

Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarda Serum Anti Mullerian Hormon, İnhibin B, Testosteron Düzeyleri ve 2D/4D Parmak Uzunluğu Oranları

Serum Anti Mullerian Hormone, İnhibin B, Testosterone Levels and 2D/4D Finger Length Ratios in Male Children with Specific Learning Disorder

Tuba BİLBAY KAYNAR¹, Ali KARAYAĞMURLU², Gökçe Sultan UNCUS³, Pervin VURAL⁴, Nusret SOYLU²

¹Muş Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, Muş, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, Van, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nörogelişimsel bozukluklarda inhibin B (InhB), Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri ve 2D/4D parmak uzunluğu oranlarının cinsiyet farklılıkları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) olan erkek çocuklarda InhB, AMH düzeyleri ve 2D/4D parmak uzunluğu oranlarının rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya vaka grubu olarak ÖÖB tanısı almış 38 erkek çocuk ve kontrol grubu olarak benzer yaşlarda ÖÖB olmayan 38 erkek çocuk dâhil edilmiştir. Değerlendirmede kullanılan testler; Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5, Özgül Öğrenme Bozukluğu klinik gözlem bataryası, Çocuklar için Wechsler Zekâ Ölçeği-Revize (WISC-R) ve Conners'Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Revize: Kısa Form idi. Serum AMH, InhB, Testosteron seviyeleri, enzime bağlı immünosorbent testi kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: ÖÖB tanısı olan erkek çocuklar, nörotipik kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek serum InhB seviyeleri göstermiştir. ($t=2,59$ $p=0,009$); her iki grup da benzer serum testosteron ve AMH seviyelerine sahipti. ÖÖB grubunda 2D/4D parmak oranları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($t=2,92$ $p=0,005$). Serum InhB seviyeleri, WISC-R sözel skorları ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p=0,003$).

Tartışma: Bulgularımız, doğum öncesi testosteron maruziyetinin bir göstergesi olan serum InhB düzeylerinin ve 2D/4D oranının, ÖÖB'nin erkek baskınlığında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anti-müllerian hormon /AMH, erkek baskınlığı, InhB/inhibin B, özgül öğrenme bozukluğu, 2D/4D parmak uzunluğu oranı

ABSTRACT

Introduction: It has been suggested that inhibin B (InhB), Anti-Müllerian hormone (Müllerian-inhibiting substance, AMH) levels, and 2D/4D finger length ratios are related to sex differences in neurodevelopmental disorders. The aim of this study is to investigate the role of InhB, AMH levels, and 2D/4D finger length ratios in male children with SLD.

Methods: The study included 38 male children diagnosed with SLD as the case group and 38 males of similar ages without SLD as the control group. Tests used in the evaluation were the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version, Specific learning disorder clinical observation battery, Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), and Conners' Parent Rating Scale-Revised: Short Form. Serum AMH, InhB, and Testosterone levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Male children diagnosed with SLD demonstrated significantly higher levels of serum InhB compared to neurotypical controls ($t= 2.59$ $p=0.009$); both groups had similar levels of serum testosterone and AMH. The 2D/4D finger ratios in the SLD group were found to be lower than those in the control group ($t=2.92$ $p=0.005$). Serum InhB levels were positively correlated with WISC-R verbal scores ($p=0.003$).

Conclusion: Our findings suggest that serum InhB levels and the 2D/4D ratio, which is an indicator of prenatal testosterone exposure, may play a role in the male predominance of SLD.

Keywords: Anti-müllerian hormone/müllerian-inhibiting substance/AMH, InhB/inhibin B, male dominance, specific learning disorder, 2D/4D finger length ratio

Cite this article as: Bilbay Kaynar T, Karayağmurlu A, Uncu GS, Vural P, Soylu N. Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarda Serum Anti Mullerian Hormon, İnhibin B, Testosteron Düzeyleri ve 2D/4D Parmak Uzunluğu Oranları. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:221-227.

GİRİŞ

Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB), okuma, yazma ve matematik gibi temel akademik becerilerden bir veya daha fazlasını öğrenme veya kullanma konusunda sürekli zorluk yaşanan bir nörogelişimsel bozukluktur (1). ÖÖB etiyolojisini etkileyen bir dizi genetik ve çevresel risk faktörü

bulunmaktadır (2). ÖÖB yaygınlığı, farklı metodolojik yaklaşımlara dayalı olarak %6 ila %12 arasında rapor edilmiştir (3). ÖÖB erkekler arasında üç kat daha yaygın olarak görülür ve bu erkek baskınlığı, okuma ve yazma alanlarında daha belirgin bir şekilde ortaya çıkar (4,5). Rutter ve diğerleri,

Öne Çıkan Noktalar

- Özgül öğrenme bozukluğu olan erkek çocuklarda serum İnhibin B düzeyleri yüksektir.
- Özgül öğrenme bozukluğu olan erkek çocuklarda 2D/4D parmak uzunluk oranı düşüktür.
- İnhibin B ve prenatal testosteron özgül öğrenme bozukluğuyla ilişkili olabilir.

dört epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarını rapor etti ve bu çalışmaların hepsi erkeklerde kızlara göre okuma bozukluğunun daha yaygın olduğunu gösterdi (5).

Ayrıca, otizm ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'deki erkek baskınlığının etiolojisi konusundaki bilimsel literatürde artan ilgiye rağmen (6-8), ÖÖB'deki erkek baskınlığının etiolojisi konusunda yetersiz araştırma bulunmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklardaki erkek baskınlığının etiolojik bileşenleri genellikle cinsiyetle ilgili genetik faktörlere ve cinsiyet farklılaşmasıyla ilişkilendirilen hormonal faktörlere atfedilmiştir (9). Hormonal faktörlerin, birçok çalışmada nörogelişimde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (10). Özellikle, fetal testosteron ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalara literatürde sıkça karşılaşılmaktadır. Bu kavram, prenatal androjen maruziyetinin nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkması ile ilişkilendirilebileceği güncel hipotez tarafından desteklenmektedir (11-14).

ÖÖB'nin etiolojisinde rol alan genler genellikle otozomal kalıtım sergiler, bu nedenle ÖÖB'deki erkek baskınlığının etiolojisi, genetik faktörler yerine hormonal faktörlerle daha iyi açıklanabilir. Bu, ÖÖB'de gözlenen erkek baskınlığının cinsiyete özgü hormonal faktörlerle ilişkilendirildiğini ve bu patolojinin modülasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir (15). Rahim içi yüksek testosteron seviyeleri, atipik beyin lateralizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (16). Ayrıca, atipik beyin lateralizasyonu sıkça Özgül Öğrenme Bozukluğu'nda gözlenir, bu da prenatal fetal testosteronunun ÖÖB'nin etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özetle, yüksek fetal testosterona maruz kalan erkek çocuklar, sağ hemisfer hâkimiyeti sergileyebilirler ki bu, sol hemisfer gelişimindeki gecikmelere bağlanabilir. Bu hemisferik farklılıklar, disleksi ile potansiyel bir ilişkiye sahip olabilir (17). Erken dönem gelişim sırasında fetal testosteron seviyelerini tam olarak belirlemede zorluk yaşayan birçok çalışma olmasına rağmen, literatürde ikinci parmak uzunluğu/dördüncü parmak uzunluğu oranı (2D/4D oranı) yaşam boyu fetal testosteron seviyelerinin belirli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (18).

Erkek fetüsünün ve erkek çocuklarının gelişimi sırasında testis hormonlarının salgı profili değişikliklere uğrar, bu süreçte uzun bir süre boyunca testosteron, Anti-Müllerian hormonu (AMH) ve inhibin B (InhB) temel salgılanan hormonlardır (6). AMH rahim öncüllerinin regresyonunu tetiklerken, inhibin B spermatogenezin kontrolüne katkıda bulunur. Testosteron, normotipik erkek fenotipinin gelişimi için anahtar bir düzenleyicidir. Bu erkek baskınlığı, testosteron, AMH ve InhB'nin salınımı ile bağlantılı olabilir, çünkü bu hormonların erkek çocuklardaki seviyeleri gelişimsel süreçleriyle ilişkilendirilebilir. Beyin gelişiminin önemli bir kısmı doğum sonrası döneme uzanırken, bu dönemde testosteron seviyeleri minimaldir (19). Bu bağlamda, beyin gelişiminde rol oynayabilecek diğer hormonal faktörleri de işaret eden çeşitli çalışmalar bulunmaktadır; AMH ve InhB özellikle dikkat çekmektedir (20). AMH ve inhibin B, TGF- β ailesinin üyeleri olup, nöral gelişimde SMAD proteinlerinin önemli düzenleyicileridir (6). Ayrıca, literatürde AMH reseptörlerinin disleksi

etiolojisine katkıda bulunan beyincik boyutu ve işlevi üzerinde etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (21).

Bildiğimiz kadarıyla nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'nin etiolojisinde AMH ve InhB'nin potansiyel rolünü araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. ÖÖB'deki erkek baskınlığına katkıda bulunan belirteçlerin belirlenmesi, bu bozukluğun etiopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Gerçekten de, bir bozukluğun yaygınlığında önemli bir cinsiyet farkı, altta yatan etioloji veya patogenez hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, ÖÖB'li erkek çocuklarda serbest testosteron, InhB, AMH seviyeleri ve 2D/4D parmak uzunluk oranlarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak rolünü belirlemektir.

Bu araştırma aşağıdaki soruları ele almaktadır:

- Doğum öncesi yüksek testosteronun ÖÖB'deki erkek baskınlığında bir rolü var mı?
- Serum testosteron seviyesi ile ÖÖB'deki erkek baskınlığı arasında bir ilişki var mı?
- ÖÖB'deki erkek baskınlığının etiolojisinde AMH ve InhB'nin potansiyel rolü nedir?

YÖNTEM

Araştırma Yeri ve Tasarımı

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğinde Ocak 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Cinsiyet hormonları, parmak uzunluk oranı ve özgül öğrenme bozukluğu arasındaki ilişkiyi belirlemek için bir vaka-kontrol tasarımı kullanılmıştır. Bu çalışma, özgül öğrenme bozukluğu olan erkek çocuklarda hormon seviyeleri ve parmak uzunluk oranlarının kesitsel bir analizidir.

Örneklem

Çalışmamızdaki vaka grubu, DSM-5 tanı kriterlerine ve Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem Bataryası'na göre belirlenen Özgül Öğrenme Bozukluğu tanısı alan 7-12 yaş arasındaki 38 gönüllü erkek çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise rutin tıbbi kontroller için hastaneye başvuran ve yaş ile sınıf açısından benzer olan 38 Özgül Öğrenme Bozukluğu olmayan gönüllü erkek çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubunda ÖÖB, DSM-5 tanı kriterleri ve ÖÖB bataryası kullanılarak dışlanmıştır.

Vaka ve kontrol gruplarındaki çocuklara çalışma tam olarak açıklandıktan sonra çalışmaya dâhil edilmişlerdir ve çocuklardan sözlü ebeveynlerinden ise yazılı onay alınmıştır.

Kontrol grubumuz, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, son bir ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan ve bir yıllık rutin kontroller için hastaneye gelen sağlıklı çocuklardan seçilmiştir.

Çalışmanın her iki grubu için hariç tutulma kriterleri şunlardır: a) Herhangi bir metabolik, genetik veya ilerleyici nörolojik hastalık tanısı almış olmak, b) DEHB, otizm spektrum bozukluğu (OSB), tik bozukluğu tanısı olmak veya IQ puanı 80'in altında olmak, c) İşitme/görme sorunu yaşamak, d) Son bir ay içinde enfeksiyon öyküsüne sahip olmak, e) Kronik bir tıbbi hastalık veya psikiyatrik bozukluk için rutin ilaç kullanmak, f) Muayeneleri/değerlendirmeleri tamamlamamak veya çalışmadan çekilmek g) kız cinsiyetine sahip olmak (Puberte'nin fizyolojik etkisini ve/veya hormonal profilindeki adet döngüsüne bağlı değişiklikleri önlemek amacıyla kız çocuklar hariç tutulmuştur).

Çalışma Süreci Özeti

Kliniğimize başvuran hastalarla, DSM-5 tabanlı bir tanı görüşmesi yapıldı ve başlangıçta 90 ÖÖB vakası belirlendi. Bunların içinde 35 vakada DEHB, 20 vakada dil bozukluğu ve 18 vakada zekâ geriliği veya sınırdan mental kapasite gibi durumlar mevcuttu ve bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Birden fazla tanı ile başvuran vakalar da vardı. Hariç tutma kriterlerine göre 52 çocuk hariç tutulduktan sonra, nihai vaka grubu 38 ÖÖB'li çocuktan oluşuyordu.

Hastalar, başlangıçta bir araştırma ekibi üyesi tarafından K-SADS-PL (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli) kullanılarak değerlendirildi ve daha sonra deneyimli bir psikolog tarafından Wechsler zekâ Ölçeği Çocuklar İçin - Gözden Geçirilmiş Sürüm ve Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem Bataryası kullanılarak değerlendirildi. Ardından ebeveynlerden Connors Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Kısa Formu doldurmaları istendi. K-SADS-PL değerlendirmesinden sonra beş vaka DEHB tanısı aldı, dört vakanın ÖÖB bataryası sonuçları ÖÖB tanısı ile uyumsuzdu, diğer dört vaka WISC-R'de 80 puanın altında IQ skoru aldı ve dört başka vaka başarılı bir şekilde kan veremedi; bu vakalar çalışmadan dışlandı ve geriye kalan 38 vaka, vaka grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu, rutin tıbbi kontrol için hastaneye başvuran, yaş ve sınıf açısından benzer olan hastalardan seçildi. İlk DSM-5 tabanlı tanı görüşmesini takiben bazı katılımcılar çalışmadan dışlandı; bunlar arasında yedi çocukta DEHB, üçünde dil bozukluğu, birinde sınırdan zihinsel kapasite ve dördünde ÖÖB vardı. Daha sonra iki katılımcı, K-SADS-PL ile DEHB tanısı aldı, diğer iki kişinin ÖÖB bataryası sonuçları ÖÖB tanısıyla uyumlu bulundu, iki kişi WISC-R'de 80 puanın altında IQ skoru aldı ve iki kişi başarılı bir şekilde kan veremedi; bu katılımcılar çalışmadan çıkarıldı ve kontrol grubunda 38 sağlıklı katılımcı yer aldı. Çalışma için hem vaka grubunun hem de kontrol grubunun ebeveynleri yazılı ve sözlü onay verdiler ve katılımcılar ise sözlü onay verdiler. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/215 numaralı) ve tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (2020/8 numaralı).

Çalışma Sırasında Kullanılan Ölçekler

K-SADS-PL-DSM-5-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - DSM-5 Türkçe Uyarlaması

Bu çizelge çocuklar ve ergenlerde psikiyatrik belirtileri değerlendirmek için kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesidir. Geçmiş ve mevcut psikopatolojiyi belirlemeye yönelik kullanılır. Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Takvimi orijinal olarak Chambers ve ark. (1985) tarafından geliştirilmiş ve daha sonra Kaufman ve ark. tarafından Şuan ve Yaşam Boyu Sürüm olarak uyarlanarak DSM-III ve DSM-IV tanı kriterlerine uygun olarak kullanılmıştır (22). Unal ve arkadaşları, Türk nüfusuna uyarlanmış son DSM-5 sürümünün güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını yürüttüler (23).

Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem Bataryası

Bu bataryası, Korkmazlar tarafından geliştirilen orijinal ÖÖB bataryasına son alt testlerin eklenmesiyle oluşturuldu (1992). Bu test, matematik, Gesell gelişimsel değerlendirmeler, yazma, saat çizimi, sağ-sol ayırımı, lateralizasyon, öncelik ve sıra testleri içeren dokuz alt testten oluşmaktadır (24). Batarya içindeki her alt test, ÖÖB'yi destekleyen bir risk faktörü olarak yorumlanır veya desteklememe durumu belirlenir. Okuma hızı, bireyin dakikada okuduğu kelime sayısını yaşa uygun beklenen dakikada okunan kelime sayısına bölmek suretiyle belirlenmiştir.

Connors Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Kısa Formu (CPRS-RS)

Connors değerlendirme ölçekleri, çocuklarda ve ergenlerde DEHB

semptomlarını tespit etmek ve çeşitli diğer problemlerli davranış türlerini tanımlamak için kullanılır. CPRS-RS, ebeveynlerin çocuklarını değerlendirmek amacıyla kullanılan 27 sorudan oluşur (25). Bu ölçek, karşı gelme (OD), bilişsel problemler/dikkat eksikliği (CP-I), hiperaktivite (HA) ve toplam puanı (TS) içeren ek alt ölçekleri içerir. Ölçeğin Türk standardizasyon çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (25).

Çocuklar için Wechsler zekâ Ölçeği - Revize Edilmiş Sürüm (WISC-R)

Bu ölçek, Wechsler tarafından 6-16 yaş arasındaki çocuklardaki IQ seviyelerini ölçmek için geliştirildi. WISC-R, 1974 yılında revize edilen WISC'in bir sürümüdür ve bu ölçeği Savasir ve Şahin (1995), Türk çocuklarını değerlendirmek amacıyla standardize etmiştir (26).

Örneklerin Toplanması ve Depolanması ile Serum Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Hem vaka grubu hem de kontrol grubu, sabah 8:00 ile 10:00 arasında venöz kan örnekleri vermeden önce 12 saat boyunca aç kaldılar. Katılımcılara örnek almadan önce yoğun egzersiz yapmamları, bir şey yiyip içmemeleri konusunda bilgi verildi. Venöz kan örnekleri 5-8 ml boyutundaydı ve biyokimya tüplerine konuldu. Biyokimya tüpleri santrifüj edildi ve serum örnekleri -80°C'de saklandı, analiz edilene kadar bu sıcaklıkta tutuldu. Rutin biyokimyasal parametreler ile testosteron ve AMH seviyeleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Cobas e602 otomatik analizör ile ölçüldü. Inhb seviyeleri ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü'nde ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin) kullanılarak ölçüldü. Kitin işletme aralığı 5-1000 ve hassasiyeti 2,52 pg/mL idi.

Elin Antropometrik Ölçümleri

Parmak uzunlukları, elin avuç içi yüzeyinin fotokopileri kullanılarak ölçüldü (27). 2. parmak, avuç içi yüzeyinde, işaret parmağının ucundan parmağın avuçla birleştiği yerin proksimal çizgi ortasına kadar olan mesafe olarak ölçüldü. 4. parmak, avuç içi yüzeyinde, yüzük parmağının ucundan parmağın avuçla birleştiği yerin proksimal çizgi ortasına kadar olan mesafe olarak ölçüldü. (28). 2. parmak ile 4. parmak oranını hesaplamak için 2D/4D formülü kullanıldı. Bu formülde 2. parmağın uzunluğu 4. parmağın uzunluğuna bölündü. El antropometrik ölçümlerinde, bağımsız iki araştırmacı tarafından alınan ölçümleri içeren STAINLESS marka 0,01 mm hassasiyetinde dijital bir mikrometre kullanıldı ve bu iki değer ortalama alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri, Windows için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21.0 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma (SD), frekans dağılımı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. Dağılım özelliklerine bağlı olarak, sürekli değişkenler bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi veya t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirirken, normal dağılımlı ve normal dağılımsız değişkenler için sırasıyla Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri 0,05'in altındaydı. Güç analizi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü tarafından Pankhurst ve arkadaşlarının sonuçlarına dayalı olarak, güç %80, $\alpha=0,05$ iki yönlü anlamlılık düzeyi ile yapılan iki grup bağımsız t-testini kullanarak yapıldı ve bu analize göre bu çalışmaya en az 256 çocuğun dâhil edilmesi gerektiği sonucuna ulaştı (18). Ne yazık ki, sadece 76 katılımcıyı dâhil etmek mümkün oldu ve bu da %70 güçle sonuçlandı.

BULGULAR

Vaka ve kontrol grupları tamamen erkeklerden oluşuyordu. Her iki grup da 38 katılımcıdan oluşuyordu. Kontrol grubunun ortalama yaşı 8,76±1,01

iken, vaka grubunun ortalama yaşı $9,16 \pm 1,39$ idi ($t [90] = -1,422$; $p = 0,159$). Vaka grubunun doğum ağırlığı dağılımı %34,2 ($n = 13$) 2500 gramın altında ve %65,8 ($n = 25$) 2500 gramın üstündeydi. Kontrol grubu katılımcılarının %18,4'ü ($n = 7$) doğumda 2500 gramın altındaydı ve %81,6'sı ($n = 31$) 2500 gramın üstündeydi ($\chi^2 = 2,44$; $p = 0,11$). İki grup arasındaki gestasyonel yaşları karşılaştırırken, kontrol grubunun %2,6'sı ($n = 1$) ve vaka grubunun %2,6'sı ($n = 1$) prematürdü ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1$). Ortanca (%25-75) BMI (Vücut Kitle İndeksi), vaka grubu için $17,64 \text{ kg/m}^2$ ($15,77-19,73$) ve kontrol grubu için $17,99$ ($15,92-20,46$) idi ($z = -0,30$; $p = 0,76$). Prematürite ve düşük doğum ağırlığı, gelişimsel sorun riskini artıran karışık faktörlerdir. Ayrıca, BMI ve yaş, AMH ve İnHb seviyelerini etkileyebilecek karışık faktörlerdir. Bu karışık faktörlerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark yoktu. K-SADS-PL-T ile yapılan değerlendirme, vaka grubunun %42,6'sının ($n = 16$) eşlik eden psikopatolojiye sahip olduğunu gösterdi. On üç vakanın birinde anksiyete bozukluğu vardı ve dört vakaya enürezis tanısı kondu. K-SADS-PL-T tarafından belirlendiği üzere, kontrol grubunun %28,9'u ($n = 11$) en az bir psikiyatrik bozukluğa sahipti. On vaka bir veya daha fazla anksiyete bozukluğuna sahipti ve bir tanesinde enürezis vardı. WISC-R toplam IQ puanı, vaka grubunda (MV: $94,89 \pm 11,38$) kontrol grubundan (OD: $107,76 \pm 8,47$) daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde, ÖÖB grubunun WISC-R performans puanları (OD: $102,11 \pm 14,27$), kontrol grubuna (OD: $109,74 \pm 11,50$) göre daha düşüktü ($p = 0,017$). Vaka grubunun kontrol grubuna göre İnHb seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,009$; $t = -2,59$). Her iki grup

Tablo 1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki kan değerlerinin karşılaştırılması

	ÖÖB (n: 38)	Kontrol (n: 38)	z	p
	Medyan (%25-75)	Medyan (%25-75)		
Serbest Testosteron	0,11 (0,08-0,15)	0,13 (0,09±0,17)	-0,81	0,42
INHIBIN B	269,58 (206,66-370,65)	207,94 (174,14-257,39)	-2,59	0,009
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	t	p*
AMH	94,47±37,77	96,36±27,25	0,25	0,80

P; Mann-Whitney U test p-value, p*: Students t-test p-value.

Tablo 2. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sağ-sol 2D/4D ve el tercihinin karşılaştırılması

	ÖÖB (n: 38)	Kontrol (n: 38)	t	p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD		
Sağ 2D/4D	0,94±0,050	0,97±0,029	2,92	0,005
Sol 2D/4D	0,95±0,046	0,97±0,027	1,98	0,050
	n (%)	n (%)	x	p*
Sağ Elini Kullanan	24 (64,9)	33 (86,8)	4,96	0,026
Sol Elini Kullanan	13 (35,1)	5 (13,2)		

p: Student's T-Test p-value, p*: Chi-Square Test p-value.

Tablo 3. Serum testosteron, inhibin B, AMH seviyeleri ve sağ el 2D/4D parmak oranı ile bunların SLD şiddeti, Conner'ın Velisi Değerlendirme Ölçeği - Revize Kısa Form (CPRS-RS) toplam ve alt ölçek puanları ve WISC-R IQ puanları ile ilişkisinin incelenmesi

		Testosteron	İnhibin B	AMH	Sağ El 2D/4D
ÖÖB Şiddeti	r	0,029	0,090	0,208	0,125
	p	0,862	0,591	0,210	0,480
Okuma Hızı	r	0,283	-0,300	-0,329	0,070
	p	0,086	0,068	0,044	0,692
CPRS-RS- TS	r	0,228	-0,263	-0,164	0,017
	p	0,169	0,111	0,324	0,922
CPRS-RS-HA	r	0,017	-0,354	-0,57	0,099
	p	0,920	0,029	0,733	0,579
CPRS-RS-CP	r	0,123	-0,364	-0,248	0,278
	p	0,460	0,025	0,134	0,111
CPRS-RS- OD	r	-0,222	-0,337	0,068	0,086
	p	0,180	0,039	0,686	0,627
WISC-R Toplamı	r	0,052	0,371	0,114	0,291
	p	0,757	0,022	0,495	0,095
WISC-R Sözel	r	0,137	0,489	0,048	0,462
	p	0,434	0,003	0,782	0,009
WISC-R Performans	r	0,029	0,068	0,153	0,158
	p	0,868	0,697	0,382	0,396

CPRS-RS-CP: Conners'Velisi Değerlendirme Ölçeği - Revize Kısa Form Bilişsel Sorunlar Puanı, CPRS-RS-HA: Conners'Velisi Değerlendirme Ölçeği - Revize Kısa Form Hiperaktivite Puanı, CPRS-RS-OD: Conners'Velisi Değerlendirme Ölçeği - Revize Kısa Form Karşı Gelmeli Davranış Puanı, CPRS-RS-TS: Conners'Velisi Değerlendirme Ölçeği - Revize Kısa Form Toplam Puanı, ÖÖB: Özgül Öğrenme Güçlüğü, WISC-R Performans: Wechsler zekâ Ölçeği Çocuklar İçin - Gözden Geçirilmiş Sürüm Performans Bölüm Puanı, WISC-R Total: Wechsler zekâ Ölçeği Çocuklar İçin - Gözden Geçirilmiş Sürüm Toplam Puanı, WISC-R Sözel: Wechsler zekâ Ölçeği Çocuklar İçin - Gözden Geçirilmiş Sürüm Sözel Bölüm Puanı.

da serum serbest testosteron ($z=-0,81$; $p=0,42$) ve AMH ($z=1,25$; $p=0,80$) seviyeleri açısından benzerdi. Tablo 1, vaka ve kontrol gruplarının serum testosteron, InhB ve AMH seviyelerini göstermektedir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, vaka grubu sağ elde ($t=2,92$; $p=0,005$) ve sol elde ($t=1,98$; $p=0,05$) daha düşük 2D/4D parmak uzunluğu oranları sergiledi. Sol el tercihi, vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaygın olarak görüldü. Tablo 2, vaka ve kontrol grupları için 2D/4D parmak uzunluğu oranlarını ve el tercihi oranlarını sunmaktadır.

InhB seviyeleri CPRS-RS-HA ($p=0,029$), CPRS-RS-CP ($p=0,025$) ve CPRS-RS-AD ($p=0,039$) ile negatif olarak korele bulundu ve WISC-R-Total ($p=0,022$) ve WISC-R-Verbal ($p=0,003$) skorları ile pozitif olarak korele bulundu. Serum AMH seviyeleri okuma hızı ile negatif olarak korele bulundu ($p=0,044$). Sağ elin 2D/4D oranı ile WISC-R-Verbal skoru arasında pozitif bir korelasyon belirlendi. Tablo 3, ÖÖB şiddeti, CPRS-RS toplam ve alt ölçek skorları ile ilişkili olarak serum testosteron, InhB, AMH seviyelerini ve sağ elin 2D/4D parmak uzunluğu oranını ve WISC-R IQ skorlarını göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, ÖÖB'nin erkek yanlılığında rol oynayabilecek belirli faktörleri araştırdı. Bu faktörler arasında serum serbest testosteron seviyesi, InhB, AMH, 2D/4D parmak uzunluğu oranı ve el tercihi yer aldı. Serum InhB seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında erkek ÖÖB vakalarında anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca, vaka grubu, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük 2D/4D oranlarına ve anlamlı derecede yüksek sol el tercihi oranına sahipti.

Literatürde, nörogelişimsel bozuklukları olan erkek çocuklarda görülen yüksek testosteron seviyelerine dair artan bir ilgi bulunmaktadır (12,29). Ancak, literatürde özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) olan erkek çocuklardaki testosteron seviyelerini araştıran yalnızca bir çalışmaya rastladık (30). Bu çalışma, tükürükteki testosteron seviyelerini değerlendirdi ve bunların vaka grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu buldu (30). Ancak, çalışma ÖÖB teşhisinde Alabama Eğitim Departmanı'nın 1986 teşhis kriterlerini kullanmış ve DEHB eş tanısını dışlamamıştır. Birkaç çalışma da DEHB tanısı alan çocukların kontrol grubuna göre daha yüksek testosteron seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (11). Bu nedenle, DEHB vakalarının dışlanmamış olması, ÖÖB ile ilgili çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Kirkpatrick ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, bizim çalışmamız ergenlik öncesi dönemdeki erkek çocuklar ile kontrol grubu arasında benzer serum testosteron seviyelerini gösterdi. Çalışma sonuçlarımız, iki çalışma arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, erkek ÖÖB hastaları ile kontrol grubu, ergenlik öncesi dönemdeki serum testosteron seviyeleri açısından çapraz kesit benzerliği gösterse de; prenatal testosteron maruziyetinin bir göstergesi olan 2D/4D parmak uzunluğu oranı, ÖÖB vakalarında kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha düşüktü. Yüksek bir 2D/4D parmak uzunluğu oranı, prenatal dönemde daha yüksek testosteron maruziyetini göstermektedir (31). ÖÖB vakalarının her iki ekindeki bu oran, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Literatür, sağ elin parmak oranının prenatal testosteron maruziyetini değerlendirmekte daha değerli olduğunu bulmuştur (32). Çalışmamızda, bu oranın sağ elde benzer şekilde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Araştırmacıların bilgilerine göre, literatürde ÖÖB hastalarında 2D/4D oranlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Boets ve arkadaşlarının çalışmasında, ÖÖB vakalarının kontrol grubuna göre daha düşük 2D/4D parmak uzunluğu oranlarına sahip olduğunu bildirdi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (33). Bahsedilen çalışmada, disleksi belirtileri olan grup sadece 12 vakayı içeriyordu. Bu nedenle, yetersiz

katılımcı sayısının farkını istatistiksel olarak anlamlı olmamasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir. Sol elin hâkimiyeti aynı zamanda atipik beyin lateralizasyonunun bir göstergesidir. Birçok çalışma, ÖÖB'li çocuklarda sol elin hâkimiyetinin daha yüksek sıklıklarda görüldüğünü bildirmiştir (17). Bu araştırmalara benzer şekilde, çalışmamız ÖÖB grubu arasında anlamlı derecede daha yüksek bir sol el tercih oranı buldu. Atipik beyin lateralizasyonunun, prenatal testosteron maruziyeti ile de ilişkilendirilebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (16). Araştırma bulgularımız, prenatal testosteron maruziyetinin ÖÖB'nin etiolojisinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Araştırmamız, 2D/4D oranları arasındaki farkları ortaya koysa da, serum testosteron seviyelerinin benzer olduğunu gösterdi ki bu, ÖÖB'nin etiolojisinde serum testosteron seviyesinin düzeyinden ziyade testosteron hassasiyetinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatür, androjen hassasiyetinin, androjen konsantrasyonuna göre parmak uzunluğu oranı üzerinde daha büyük bir etkisi olduğunu bildirmiştir (34). Çünkü parmak uzunluğu oranı doğumdan erken çocukluk dönemine ve yetişkinliğe kadar sabit kalır ve serum cinsiyet hormonu seviyeleri ile ilişkilendirilemez, bu nedenle androjen hassasiyetinin bu oran üzerinde daha büyük bir etkisi olabilir (34).

Testosteron seviyelerinin düşük olduğu ergenlik öncesi dönemde beyin sürekli gelişimi, testosteron dışındaki diğer cinsiyet hormonlarının erkek yanlılığında bir rol oynayabileceğini göstermektedir (19). Morgan ve arkadaşları ayrıca InhB ve AMH'nin cinsiyet farklılığı ile ilişkilendirilebilecek önemli hormonlar olabileceğini ifade etmişlerdir (20). ÖÖB'li çocuklardaki InhB ve AMH seviyelerini değerlendiren herhangi bir çalışmayı belirleymesek de, diğer çalışmalar, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde sosyal etkileşim, iletişim ve dil alanları ile InhB seviyeleri arasında önemli bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (18). Çalışmamız, ÖÖB hastalarında InhB seviyelerinin önemli ölçüde farklılık gösterdiğini göstermektedir. ÖÖB, genellikle sözlü becerilerle ilgili sorunlara yol açar ve dil bozuklukları ile ortak bir genetik ve etiyolojik temeli olabilir (35,36); bu durum, InhB'nin ÖÖB hastalarının sözel yetenek eksikliğinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. InhB seviyeleri ile WISC-R sözel IQ puanları arasındaki önemli korelasyon, InhB'nin sözel eksikliklerle ilişkili olabileceğini belirleyen çalışmamızın önemli bir bulgusudur.

AMH, nörogelişimsel bozukluklardaki erkek baskınlığı ile ilgili çalışmalarda incelenen başka bir hormondur. Gökcen ve arkadaşları, kontrol grubunun AMH seviyelerinin DEHB'li çocuklarla benzer olduğunu, ancak dikkat eksikliği ve davranış sorunlarına ilişkin belirtilerin AMH seviyeleri ile değiştiğini bildirmişlerdir (7). Bahsettiğimiz Pankhurst ve McLennan çalışmasında, AMH seviyeleri OSB grubu ile kontrol grubu arasında değişiklik göstermemiş görünüyordu (6). Günümüz literatürü ÖÖB hastalarının AMH seviyelerini değerlendiren tek bir çalışma sunmamaktadır. OSB ve DEHB gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarda yapılan çalışmalara benzer şekilde vaka grubundaki AMH seviyeleri kontrol grubundan anlamlı bir şekilde farklı değildi. Aynı TGFβ ailesine ait olsalar da, gözlemlenen InhB ve AMH arasındaki farklar, farklı SMAD yollarıyla ilişkilendirilebilir. TGFβ süper ailesi, beyin gelişiminin neredeyse tüm aşamalarında düzenleyici bir etkiye sahiptir ve SMAD yollarının nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde olası belirleyiciler olduğunu düşündürmektedir. Çoğu nöron AMH reseptörlerini içerir, bu da beyinde cinsiyet yanlılığına katkıda bulunur (20). InhB, bu yollardaki sinyalin negatif bir düzenleyicisidir ve düzenlediği reseptörler beyinde yaygın olarak ifade edilir (37). Özellikle Özgül Öğrenme Bozukluğunda okuma ve yazma alanlarında, erkek baskınlığı mevcuttur. Literatürde, erkeklerin matematikte kızlara göre daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunurken, kızların dil becerilerinde üstünlük gösterdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Özgül Öğrenme Bozukluğunun aritmetik (matematik) alt tipinde erkek yanlılığının belirgin olmayışı erkeklerin

okuma ve yazma becerilerine kıyasla matematik becerilerinde doğal bir üstünlüğe sahip olmalarına atfedilebilir (38).

Mevcut çalışmanın kısıtlamaları arasında tek merkezli olması, yalnızca hastane tabanlı bir popülasyonu içermesi, çapraz kesitsel tasarımı, küçük örneklem büyüklüğü ve rasgeleleştirme eksikliğinden kaynaklanan potansiyel seçim yanlılığı yer alıyor. Bu çalışma çapraz kesitsel bir çalışma olarak tasarlandığı için cinsiyete özgü hormonlar ile ÖÖB arasında neden-sonuç ilişkisi belirlemek mümkün değildir. Ayrıca, büyük sayıda dışlama kriteri ve klinik popülasyonda izole ÖÖB türlerinin azlığı nedeniyle göreceli olarak küçük örnek boyutumuz, karşılaştırmalar yapmamızı engelledi. Bu çalışmanın güçlü yönleri, ÖÖB klinik tanıların çocuklarda psikiyatrik bozuklukların tanısı için bir altın standart test olarak kabul edilen yarı yapılandırılmış bir mülakat yöntemi olan K-SADS ile desteklenmiş olması ve Türk normlarına göre güvenilir ve geçerli hale getirilen ÖÖB bataryası ile değerlendirilmiş olmasıdır. Ayrıca, katılımcıların ebeveynleri çalışma sırasında bilgi desteği sağlamıştır. Aynı zamanda, DSM 5 tanı ölçütlerini kullanarak ÖÖB'ye özgü doğru sonuçlar sunmak için DEHB, otizm, zekâ geriliği ve tik bozuklukları dâhil nörogelişimsel bozuklukların dışlandığı bir yönü vardır. Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi bu çalışmanın görece küçük bir örneklem büyüklüğü vardır. Sınırlı örneklem büyüklüğü, çalışmanın gücünü ve bulgularını azaltabilir. Ancak, diğer nörogelişimsel bozukluklarda erkek yanlılığını inceleyen çalışmaların örneklem büyüklüğü de çalışmamıza benzerdir. Pandemi nedeniyle hastaların katılımında yaşanan zorluklar ve bu alandaki önceki çalışmaların eksikliği, bu kısıtlamanın anlaşılabilir olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, InhB ve/veya prenatal testosterona maruz kalmanın ÖÖB'deki erkek baskınlığı ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Araştırmacıların bilgisine göre, bu çalışma ÖÖB vakalarında değerlendirilen ve ÖÖB etiolojisinde şüphelenilen faktörler olan testosteron, InhB ve AMH'yi değerlendiren ilk çalışmadır. Bu sonuçlar, ÖÖB'nin etiolojisindeki mekanizmalardan birinin InhB ve/veya prenatal testosteron olabileceğini önermektedir. Bu tür sonuçlar, ÖÖB'nin etiolojisini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir. Ayrıca, bu çalışmadan elde edilen önemli bulgulardan biri, InhB seviyeleri ile WISC-R sözel IQ puanları arasındaki anlamlı ilişkidir. Bu veriler, InhB'nin sözel eksikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, elde ettiğimiz veriler cinsiyet farklılığını açıklamak için yeterince güçlü olmadığından, gelecekteki çalışmalarda ÖÖB'deki erkek baskınlığını etkileyebilecek genetik ve ortak çevresel faktörleri araştırmak önerilebilir. ÖÖB ile erkek baskınlığı arasındaki bağlantıları daha yakından incelemek için daha fazla araştırma faydalı olacaktır. Ayrıca, incelediğimiz belirteçler ile iletişim alanları, sözel eksiklikler ve nörogelişimsel bozukluklar ilişkilidir. Literatürde, bu belirteçlerin dil bozukluklarında incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, dil bozuklukları alanında gelecekteki çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Açıklama: Bu araştırmanın ön sonuçları, 33. ECNP Kongresi Sanal (12-15 Eylül 2020 - Sanal) sırasında "Serum testosteron, inhibin b, anti-müllerian hormon, dehidroepiandrosteron-sülfat seviyeleri ve özgül öğrenme bozukluğu olan erkek çocuklarda 2D: 4D parmak oranı" başlıklı bir e-poster olarak sunulmuştur. Bu makale daha önce başka bir yerde yayımlanmamıştır.

Teşekkür: Çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalar ve ailelerine en içten teşekkürlerimizi sunmak isteriz. Bu çalışmanın finansmanını desteklediği için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2020/215 numaralı) tarafından onaylandı.

Hasta Onamı: Vaka ve kontrol gruplarındaki çocuklara çalışma tam olarak açıklandıktan sonra çalışmaya dâhil edilmişlerdir ve çocuklardan sözlü, ebeveynlerinden ise yazılı onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi tarafından finanse edilmiştir (Hibe Numarası: TTU-2020-36668).

KAYNAKLAR

1. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., Text Revision (DSM-5-TR). Am Psychiatr Assoc.; 2013.
2. Plomin R, Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities. Psychol Bull. 2005;131:592-617. [Crossref]
3. Martin A, Volkmar FR, Lewis M. Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
4. Moll K, Kunze S, Neuhoft N, Bruder J, Schulte-Körne G. Specific learning disorder: prevalence and gender differences. PLoS One. 2014;9:e103537. [Crossref]
5. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, Goodman R, Maughan B, et al. Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. JAMA. 2004;291:2007-2012. [Crossref]
6. Pankhurst MW, McLennan IS. Inhibin B and anti-Müllerian hormone/Müllerian-inhibiting substance may contribute to the male bias in autism. Transl Psychiatry. 2012;2:e148. [Crossref]
7. 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]
8. Ostaniková D, Lakatošová S, Babková J, Hodosy J, Celec P. Testosterone and the brain: from cognition to autism. Physiol Res. 2020;69(Suppl 3):S403-S419. [Crossref]
9. Romano E, Cosentino L, Laviola G, De Filippis B. Genes and sex hormones interaction in neurodevelopmental disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2016;67:9-24. [Crossref]
10. Amestoy A, Baudrillard C, Briot K, Pizano A, Bouvard M, Lai MC. Steroid hormone pathways, vitamin D and autism: a systematic review. J Neural Transm (Vienna). 2023;130(3):207-241. [Crossref]
11. Davies W. Sex differences in attention deficit hyperactivity disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms. Front Neuroendocrinol. 2014;35:331-346. [Crossref]
12. 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]
13. Li M, Usui N, Shimada S. Prenatal sex hormone exposure is associated with the development of autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2203. [Crossref]
14. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? Med Hypotheses. 2000;54(5):855-7. [Crossref]
15. Granocchio E, De Salvatore M, Bonanomi E, Sarti D. Sex-related differences in reading achievement. J Neurosci Res. 2023;101(5):668-678. [Crossref]
16. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology. III. A hypothesis and a program for research. Arch Neurol. 1985;42:634-654. [Crossref]
17. Tønnessen FE. Testosterone and dyslexia. Pediatr Rehabil. 1997;1:51-57. [Crossref]
18. Evardone M, Alexander GM. Anxiety, sex-linked behaviors, and digit ratios (2D:4D). Arch Sex Behav. 2009;38:442-455. [Crossref]
19. Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, Greenstein D, Wallace GL, Ordaz S, et al. Puberty-related influences on brain development. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:154-162. [Crossref]
20. 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? PLoS One. 2011;6:e20533. [Crossref]
21. Remien K, Marwaha R. Dyslexia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 May 1.
22. 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]

23. 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)]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2019;30:42-50.
24. Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkököl çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri. Yayınlanmamış doktora tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1992.
25. Kaner S, Büyükoztürk Ş, İşeri E. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği - Yenilenmiş Kısa: Türkiye Stardardizasyon Çalışması; 2013. Noropsikiyatri Arşivi. 2013;50(2):100-109.
26. Savasir I, Sahin N. Manual for the wechsler intelligence scale for children-revised (WISC-R). *Turkish Psychol Assoc Publ Ankara (in Turkish)*; 1995.
27. Caswell N, Manning JT. A comparison of finger 2D:4D by self-report direct measurement and experimenter measurement from photocopy: methodological issues. *Arch Sex Behav.* 2009;38:143-148. [Crossref]
28. Pheasant S. *Anthropometrics -an introduction.* 1990. London: BSI Standards Institution. [Crossref]
29. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex differences in autism spectrum disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20:9. [Crossref]
30. Kirkpatrick SW, Campbell PS, Wharry RE, Robinson SL. Salivary testosterone in children with and without learning disabilities. *Physiol Behav.* 1993;53:583-586. [Crossref]
31. Bull R, Benson PJ. Digit ratio (2D:4D) and the spatial representation of magnitude. *Horm Behav.* 2006;50:194-199. [Crossref]
32. 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]
33. Boets B, De Smedt B, Wouters J, Lemay K, Ghesquière P. No relation between 2D:4D fetal testosterone marker and dyslexia. *Neuroreport.* 2007;18:1487-1491. [Crossref]
34. Jeevanandam S, Muthu PK. 2D:4D ratio and its implications in medicine. *J Clin Diagn Res.* 2016;10: CM01-3. [Crossref]
35. Ramus F, Pidgeon E, Frith U. The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44:712-722. [Crossref]
36. Pennington BF, Bishop DVM. Relations among speech, language, and reading disorders. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:283-306. [Crossref]
37. Cameron VA, Nishimura E, Mathews LS, Lewis KA, Sawchenko PE, Vale WW. Hybridization histochemical localization of activin receptor subtypes in rat brain, pituitary, ovary, and testis. *Endocrinology.* 1994;134:799-808. [Crossref]
38. Blanton H, Christie C, Dye M. Frame of reference comparisons versus social identity: the moderating role of stereotypical endorsement. *J Uzm Sos Psychol.* 2002;38:252-267. [Crossref]