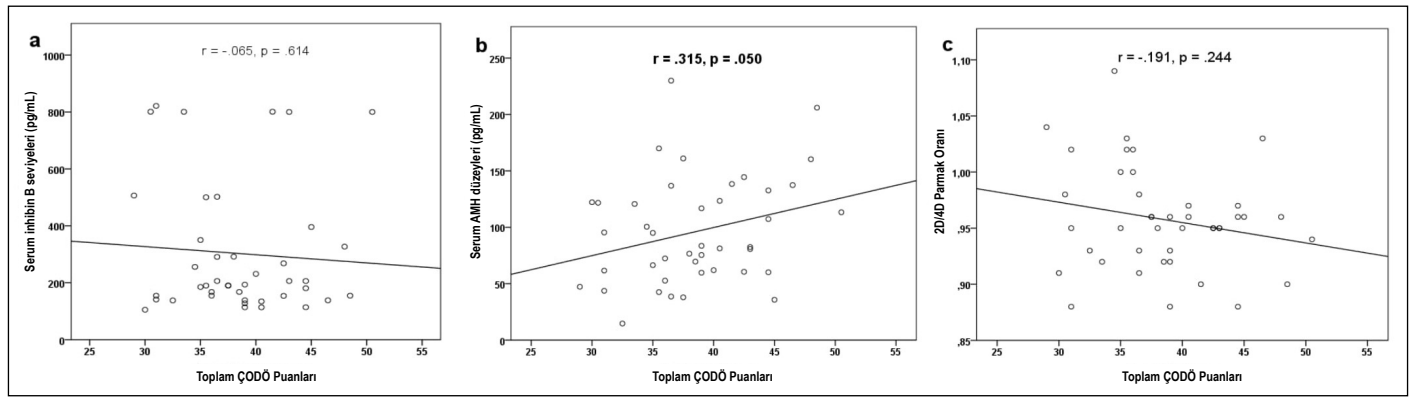
a: Mann-Whitney U test; b: Student t test.

*ANCOVA'dan önce logaritmik dönüşüm yapıldı.

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında 2D/4D oranı ve el tercihi kıyaslanması

	Vaka grubu (n: 42)	Kontrol grubu (n: 42)		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Z	p ^a
2D/4D oranı	0,95±0,046	0,98±0,025	-3,515	<0,001
	n (%)	n (%)	x	p ^b
Sağ el tercihi	32 (76,2)	37 (88,1)	2,029	0,154
Sol el tercihi	10 (23,8)	5 (11,9)		

a: Mann-Whitney U testi; b: Pearson ki kare testi; SS: Standard sapma.



Şekil 1. Vaka grubundaki Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanları ile İnhibin B, AMH düzeyleri ve 2D/4D parmak oranı için korelasyon dağılım grafiği.

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($F(1,78)=9,514$, $p=0,003$), AMH düzeyleri benzerdi ($F(1,78)=0,035$, $p=0,853$). Vaka ve kontrol grubu serum Inhb ve AMH seviyeleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Sağ el 2D/4D parmak uzunluk oranları vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($z=-3,515$, $p<0,001$). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($\chi^2=2,029$, $p=0,154$) vaka grubunda sol el baskınlığı daha yaygındı. Vaka ve kontrol grubu 2D/4D parmak uzunluğu oranları ve el tercihleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Olgu grubunda ÇODÖ puanları ile Inhb ve AMH düzeyleri ve 2D/4D parmak oranı arasındaki ilişkileri belirlemek için kısmi korelasyon analizi yapıldı. Çocukluk otizm derecelendirme ölçeği skorları ile serum Inhb seviyeleri ($r=-0,089$, $p=0,575$) veya 2D/4D parmak oranı ($r=-0,184$, $p=0,243$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, ÇODÖ skorları ile AMH seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki vardı ($r=0,315$, $p=0,050$). Vaka grubundaki ÇODÖ skorları ile serum biyobelirteçleri arasındaki korelasyonlar Şekil 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili olduğu düşünülen Inhb, AMH ve fetal testosteron maruziyetinin belirteci olan 2D/4D parmak uzunluğunu inceledi. Bu parametreler ile OSB semptomlarının şiddeti arasındaki ilişki de araştırıldı. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu, OSB tanılı olgularda Inhb düzeylerinin nörotipik kontrol olgularından daha yüksek olmasıdır. Literatür incelendiğinde, OSB ve Inhb arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Pankhurst ve ark. OSB tanılı çocuklarda ve nörotipik kontrollerde serum Inhb düzeylerini inceledi (16). OSB'li çocuklarda serum Inhb düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Çalışma bulgularını değerlendirirken kontrol grubundaki olgu sayısının görece az olduğunu hatırlamakta fayda olacaktır. Bilbay Kaynar ve ark. ayrıca başka bir nörogelişimsel bozukluk olan özgül öğrenme bozukluğunda (ÖÖB) daha yüksek Inhb seviyeleri bildirmiştir (19). Mevcut durumun iki nedeni olabilir. İlk olarak, Inhb erkeklerde daha yüksek seviyelerde bulunur ve androjenik etkisiyle OSB'de erkek cinsiyet baskınlığına neden olabilir. İkinci olarak, Inhb, nöronal koruyucu faktör görevi görerek beyin hasarına karşı koruyucu etkisi sonucu, OSB'nin neden olduğu beyin hasarına sekonder kompensatuvar yüksek Inhb seviyeleri erkek cinsiyet baskınlığının nedeni olabilir (27).

Çalışmanın bir diğer bulgusu da AMH düzeylerinin vaka ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemesidir. Morgan ve ark. AMH'nin potansiyel olarak erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili önemli hormonlardan biri olduğunu kaydetmiştir (15). Bildiğimiz kadarıyla, OSB'li çocuklarda AMH düzeylerini değerlendiren çok az çalışma vardır. Bu çalışmada AMH ve OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu Pankhurst ve ark. çalışması ile uyumludur (16). Otizm spektrum bozukluğu dışındaki diğer

nörogelişimsel bozukluklarda AMH ile erkek cinsiyet baskınlığı arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmalara bakıldığında, DEHB ve ÖÖB'yi içeren iki çalışma bulunmaktadır. Gökçen ve ark., dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar ve sağlıklı kontroller arasındaki AMH düzeylerini karşılaştırmıştır (28). İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Benzer şekilde Bilbay ve ark. Anti-Müllerian hormon ile ÖÖB'de erkek cinsiyet baskınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler (19). Bu yazarlar, ÖÖB tanısı konulan olgularda ve nörotipik olgularda benzer AMH düzeyleri bildirdiler. Çalışmamızda, Inhb ve AMH sonuçları arasındaki fark, her iki molekül de aynı TGF B ailesinin üyeleri olmasına rağmen, bunların SMAD yolu üzerindeki farklı etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Inhb ve AMH, etkilerini birincil olarak iki hücre içi yola, SMAD 1,5,8 ve SMAD 2,3 aracılığıyla gösterir. Her iki hormonun otistik belirtiler ve SMAD 1,5,8 yolağının aktivasyonu üzerindeki etkileri farklıdır (16). TGFb süper ailesi beyin gelişiminin hemen tüm evrelerinde düzenleyici etkiye sahiptir. TGFb de etkilerini bu SMAD yolları üzerinden gösterdiğinden, SMAD yollarının OSB'nin patogenezinde geçerli belirteçler olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu da otizm belirtileri ile AMH arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen, Inhb düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Çalışmamızın aksine, Pankhurst ve ark. AMH ile sosyal etkileşim ve iletişim becerileri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirirken, Inhb ile sosyal etkileşim ve iletişim becerileri arasında pozitif yönde bir ilişki saptamışlardır (16). İki çalışmanın sonuçları yorumlanırken semptom değerlendirmesi için kullanılan araçlar ve örneklem sayıları gibi metodolojik farklılıklar akıldaki tutulmalıdır. İki grup arasında AMH düzeyleri açısından fark olmamasına rağmen AMH ve OSB semptomları arasında pozitif korelasyonun gözlenmesi, serum AMH düzeylerinden ziyade AMH ile ilişkili yoldaki reseptör duyarlılığına bağlanabilir. OSB'nin karmaşık etiolojisi ışığında, AMH'nin bu durumdaki erkek cinsiyet baskınlığına katkıda bulunma olasılığını unutulmamalıdır.

Yukarıda bahsedildiği gibi AMH ile sosyalizasyon arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da yazarlar, otizmin temel belirtisi olan sosyalizasyonun AMH ile ilişkili olabileceği düşünmüştür. Otizm spektrum bozukluğu ve kontrol grupları arasında AMH düzeylerinde fark bulunmazken, otizm belirtileri ile AMH serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. AMH'nin sosyalizasyonda etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, literatür incelemesinde sosyal fobi ve anksiyete bozuklukları gibi diğer sosyalizasyon ile ilgili bozukluklar ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Baron-Cohen'in 'Aşırı Erkek Beyni' teorisi, OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile fetal testosteron maruziyeti arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. 2D/4D parmak uzunluğu oranı, fetal testosteron maruziyetinin en sık kullanılan biyobelirteçidir (29). Bu çalışmada OSB tanılı çocuklarda

2D/4D parmak uzunluğu oranı sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Yakın tarihli bir gözden geçirme çalışmasında, Fusar-Poli ve ark. OSB tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük 2D/4D parmak uzunluğu oranı bildirmiştir (30). Benzer şekilde, OSB tanısı konan vakalar ile sağlıklı kontroller arasında 2D/4D parmak oranlarını karşılaştıran çağdaş bir çalışma, 2D/4D ve OSB arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir (31). 2D/4D oranı bir ömür boyu sabit kalır ve intrauterin testosteron maruziyeti ile negatif korelasyon sergileyen indirekt, retrospektif ve non-invaziv bir ölçümü temsil eder. Mevcut çalışmada vaka grubunda prematürite oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu, fetal dönemde testosteron maruziyeti açısından önemli bir karıştırıcı faktördür. Parmak uzunluk oranı ile ilgili sonuçları değerlendirirken bu faktörün dikkate alınması yararlı olacaktır. Ancak, fetal testosteron düzeylerinin özellikle gebeliğin ortasında yüksek olduğu ve geç gebelikte testosteron düzeylerinin düştüğü unutulmamalıdır (32).

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları, InhB ve prenatal testosteron maruziyetinin OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ayrıca AMH'nin OSB semptomlarının ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, InhB, AMH ve fetal testosteronun OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ile ilişkili faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Bu tür sonuçlar, OSB'de erkek cinsiyet baskınlığının etiolojisini anlamamıza katkı sağlamaktadır. OSB'de erkek cinsiyet baskınlığı ve Sertoli hücre hormonları arasındaki bağlantıları daha yakından incelemek için şimdi daha fazla klinik boylamsal araştırma yapılmalıdır.

Bu çalışmanın bir takım sınırlamaları vardır. Bunlar arasında nispeten düşük hasta sayısı, örneklem seçimi sırasında randomizasyon kullanılmadığı için potansiyel önyargılar, kesitsel çalışma tasarımı ve zekâ bölümünün göz ardı edilmesi yer alır. Ayrıca AMH ile sosyalizasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların hayvan çalışmaları olması nedeniyle bu sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Anksiyete bozuklukları ve prematürite çalışmamızda karıştırıcı bir faktör olarak dışlanamayacağından, okuyucuların çalışma sonuçlarını bu sınırlılığı göz önünde bulundurarak değerlendirmeleri daha faydalı olacaktır. Ancak bu sınırlılıklara rağmen çocuklarda psikiyatrik hastalıkların saptanmasında altın standart olarak kabul edilen yarı yapılandırılmış görüşme yöntemi KI-SADS ve güvenilirliği ve geçerliliği Türk normlarına göre yapılandırılmış ÇODÖ ile OSB tanısının pekiştirilmesi çalışmanın ayrı bir gücünü oluşturmaktadır. Ayrıca OSB tanısı alan çocuklarda 2D/4D parmak uzunluğu oranını birçok çalışma değerlendirmiş olsa da, bildiğimiz kadarıyla daha önce yapılan hiçbir araştırma doğum öncesi bir testosteron belirteci olan 2D/4D parmak oranını AMH ve InhB seviyeleri ile birlikte değerlendirmemiştir. OSB'de erkek üstünlüğünün etiolojisinin daha iyi anlaşılması için artık daha büyük örneklemle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Yazarlar bu çalışmaya katılan hastalara ve ailelerine teşekkür etmek isterler.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Vaka No 2021/45, Tarih: 08/01/2021) tarafından onaylandı

Hasta Onamı: Ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek çocuklardan sözlü onam, velilerden yazılı ve sözlü onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Tasarım- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Denetleme- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Kaynaklar- SÇG, NS, AMB, PV, AK; Malzemeler- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Analiz ve/veya Yorum- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK; Literatür Taraması- SÇG, NS, AK; Yazıyı Yazan- SÇG, NS, AK; Eleştirel İnceleme- SÇG, YT, NS, AMB, PV, AK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyonu Birimi'nin sağladığı hibe ile desteklenmiştir [Proje numarası 37627].

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. [Crossref]
- Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years -Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. MMWR Surveill Summ. 2023;72:1-14. [Crossref]
- Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56:466-474. [Crossref]
- Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex differences in autism spectrum disorder: a review. Curr Psychiatry Rep. 2018;20:9. [Crossref]
- Lai M-C, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54:11. [Crossref]
- Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. Trends Cogn Sci. 2011;15:409. [Crossref]
- Quartier A, Chatrousse L, Redin C, Keime C, Haumesser N, Maglott-Roth A, et al. Genes and pathways regulated by androgens in human neural cells, potential candidates for the male excess in autism spectrum disorder. Biol Psychiatry. 2018;84:239-252. [Crossref]
- Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. Br J Psychol. 2009;100:1-22. [Crossref]
- Martel MM, Klump K, Nigg JT, Breedlove SM, Sisk CL. Potential hormonal mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: a new perspective. Horm Behav. 2009;55:465. [Crossref]
- Brunton PJ. Programming the brain and behaviour by early-life stress: a focus on neuroactive steroids. J Neuroendocrinol. 2015;27:468-480. [Crossref]
- Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? PLoS Biol. 2011;9:e1001081. [Crossref]
- Evardone M, Alexander GM. Anxiety, sex-linked behavior, and digit ratios. Arch Sex Behav. 2009;38:442. [Crossref]
- Kyselicová K, Belica I, Vidošovičová M, Janšáková K, Neščáková E, Špažděl M, et al. Autism spectrum disorder and new perspectives on the reliability of second to fourth digit ratio. Dev Psychobiol. 2021;63(6):e22122. [Crossref]
- Arnold AP. Sex chromosomes and brain gender. Nat Rev Neurosci. 2004;5:701-708. [Crossref]
- Morgan K, Dennis NA, Ruffman T, Bilkey DK, McLennan IS. The stature of boys is inversely correlated to the levels of their sertoli cell hormones: do the testes restrain the maturation of boys? (Gromoll J, editor). PLoS One. 2011;6:e20533. [Crossref]
- Pankhurst MW, McLennan IS. Inhibin B and anti-Mullerian hormone/Mullerian-inhibiting substance may contribute to the male bias in autism. Transl Psychiatry. 2012;2:e148-e148. [Crossref]
- Wittmann W, McLennan IS. The bed nucleus of the stria terminalis has developmental and adult forms in mice, with the male bias in the developmental form being dependent on testicular AMH. Horm Behav. 2013;64:605-610. [Crossref]
- Sánchez-Camacho C, Bovolenta P. Emerging mechanisms in morphogen-mediated axon guidance. BioEssays. 2009;31:1013-1025. [Crossref]
- T. Bilbay Kaynar, N. Soylu, A. Karayagmurlu, G.S. Uncu, P. Vural, M. Baki. Serum testosterone, inhibin b, anti-mullerian hormone, dehydroepiandrosterone-sulfate levels and 2d:4d digit ratio in boys with specific learning disorder. European Neuropsychopharmacology. Volume 40, Supplement 1, Nov 2020, Pages S382-S383. [Crossref]
- Chambers WJ. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview: test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:696. [Crossref]
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36:980-988. [Crossref]
- Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016 - Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turk J Psychiatry. 2019;30:42-50. [Crossref]
- İncekaş Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Validity and reliability analysis of Turkish version of childhood autism rating scale. Turk J Psychiatry. 2016;27:266-274. [Crossref]

24. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol.* 2010;22:619–630. [\[Crossref\]](#)
25. Tanner JM. *Fetus into man: physical growth from conception to maturity.* Harvard University Press; 1990. 288 p.
26. Kimura D. Body asymmetry and intellectual pattern. *Personal Individ Differ.* 1994;17:53–60. [\[Crossref\]](#)
27. Unsicker K, Kriegstein K. TGF-betas and their roles in the regulation of neuron survival. *Adv Exp Med Biol.* 2002;513:353–374. [\[Crossref\]](#)
28. Gokcen C, Erbagci AB, Mutluer T, Orkmez M, Correll CU. Mullerian inhibiting substance, sex hormone binding globulin and sex hormone levels in stimulant-naïve, first-diagnosed prepubertal boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison with matched healthy controls as well as before and after oros-methylphenidate treatment. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:251–257. [\[Crossref\]](#)
29. Teatero ML, Netley C. A critical review of the research on the extreme male brain theory and digit ratio (2D:4D). *J Autism Dev Disord.* 2013;43:2664–2676. [\[Crossref\]](#)
30. Fusar-Poli L, Rodolico A, Sturiale S, Carotenuto B, Natale A, Arillotta D, et al. Second-to-fourth digit ratio (2D:4D) in psychiatric disorders: a systematic review of case-control studies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021;19:26–45. [\[Crossref\]](#)
31. Schieve LA, Tian L, Dowling N, Croen L, Hoover-Fong J, Alexander A, et al. Associations between the 2nd to 4th digit ratio and autism spectrum disorder in population-based samples of boys and girls: findings from the study to explore early development. *J Autism Dev Disord.* 2018;48:2379–2395. [\[Crossref\]](#)
32. Gurule S, Sustaita-Monroe J, Padmanabhan V, Cardoso R. Developmental programming of the neuroendocrine axis by steroid hormones: insights from the sheep model of PCOS. *Front Endocrinol* 2023;14:1096187. [\[Crossref\]](#)