



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**"KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLAN ÇOCUK VE
ERGENLERDE OTİSTİK ÖZELLİKLER VE 2D:4D PARMAK
ORANLARININ İLİŞKİSİ"**

Gizem Melissa KOCAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

DÜZCE 2016

KABUL VE ONAY

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “**Konjenital Adrenal Hiperplazi Olan Çocuk ve Ergenlerde Otistik Özellikler ve 2D:4D Parmak Oranlarının İlişkisi**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 09/08/2016

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Seyit ANKARALI
Düzce Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Atilla Serih MAYDA
Düzce Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun // 108/16 tarih ve 2016/99 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

26.04.2016

Gizem Melissa KOCAMAN

TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Prof. Dr. . Recep ÖZMERDİVENLİ'ye, yüksek lisans dönemim boyunca ve tez çalışmam sırasında bana desteklerini esirgemeyen değerli Hocalarım Prof. Dr. Seyit ANKARALI'ya ve Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, cesaret edici ve motive edici katkılarından dolayı bölüm asistanlarım Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'e, Arş. Gör. Özge BEYAZÇİÇEK'e ve Araş. Gör.Seyma YILMAZ'a maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisansı başarılı bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve ders aldığım dönemde beni sabırla bekleyen, sınav dönemlerimde her zaman yanımda olan, tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen annem Prof. Dr. Ayten ERDOĞAN'a teşekkür ediyorum.

Gizem Melissa KOCAMAN

TESEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
RESİMLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Otistik spektrum bozuklukları (OSB) tanımı ve teşhisi.....	7
2.1.1.DSM -5'de tanı ölçütleri.....	7
2.2.OSB etiyojisi.....	11
2.3.Otizme neden olan faktörler.....	11
2.3.1.Organik-biyolojik faktörler.....	12
2.3.2.Genetik faktörler.....	12
2.3.3.Beynin yüksek testosteron düzeylerine maruz kalması.....	14
2.3.4.Bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler.....	15
2.4.OSB'li çocuklarda görülen davranış problemleri.....	15
2.5.Konjenital adrenal hiperplazi.....	16
3.MATERYAL ve METOT.....	20
3.1.Örneklem.....	20
3.2.Veritoplama araçları.....	20
3.2.1.Sosyodemografik bilgi formu.....	20
3.2.2.Otizm davranış kontrol listesi.....	20
3.3.2D:4D oranı belirlenmesi.....	21
3.4.İstatistik analiz.....	21
4.BULGULAR.....	23
4.1.Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi.....	23

4.2.KAH grubu ve kontrol grubu ile ABC ölçeği puanları kıyaslanması.....	24
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	26
6.KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	37



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1; Sosyodemografik verilerdeki kategorik özelliklerin sayı ve % olarak gruplara dağılımı.....	23
Tablo 2: KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları.....	24
Tablo 3: KAH grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında ABC ölçeği puanları.....	24
Tablo 4: KAH grubu ABC ölçeği puanları ve 2D:4D oranları korelasyonu.....	25



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Bir 21 hidroksilaz eksikliğinin sonucu.....5



RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1: Bir yenidoğanda 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplaziye bağlı ambigus genitalya.....6**
- Resim 2: 2D:4D parmak oranı belirlenmesi21**



KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma	Açılımı
ABC	: Autism Behavior Checklist
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ASD	: Autism spectrum sisorders
CAH	: Kongenital adrenal hiperplazi
DSM	: Diagnostik and Statistical Manuel of Mental Disorders
DZ	: Dizigot
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
MZ	: Monozigot
OSB	: Otistik Spektrum Bozukluğu

ÖZET

"KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE OTİSTİK ÖZELLİKLER VE 2D:4D PARMAK ORANLARININ İLİŞKİSİ"

Gizem Melissa Kocaman

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

HAZİRAN 2016, 36 Sayfa

Hem KAH hem de OSB çok nadir olarak görüldüğünden KAH (Konjenital adrenal hiperplazi) olan çocuk ve ergenlerde OSB (Otizm spektrum bozuklukları) görülme oranlarında artış olup olmadığını tespit etmek güçtür. KAH ile OSB'nin düşük 2D:4D parmak oranları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada KAH olan çocuk ve ergenlerde ve normal kontrol grubu çocuklarda OSB ve 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya yaşları 3 ile 18 arasında değişen Düzce ve Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi bölümünde takip edilen klasik KAH tanısı olan otuz çocuk ve ergen dahil edildi. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla birebir eşleştirilmiş 30 sağlıklı çocuk ve ergen alınmıştır. Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinden, Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist: ABC) ve sosyodemografik veri formunu doldurmaları sağlandı. Sosyodemografik veri formunda öncelikle olgunun; yaş, cinsiyet, annenin gebeliği esnasında yaşadığı psikiyatrik ve fiziksel sorunlar, sigara, alkol kullanım öyküleri, aldığı ilaç ve tedaviler, gebelik komplikasyonları, erken ve zor doğum öyküsü sorgulandı. Çalışmaya alınan tüm olgularla psikiyatrik eş tanıları dışlamak amacıyla klinik görüşmeler yapıldı.

KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'lı grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. KAH grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında, KAH grubunun ABC ölçeği puanları

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. KAH'li grupta ABC ölçeği puanları ile sağ el 2D:4D oranları arasında pozitif korelasyon tespit edildi

Çalışmamızdan elde ettiğimiz, düşük sağ el 2D:4D oranı ve OSB'nin nedeni; testosteron hormonunun etkinden kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu ilişkilerin daha iyi tanımlanabilmesi için; her iki cinsiyetteki çocuk ve ergenlerin alt tip dağılımındaki sayıları arttırarak çalışmalara yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Androjen hormonlar, davranış problemleri, konjenital adrenal hiperplazi, otizm, 2D:4D parmak oranı,



ABSTRACT

THE EFFECTS OF RAPAMYCIN ON MATERNAL AGGRESSION IN RATS

Gizem Melissa KOCAMAN

Master of Science Thesis, Department of Physiology

Advisor Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

JUNE 2016, 36 Pages

Because Congenital adrenal hyperplasia (CAH) and Autism spectrum disorders (ASD) is rarely seen, it is difficult to assess whether the increased incidence of ASD in girls with CAH. ASD behaviors and 2D: 4D finger ratio changes in patients with androgen overproduction have been reported. The aim of this study is determining the 2D:4D finger ratios and ASD features in girls with CAH and normal control group.

The study group will consist of thirty female children and adolescents between the ages of 3 and 15 who are diagnosed with classic CAH who were followed at the Pediatric Endocrinology Department of Düzce University Medical Faculty Hospital. For the control group, 30 healthy children and adolescents equalized with CAH patients in terms of age and gender will be taken. All patients and controls examined for psychiatric disorders. Patients and control groups filled Autism Behavior Checklist and semi structured sociodemographic form that evaluated the gender, age, pregnancy and birth complications, history of mothers' cigarette and alcohol use. 2D:4D ratios were measured in both of control and CAH groups.

CAH group right and left hand 2D:4D ratios were statistically lower compared to controls and also lower 2D:4D ratios had association with high ABC scores. When compared with control group, CAH group ABC scores were significantly higher. In CAH group there was a positive correlation between 2D:4D ratios and ABC scores.

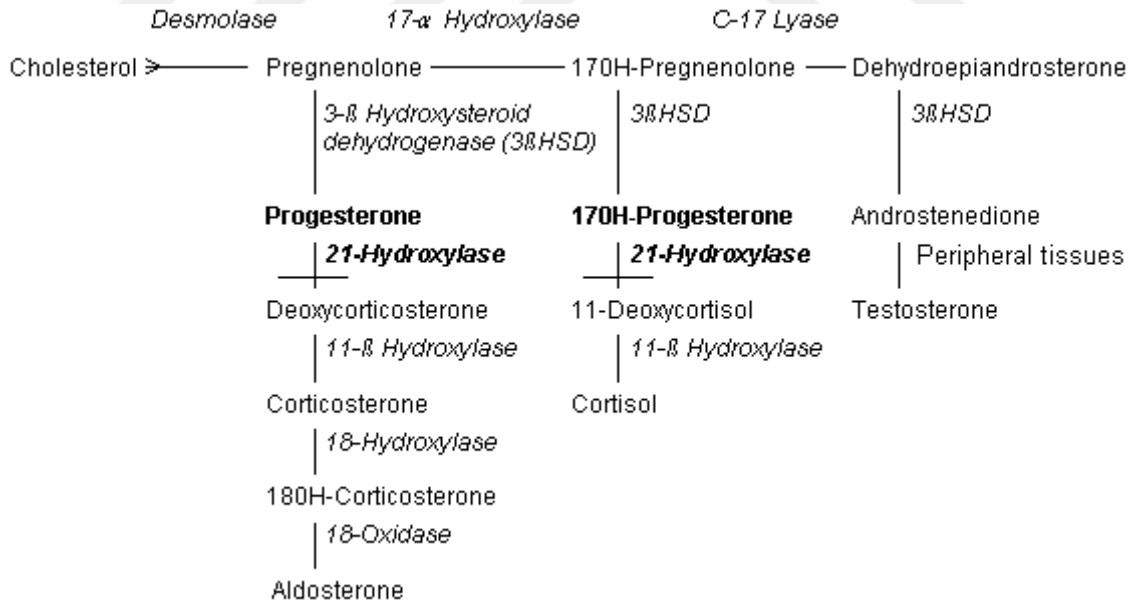
The result of low 2D:4D ratio that we have obtained from our study and the cause of ASD can be interpreted as a possible effect of testosterone hormone. In order to better define these relationships, we believe that studies should be done by increasing the number of children and adolescents of both sexes in the subtypes.

Key Words: Adrenal hyperplasia, androgen hormones, autism, behavior problems, kongenital 2D:4D rates



1.GİRİŞ

Prenatal androjen hormonlarının insan davranışı üzerine etkisini araştırmada klasik yaklaşım prenatal dönemde ciddi hormon değişiklikleri olan otozomal resesif bozukluk konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi durumların incelenmesidir. KAH prenatal dönemden başlayarak testosteron dahil adrenal hormonların aşırı yüksek olması ile karakterize bir enzim eksikliği (genellikle 21 hidroksilaz (21-OH)) sonucu gelişen bir hastalıktır (1). KAH olan kızlarda artmış androjen nedeniyle ambigus genitalya oluşur, genellikle doğumda tespit edilir ve hormonal durumu düzenlemek için postnatal olarak kortikosteroidlerle tedavi yapılır. Bu nedenle bu kızlarda primer hormon anormallikleri prenatal olarak gözlenir. KAH her iki cinsiyette de ortaya çıkabilmektedir, ancak kızlar prenatal olarak fazla testosteron ve diğer androjenlere maruz kaldığı için önemlidir, erkeklerde testosteron düzeyleri normal olup, genital değişiklikler gözlenmez. KAH olan kızlarda çocukluk döneminde erkek arkadaş tercih etme ve araba, top oynama gibi erkek çocuklara özgü davranışlar gözlenir. Ancak cinsiyet rolü davranışlarda bu değişiklikler görülse de, ergenlikte cinsel kimlik gelişimi açısından KAH olan kızların çoğunda kız şeklinde cinsel kimlik gelişimi olur (2).



Sekil 1: Bir 21 hidroksilaz eksikliğinin sonucu

Deaton ve ark. *Am Fam Physician*, 1999

21 hidroksilaz eksikliğinin sonucunda 17-hydroxyprogesterone ve progesteron birikmesi



Resim 1: Bir yenidoğanda 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplaziye bağlı ambigus genitalya

Deaton ve ark. *Am Fam Physician*, 1999

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) karşılıklı sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim ve hayali oyun kurmada bozukluk, kısıtlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranışlarla seyreden bir nörogelişimsel hastalıkları içerir. OSB erkeklerde kızlara oranla çok daha fazla ortaya çıkar (klasik otizm için erkek kız oranı 4:1 ve diğer hafif OSB'ler için erkek kız oranı 9:1). OSB'de gözlenen cinsiyet farklılığı otistik özelliklerin prenatal dönemdeki androjen düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda amniyon sıvısındaki testosteron düzeyleri ve otistik davranışlar arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Amniyon sıvısındaki testosteron ile erkek çocukların 12. aydaki göz teması, 18-24. aydaki konuşma gelişimi ve 4 yaşında sosyal ilişki kalitesi ile negatif ilişkisi olduğu saptanmıştır (3).

Hem KAH hem de OSB çok nadir olarak görüldüğünden KAH olan çocuk ve ergenlerde OSB görülme oranının artmış olup olmadığını tespit etmek güçtür. KAH ile OSB'nin düşük 2D:4D parmak oranları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada KAH olan çocuk ve ergenlerde ve normal kontrol grubu çocuklarda OSB ve 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Otistik spektrum bozuklukları (OSB) tanımı ve teşhisi

OSB, çoklu gen kalıtımının rol oynadığı, beyin gelişiminin intrauterin dönemden itibaren bozulması ile seyreden gelişimsel bir bozukluktur. OSB ilk olarak 1940 yılında çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından tanımlanmıştır. OSB, toplumsal ilişkilerin gelişiminde bozukluk, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozukluk, takıntılı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgi alanının kısıtlılığı olan, klinik belirtilerin şiddeti bireylerde değişiklik gösterdiği bir bozukluk olarak tanımlanır. Otizm, yaşamın ilk üç yılı içinde ortaya çıkmakta ve sosyalleşme, dil, iletişim gibi birçok alanı yaşam boyu etkilemektedir. Aileler, yaşamın ilk iki yılında hastalığı anlayamamakta, genellikle iki-iki buçuk yaş civarında konuşmanın görülmemesi ve akranlarına karşı ilgisizliğin olduğunu fark ederek bir hekime başvurabilirler (4,5). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan Diagnostik and Statistical Manuel of Mental Disorders (DSM)'in 4. yayınında OSB Yaygın Gelişimsel Bozukluklar başlığı altında tanımlanmış olup, Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Başka Türü Adlandırılmayan - Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Rett Sendromu ve Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu olmak üzere beş gruba ayrılmıştır (6). DSM -5'de ise hepsi OSB başlığı altına toplanarak bozukluğun şiddeti; desteğe, önemli miktarda desteğe ve çok önemli miktarda desteğe ihtiyaç duyan bireyler arasında bir ayırım yapılarak üç düzeyde değerlendirilerek hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. DSM -5'de tanı ölçütleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (6,7).

2.1.1.DSM -5'de tanı ölçütleri

- 1- Sosyal iletişim ve etkileşimde klinik açıdan belirgin, sürekli yetersizliğin varlığı
 - A. Sosyal etkileşim için kullanılan sözel ve sözel olmayan iletişimde belirgin yetersizlik
 - B. Sosyal karşılıklılığın olmaması
 - C. Gelişim seviyesine uygun ilişkileri geliştirme ve idame ettirmede yetersizlik
- 2- Sınırlı, tekrarlayıcı davranış, ilgi alanları ve faaliyetler (en az 2)
 - A. Stereotipik konuşma, motor hareketler veya nesne kullanımı

- B. Rutinlere aşırı bağıllık,
- C. Son derece kısıtlı, sabit ilgiler
- D. Duyusal uyarılara aşırı veya düşük tepki

OSB'nin erken dönemde sağlıklı olarak tanılanması klinik gözlemi, aileden alınacak bilgileri ve farklı türde tanılama araçlarının kullanımını gerektirmektedir. OSB'ye yönelik değerlendirme araçları genelde birinci ve ikinci düzey araçlar olarak belirtilmektedir. Birinci düzey olarak adlandırılan tarama araçları toplumda mümkün olduğunca çok bireyin gözden geçirilmesini amaçlar ve "bu bireyde OSB durumu olabilir mi?" sorusuna yanıt aramaktadır. Bu düzey araçlara "Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği" örnek olarak verilebilir. İkinci düzey olarak adlandırılan araçlar ise OSB'nin tanılmasında kullanılmakta olup OSB'nin derecesini ve diğer ek durumların varlığını değerlendirmektedir. Bu araçlar; ebeveynler ile yapılan, bireyin gözlenmesi veya uzman ve ebeveynin beraber doldurdukları ölçekler/kontrol listeleri gibi farklı durumlarda farklı bireylerle farklı biçimlerde veri toplama ve karar verme sürecini kapsamaktadır. Uzmanların deneyim açığını kapatması, değerlendirmelerin güvenilirliğini artırması, hızlı kararlar alınmasına yardımcı olması ikinci düzey değerlendirme araçlarının önemini arttırmaktadır. Yukarıda örneği verilen birinci ve ikinci düzey araçlar ve diğerleri Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde gittikçe artan bir kullanıma sahiptir, ancak gelişmekte olan ülkelerde tarama ve değerlendirme için kullanılan araçların kullanımı henüz yaygın değildir (8).

Türkiye'de de OSB ile ilgili olarak kullanılan tarama ve tanılama araçlarının sayısı sınırlı düzeydedir ve bu durum OSB'nin tanılanmasında güvenilirliği azaltmakta veya geç tanılamalara neden olabilmektedir. Türkiye'de OSB'ye yönelik araçların Türkçe diline çevrilmesi ve geçerlik-güvenirlik düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar incelendiğinde sınırlı katılımcı ile klinik düzeyde gerçekleştirilen çalışmalar göze çarpmaktadır. OSB'yi belirlemeye yönelik Türkiye standardizasyonu yapılmış tek araç ise Diken, Ardiç ve Diken, (2011) tarafından uyarlanan Gilliam Otistik Bozukluk Derecelendirme Ölçeği-2-Türkçe Versiyonu'dur. Dolayısı ile Türkiye'de standardizasyonu yapılmış daha fazla değerlendirme aracına olan gereksinim söz

konusudur. Bu gereksinim temelinde Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC), Krug, Arick ve Almond (2008); tarafından, 3-12 yaş aralığındaki bireylerde OSB'yi değerlendirmek amacıyla ilk olarak 1978 yılında oluşturulmuş, 1993 ve 2008'de revize edilmiştir (9). Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC)'nin 1993 versiyonu, 57 maddeden oluşup 5 alt ölçeği (duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri) içermektedir. Maddeler gözlemlenen çocukta var ise cevap anahtarına göre 1-4 puanlanmaktadır. 1993 versiyonundan elde edilecek toplam puanlar 0 ile 159 arasında değişmektedir. Puanlama sonucunda 68 puan ve üzerinde olanlar "yüksek olasılık ile OSB gösterir" şeklinde değerlendirilmektedir. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC)'nin 2008 versiyonu araştırmacıların elediği 10 madde dışında aynı maddeleri içermektedir. Eski versiyondaki puanlama sistemi de kaldırılmış, 2008 versiyonunda maddeler "0 (Yok) ve 1 (Var)" şekilde puanlanmaktadır. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC)'nin norm çalışmasındaki veriler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 21 eyalette 342 otistik bozukluk gösteren çocuğa sahip ebeveynlerden ve yine 21 eyaletteki 386 çocuğun eğitimcilerinden toplanan verilere dayanmaktadır. Türkiye'de ABC'nin yeni formunun geçerlilik ve güvenilirliği Özdemir ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılmıştır (8).

OSB'de klinik belirtilerin şiddeti bireyden bireye değişiklik göstermekte; en hafiften en ağıra kadar değişik şiddette otistik davranış özellikleri görülebilmektedir. En belirgin bozulma iletişim ve sosyal etkileşim yetilerinde gözlenir. Bazı OSB'li çocuklar, müzik ya da matematik gibi sınırlı alanlarda yetenekli olabilirken, günlük yaşamla ilgili birçok yetersizlikler gösterebilirler (10,11). Otizmde görülen belirtileri üç temel grupta toplamak mümkündür;

1-Toplumsal ilişkilerin gelişiminde bozukluk,

2-Sözel ve sözel olmayan iletişimde bozukluk, sembolik oyun da dahil olmak üzere hayal gücünden yoksunluk,

3-Takıntılı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgi alanının kısıtlılığı ve darlığı.

OSB'nin görülme oranı çalışmalarda yüzde bir ile binde bir arasında değişen şekilde bildirilmektedir. Yaygınlık ülkeler arası çalışma sonuçlarında farklılık göstermekte;

Amerika'da 1/150'i çocuğu etkilediği, Avustralya'daki farklı topluluklarda, Japonya'nın farklı bölgelerinde, Güney Amerika, Çin, İsrail, Afrika, Arap ülkeleri ve Hindistan'da yaygınlık oranlarının az olduğu bildirilmiştir (12). OSB görülme oranı erkek çocuklarda kız çocuklara oranla dört-beş kat daha fazladır. Erkeklerde kızlara göre 4 kat daha fazla gözlenmesinin nedeni tam anlaşılammış olsa da, seks kromozomlarının OSB etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülebilir. Yapılan çalışmalarda X kromozomu üzerinde büyük bir etkisi olan yaygın genetik varyasyon belirtilmese de, birçok bireyde X'e bağlı mutasyonların ve yaygın varyasyonların küçük de olsa bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Model organizmalarda erkek ve kadınların beyinlerindeki otozomal transkriptlerin gen ekspresyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. Aynı zamanda utero yaşamda hormonal etkilerin cinsiyete göre farklılık göstermesi ve bununda gen ekspresyonu ve beyin gelişimindeki etkilerinin otizmde cinsiyetin etkisini açıklayabilir (13; 11).

Son yıllarda beyin görüntüleme çalışmalarında OSB'li çocukların beyinlerinde birçok farklılık, bozukluklar olduğu ortaya çıkarılsa da, halen kesin tanısı için kullanılan nesnel objektif bir yöntem bulunamamıştır. Hastalık tanısı halen çocukların gözlemlenmesi ve aileden alınan bilgilerle konulabilmektedir. Tanıyı güçlendirmek, problemi erken dönemde belirleyip müdahaleye başlamayı kolaylaştırmak için OSB'li çocuğun davranış gözlemlerine ve aileyi sistematik ayrıntılı sorgulayabilmek için aşağıda gösterilen bazı ölçekler ve teknikler geliştirilmiştir (10).

1-ADİS-R (Autism Diagnostic Interview-Revised): Otistik çocukların ailelerine sorulacak soruları içeren yapılandırılmış bir görüşme yöntemidir.

2-ADOS (Autism Diagnostic Observation Scale): OSB'nin tanılanmasına yönelik bir ölçektir.

3-CARS (Childhood Autism Rating Scale): OSB'nin tanılanmasına yönelik bir ölçektir.

4-M-CHAT (Checklist for Autism in Toddlers): OSB'nin erken bebeklik döneminde tanılanmasına yönelik bir formdur.

5-Connors Aile ve Öğretmen Anketi.

6-ABC Aberrant Behavior Checklist: OSB'nin çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir ölçektir.

7- ABC Autisim Behavior Checklist: OSB'nin çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir ölçektir (8).

2.2.OSB Etiyolojisi

OSB etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan son dönem araştırmalarda genetik, beyin işlevleri, nörokimyasal ve immünolojik etkenler ön plana çıkmış durumdadır. OSB heterojen bir bozukluk olarak değerlendirilmelidir çünkü sosyal ilişki, iletişim ve davranış alanlarında görülen bulgular hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında hastalığın klinik seyrinin geniş bir fenotipe sahip olduğunu gözler önüne sermektedir (14). Otizm fenotipindeki bu belirsizlikler, etiyojiye yönelik çalışmaları zorlaştırmaktadır. Otistik çocuklarda doğumda çeşitli perinatal komplikasyonların sık görüldüğü bildirildiği halde, bunlardan herhangi birisi doğrudan otistik bozukluk nedeni olarak gösterilebilmiş değildir (12).

2.3.Otizme neden olan faktörler

- Genetik faktörler
- Medikal hastalıklar
- Prenatal ve Postnatal faktörler
- Beyin hasarı veya beynin fonksiyon bozuklukları
- Nörobiyokimyasal bozukluklar (özellikle dopaminerjik, serotonerjik ve ayrıca peptiderjik, noradrenerjik sistemler ile ilgili)
- Nörobiyolojik faktörler
- Nöroanatomik faktörler
- Emosyonel gelişim anomalileri (empati bozuklukları, nörosensoriyel anomaliler)
- Kognitif süreçler ile dil ve konuşma gelişimi bozukluğu

2.3.1. Organik-biyolojik faktörler

OSB tanısı olan bireylerin, normal çocuklarla karşılaştırıldıklarında genelde doğum öncesi dönemde gebeliğin ilk döneminde konjenital rubella, fenil ketonuri, tüber siklerozis ve rett bozuklukları gibi sorunları daha sık yaşadıkları gözlenmiştir. Ayrıca otizm tanısı konan çocukların %70'inde zekâ geriliği ve %30'unda epileptik bozuklukların ve EEG anormalliklerinin sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir. OSB'nin nörobiyolojik olarak, beynin emosyon, hafıza ve dil gelişiminden sorumlu tutulan ya da bu bölgelerle yakın bağlantıları olan limbik sistem (amigdala, hipokampus, sol temporal lob ve beyincik) ile ilgili somut veriler de mevcuttur (15).

OSB'li bireylerin beyinde bazı yapısal ve kimyasal bozuklukların olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmacılarda OSB olan hastaların en az 1/3'ünde plazmada yüksek seretonin seviyesi belirlenmiştir. Ek olarak OSB olan kişilerde beyin omurilik sıvısında dopamin maddesinin yıkım ürünü olan homovalinik asit yüksek seviyede saptanmıştır. Ayrıca, son yıllardaki çalışmalar OSB'li bireylerde görülen toplumsal iletişim sorunlarının oksitosin bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini bildirmektedir (13, 11).

2.3.2. Genetik faktörler

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler OSB'nin etiolojisinde çoğunlukla genetik faktörlerin rol oynadığına işaret etmektedir. OSB'nin kalıtım yoluyla geçmesinin %100 olmaması epigenetik değişimlerin ve/veya gen-çevre etkileşimlerinin otizm gelişimine katkısı olabileceği gerçeğini yansıtmaktadır. Epigenetik faktörler gelişme döneminde gen fonksiyonunun açılıp/ kapanması gibi veya gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişiklikler şeklinde etki yapabilir (15). İkiz ve aile çalışmaları monozigotik (MZ) ikizlerde dizigotik (DZ) ikizlere göre hastalık konkordansının daha yüksek olduğu, kardeşlerdeki hastalık riskinin %2-6 arasında olduğu bulunmuştur. Bu oran toplum riskine göre 30-150 kat fazladır. Otistik bireylerde Fragile X Sendromu, Rett Sendromu, Tuberoz Sklerozis, Angelman Sendromları gibi sendromlar ve çeşitli kromozomal anormallikleri görülmektedir (16).

Otizm etiolojisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalardan elde edilen verilerde,

hemen hemen tüm kromozomlarda gözlenen bazı sitogenetik düzensizlikler ile otizm arasında anlamlı bağlantılar bulunduğu gösterilmiştir. Son yıllarda moleküler genetikte yaşanan teknolojik ilerlemeler daha ince düzeyde değerlendirmeler yapılmasına olanak sağlamış ve bununla birlikte genomdaki çeşitli kopya sayısı değişikliklerinin otizmle önemli ilişkisi bulunduğu belirlenmiştir. Konvansiyonel sitogenetik analizlerle belirlenebilen bazı kromozom anomalileri, moleküler yöntemlerle gözlenebilen çeşitli kopya sayısı değişikliklerinin otizmle ilişkilendirilmesinin yanı sıra tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromların çoğunda da otizm belirtileri bulunmaktadır (16).

Vakaların çoğunda 15q11-13 bölgesinin interstisyel duplikasyonu ve delesyonu tespit edilmiştir. Bu bölge aynı zamanda Prader Willi- Angelman Sendromlarının da nedenini oluşturan bölgedir. Ayrıca 15. kromozom anomalisi taşıyan otistik hastaların çoğunda mental gerilik ve epilepsi saptanmıştır. Dolayısıyla bu bölgedeki gen özelliklerinin bilinmesi otizm patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılmasına neden olacağı bildirilmektedir (15)

OSB'ye neden olabilecek kromozomal bölge ve lokusların tespit edilmesi için başlatılan ilk çalışmalar bağlantı ve ilişki çalışmaları şeklindedir. Ancak şimdiye kadar yapılan bağlantı veya ilişki çalışmalarında OSB'den sorumlu tek bir major gen belirlenebilmiş değildir. Bu da OSB'nin kompleks bir genetik hastalık olduğunu ve heterojenite gösterdiğini işaret etmektedir. Genom taramaları, bağlantı analizi ve aday gen yaklaşımları ile otizmle ilişkili kromozom bölgeleri ve genler bulunmuştur (17). İlişkili bulunan kromozom bölgeleri 2q, 7q ve 17q olarak belirlenmiştir. Bugün için 7 kromozom bölgesi öne çıkmakla birlikte (2, 3, 7, 11, 15, 17, X kromozomları) farklı kromozomal bölgelerde de ilişki belirlenmiştir. Özellikle OSB ile ilişkili olduğu bilinen genlerin listesi tablo II'de belirtilmiştir. OSB'nin patogeneğinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nöroimmünite ile ilişkili olan genlerin büyük rolü olduğu düşünülmektedir. OSB vakalarının yaklaşık olarak % 10'undan NRXN1, NLGN3/NLGN4, SHANK3 gibi genlerdeki mutasyonlar, gen dozaj varyantları ya da nadir değişimler ile 15q11-q13 ve 16p11.2'deki kopya sayı varyantları sorumlu tutulmaktadır (15).

2.3.3.Beynin yüksek testosteron düzeylerine maruz kalması

Yapılan çeşitli çalışmalar, prenatal dönemde gelişmekte olan beynin yüksek testosteron düzeylerine maruz kalmasının OSB'nin etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini bildirmektedir. (17,18, 19, 20,21,22, 23, 24). Her iki eldeki ikinci parmak ve dördüncü parmak uzunluklarının ve oranının (2D:4D) fetal testosteron aktivitesiyle şekillendiğini gösteren pek çok yayın bulunmaktadır (22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 3, 37). Fetal testosteron etkisiyle eldeki dördüncü parmak ikinci parmağa göre göreceli olarak daha fazla uzamaktadır (18, 35, 36). FT düzeyleri yüksek olduğunda 2D:4D oranları da düşük olarak ölçülmektedir (22, 38, 39). Başka deyişle, intrauterin testosteron düzeyleri ile eldeki ikinci parmak ve dördüncü parmak uzunluklarının oranı (2D:4D) ters orantılıdır. 2D:4D oranları intrauterin 14. haftadan itibaren tüm yaşam evreleri boyunca sabit kalmaktadır (25, 26).

Sol el tercihi, iyi görsel-uzamsal beceriler, otizm, Asperger bozukluğu, dikkatli karar verme, düzenlilik, sorumluluk/kararlılık ve analitik düşünme gibi özelliklerin varlığında 2D:4D oranında azalma görülmekte iken; akıcı dil kullanımı, yüksek düzey duygusal dışa vurum gibi durumlarda da 2D:4D oranında da artış olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (22, 33, 40). Dikkat eksikliği/hiperaktivite sendromu ile düşük el parmak oranları arasında da bağlantı olduğu bildirilmiştir (41). Şimdiye kadar yapılan birkaç çalışmada OSB'li bireylerde 2D:4D oranları düşük bulunmuştur. HOXD genler, otistik spektrum bozukluğu ve parmak morfogenezi, özellikle de düşük parmak oranları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (35, 39, 42).

2.3.4.Bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler

Bağışıklık sistemi ile ilgili yapılan araştırmalarda, OSB'li çocukların çok sık enfeksiyon hastalıklarına yakalandıkları ve bağışıklık sistemleri ile ilgili sorunlar yaşadıkları belirtilmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan bir gen C4B adlı bir maddenin sentezini sağlamaktadır. Bu madde, virüslere karşı etkili olan bir sistemin temel parçasıdır. Bu varsayıma göre bağışıklık sistemi bozuk olan OSB'li çocuklarda virüs, barajı aşır beyne girmekte ve beyin hücrelerine zarar vermektedir (43).

2.4.OSB'li Çocuklarda Görülen Davranış Problemleri

OSB'li çocuklarda özellikle davranışsal ve duygusal problemler yaygın olarak görülmektedir. Çocuklarda kendine zarar verici davranışlar, öfke ve tekrarlayan

davranışlar yoğun olarak görülen davranış problemlerinden bazılarıdır. Bu problemler ailenin ve çocuğun hayatını zorlaştırmakta, çocuğun yeni beceriler öğrenmesini ve çevre ile etkileşime girmesini engellemektedir. Öfke nöbetleri, OSB'li çocukların çoğunda iki-beş yaş arasında belirginleşmektedir. Öfke nöbetleri birkaç saniye ya da dakika sürebildiği gibi, bazen bir saat kadar uzun da sürebilir. Öfke nöbetleri sırasında çocuk kendini yerden yere atabilir, kapıları çarpabilir, camları kırabilir. OSB'li çocuklar özellikle günlük hayatlarındaki değişimlere karşı ani ve yersiz tepkiler verebilirler. Bu tepkiler uygunsuz gülme, ağlama, öfke ve sevinç nöbetleri, kendini ısırma, başını duvara vurma gibi davranışlar şeklinde olabilir (11, 16).

OSB'li çocuklarda dışa dönük saldırganlık da göze çarpar. Saldırganlık genellikle aile yakınlarına ve kardeşlere vurma, saç çekme ve ısırma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nadiren saldırganlığın boyutları göz çıkarmaya çalışma, kesici aletlerle saldırma, boğaza sarılma gibi tehlikeli bir hal alabilir (11). Otizmlili çocukların bazıları aşırı hareketli olabildikleri gibi, bazıları hiperpasif denilecek ölçüde hareketsiz ve durgun olabilmektedirler. Ek olarak OSB'li çocuklarda motivasyon güçlüğü ve dikkatle ilgili problemler de sıklıkla gözlenir (11, 16).

OSB'li çocuklarda mastürbasyon dönme ve sallama, el çırpma, başını sallama, nesnelere hafif vurma ve çevirme, ışığa gözünü dikip bakma ve sürekli aynı şeyleri tekrar etme gibi kendini uyarıcı tekrarlayıcı stereotipik davranışlar sıklıkla ortaya çıkmaktadır. OSB'li çocuklarda kalabalık ortamlarda bulunmayı reddetme, bazı seslerden ürkme, bazı nesnelere korkma gibi bazı özel korkular görülebilir. OSB'li çocuklarda nesnelere bir düzende dizme, farklı renk ve şekildeki cisimleri gruplama, çeşitli anlamsız düşünceleri zihninden atamama gibi çeşitli saplantılar görülmektedir. Bunun yanı sıra, bazı nesnelere aşırı bağlanma davranışı da otizmlili çocuklarda göze çarpmaktadır (11, 16).

OSB'li çocuklarda uyku sorunları oldukça yaygındır. Bebeklik döneminde gazlı, geceleri hiç uyumayan bebekler olabilmektedirler. Daha sonraları sık uyanma, uyandıktan sonra durdurulamayan ağlama nöbetleri, geç uyuma, geç kalkma, anneyle yatmak isteme gibi değişik sorunlar görülür (11, 16).

2.5.Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

KAH prenatal dönemden başlayarak bir enzim eksikliği sonucu gelişen bozulmuş kortizol sentezi nedeniyle testesteron dahil adrenal hormonların aşırı yüksek olması ile karakterize bir hastalıklar grubudur bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli olup, insidansı 1/10000-1/20000 olarak bildirilmiştir. KAH'ın yaklaşık %95 inde 21 hidroksilaz enzim eksikliği bulunur. KAH'ın en yaygın formu CYP21A2 genindeki mutasyon nedeniyle olanıdır. Bu gen adrenal steroid 21 hidroksilaz enzimini (P450c21) kodlar. Bu enzim 17 alfa hidroksiprogesteronu, 11 deoksikortizole ve progesteronu da deoksikortikosterona dönüştürmede görev yapar. 21 hidroksilaz enzim eksikliği nedeniyle kortizol sentezinin bloke olur, ACTH salınımı artar, ACTH adrenal korteksi uyarır. Bundan dolayı kortizol birikimi ve seks hormon biyosentezinde farklılıklar meydana gelir (1, 2).

KAH'ye neden olan olguların %90-95'ini 21-hidroksilaz eksikliği oluşturmaktadır. 21-hidroksilaz eksikliği olgularının %25'ini basit virilizan tip, %75'ini ise tuz kaybı ile giden tip oluşturmaktadır. 21 β -hidroksilaz eksikliği olan hastaların birçoğu, büyük miktarda Na⁺ yitirir (kalıtsal virilizan adrenal hiperplazinin tuz-kaybeden şekli).Tuz kaybı ile giden formda glukokortikoid eksikliği ile birlikte mineralokortikoid eksikliği de bulunduğundan genellikle doğumdan 1-2 hafta sonra beslenmeyi reddetme, halsizlik, kusma gibi yakınmalar ortaya çıkar. Biyokimyasal olarak hiponatremi, hiperkalemi, asidoz, hipoglisemi saptanır. Tedaviye zamanında başlanmaz ise hipotansiyon, vasküler kollaps gelişir ve ölüm ile sonlanabilir. Hastalığın klasik virilizan ve tuz kaybı ile seyreden formuna ek olarak değişken derecelerde postnatal anormallik gösteren, tamamen asemptomatik seyreden formları da görülebilmektedir. Bu hastalarda hafif subklinik kortizol sentezi bozukluğu genelde Addison krizine yol açmaz. KAH olan kızlarda artmış androjen nedeniyle ambigus genitalya oluşur, genellikle doğumda tespit edilir ve hormonal durumu düzenlemek için postnatal olarak kortikosteroidlerle tedavi yapılır. KAH her iki cinsiyette de ortaya çıkabilmektedir, ancak kızlar prenatal olarak fazla testesteron ve diğer androjenlere maruz kaldığı için önemlidir, erkeklerde testesteron düzeyleri normal olup, genital değişiklikler gözlenmez (44, 45).

İkinci en sık KAH nedeni 11 β hidroksilaz eksikliği (%5-15) olup, kızlarda cinsel farklılaşma bozukluğu ve hem kız hem erkeklerde postnatal virilizasyon ortaya çıkar. Ancak aldosteron öncülerinin tuz tutucu etkileri olduğundan tuz kaybı ortaya çıkmaz. 11 β -Hidroksilaz eksikliğinde, virilizasyon ile 11-deoksikortizol ve deoksikortikosteronun fazla salgılanması vardır. Deoksikortikosteron etkin mineralokortikoid olduğu için, tuz ve su tutulması ile olguların üçte ikisinde hipertansiyon da (kalıtsal virilizan adrenal hiperplazinin hipertansif şekli) görülür. 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği nadir KAH nedenlerinden biridir, her üç serideki hormon üretimi bozulmuştur. Bu türde de tuz kaybı ve hem erkek hem kızlarda cinsel farklılaşma bozukluğu gözlenir (2).

Klinik olarak 21 hidroksilaz eksikliğinde ve 11 beta hidroksilaz (CYP11B1) eksikliğinde virilizasyon oluşurken, 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2, 17 alfa hidroksilaz (CYP17) eksikliğinde kortizol ve seks steroidleri blokoja uğrar. 21 hidroksilaz eksikliğinde ve 11 beta hidroksilaz (CYP11B1) eksikliğinde yeni doğan kızlarda klasik yada ciddi virilizan genital belirsizlik gözlenir. Erken olarak farkedilip tanı konup ve tedavi edilmezse hem kız hem de erkek çocuklarda postnatal hızlı büyüme ve seksüel prekoksisteye gelişebilir, ek olarak ciddi enzim defekti olan bebeklerde neonatal tuz kaybı ve ölüm oluşabilir (46).

Ağır enzim eksikliği olan kız çocukları, daha anne karnındayken aşırı miktarda erkeklik hormonu etkisine maruz kaldığından, bu durum cinsel organların yapısının değişik derecelerde erkek benzeri görünümde olmasına neden olur. Dışta bulunan büyük dudaklar (labia major) erkeklerdeki torba yani skrotum benzeri bir özellik gösterirken; klitoris büyüyerek penis görüntüsü aldığından bu çocuklar hatalı olarak erkek zannedilirler ve bir kısmı testislerin inmemesi şikayeti ile hekime getirilirler. Bununla beraber bebeğin kız olduğunun anlaşılmasında dişi kromozomunun varlığı (46,XX), normal bir rahim (uterus), hazne (vagina) ve yumurtalıklara (overler) sahip olması kesin belirteçlerdir (46). Fakat bu kız bebeğin dış genital görüntüsünün cerrahi olarak düzeltilmesi gerekmektedir. İlimli enzim eksikliğinin olduğu erkek çocuklarda, 2 - 4 yaşlarında boy uzaması, penis büyümesi ve bazen cinsel bölgede kıllanma görülebilir, kız çocuklarında ise artmış erkeklik hormonlarının etkilerine bağlı olarak; uzun boy,

cinsel bölgede kıllanma ve klitoriste bazen büyüme ile ortaya çıkar. Yetersiz tedavi edilen klasik KAH hastası kadınlarda menstrüel siklus düzensizlikleri sık görülür. Tedavi düzenli yapılmayan kadın hastalarda menstruasyonun düzensizlik sonucu polikistik over sendromu gelişebilmektedir. Erişkinde hafif belirtilerle seyreden KAH tanısı sabahın erken saatlerinde 17 alfa hidroksiprogesteron bakılarak ve kısa ACTH stimülasyon testi ile konfirme edilmesi yoluyla konulmaktadır. KAH tespitinde bazal foliküler faz erken sabah normal değerleri 200-400 ng/dl arasında değişen 17 alfa hidroksiprogesteron testi kullanılabilir, (47).

Hastalığın ciddiyeti gendeki alel varyasyonunun varlığıyla koreledir. Farklı bireylerdeki genotipleme kromozom 6p21.3 deki CYP21A2 geninde bilinen 100 den fazla mutasyon nedeniyledir. Fakat enzim aktivitesini tahrip edecek kuvvetteki bazı delesyonlar ve splicing mutasyonlar klasik KAH allellerinin yaklaşık %50 sini kapsar. Enzim fonksiyonunun yaklaşık %1-2 sini sağlayan ekson- 4 deki nonkonservatif aminodesteği (ile-172Asn) basit virilizan KAH ile ilişkilidir. Enzim fonksiyonunun %20-50 sini sağlayan ekson -7 deki nokta mutasyonu (Val281Leu) mutasyonu non-klasik KAH allellerinin yaklaşık %70 inden sorumludur. Bir çok hasta iki veya daha fazla farklı CYP21A2 allel mutasyonu ile heterozigot olduğu için geniş bir fenotip spektrumu gözlenebilir (1).

KAH tedavisi yaygın olarak, hidrokortizon veya ona eşdeğer steroid günde iki veya üç dozda verilirken, fludrokortizon günde tek dozda, yiyeceklere ilave tuz ile kullanılır. Tedaviyi bireysel olarak düzenleme ihtiyacı vardır. Cerrahi tedavi, genellikle çocuk bir yaş civarında iken uygulanır. Bazen ilk operasyonda vajinanın tamamen açılması mümkün olmaz ve bu kızlarda gelecekte yeni operasyonlara ihtiyaç duyulabilir. Bu operasyonlar, ergenlik ve cinsel ilişkinin başlangıç zamanından önce uygulanmalıdır (47).

Prenatal androjen hormonlarının insan davranışı üzerine etkisini araştırmada klasik yaklaşım prenatal dönemde ciddi hormon değişiklikleri olan otozomal resesif bozukluk KAH gibi durumların incelenmesidir. KAH olan kızlarda çocukluk döneminde erkek arkadaş tercih etme ve araba, top gibi erkek oyuncaklarıyla oynama gibi erkeklere özgü

davranışlar gözlenir. Ancak cinsiyet rolü davranışlarda bu değişiklikler görülse de, ergenlikte cinsel kimlik gelişimi açısından KAH olan kızların çoğunda kız şeklinde cinsel kimlik gelişimi olur (48).



3. MATERYAL ve METOT

3.1.Örneklem

Çalışmaya yaşları 3 ile 18 arası klasik KAH tanısı olan otuz çocuk ve ergen dahil edilmiştir. İskelet anomalisi ve diğer kronik tıbbi hastalığı bulunan çocuklarda çalışmada dışlanmıştır. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla birebir eşleştirilmiş 30 sağlıklı çocuk ve ergen alınmıştır. KAH hastaları Düzce ve Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi bölümünde takip edilen hastalardan oluşmuştur. Kontrol grubu Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran, kronik hastalığı olmayan sağ elini kullanan çocuk ve ergenlerden oluşturuldu.

3.2.Veri toplama araçları

3.2.1.Sosyodemografik bilgi formu

Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinden, araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formunu doldurmaları sağlandı. Veri formunda öncelikle olgunun sosyodemografik özellikleri; adı soyadı, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, anne-babanın yaşları sorgulanmıştır. Ek olarak annenin gebeliği esnasında yaşadığı psikiyatrik ve fiziksel sorunlar, sigara, alkol kullanım öyküleri, aldığı ilaç ve tedaviler, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, süresi, erken ve zor doğum öyküsü değerlendirmeye alındı.

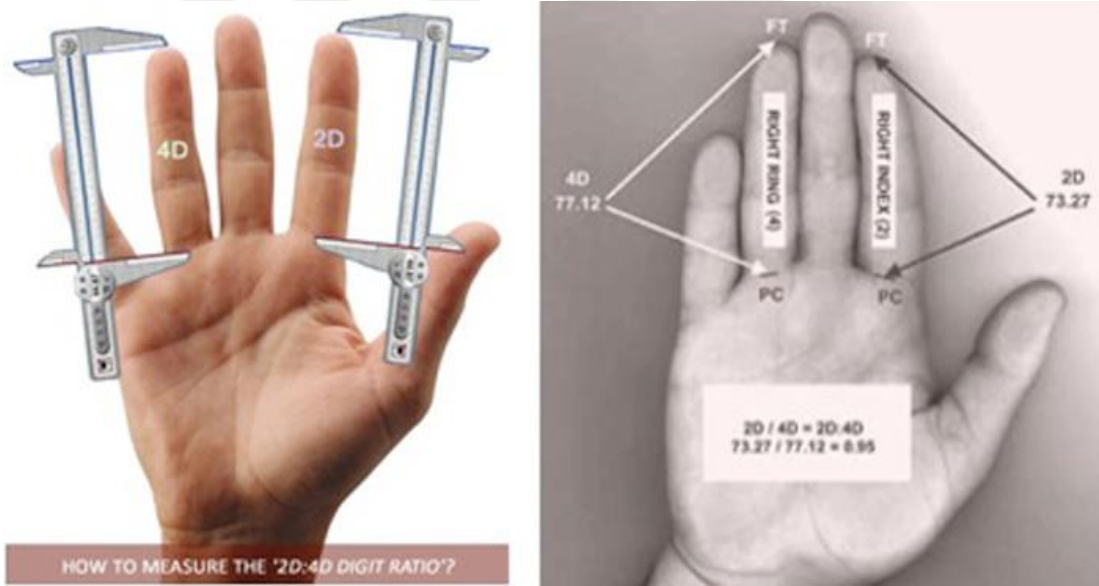
3.2.2.Otizm Davranış Kontrol Listesi

Çalışmaya alınan tüm olgularla psikiyatrik eş tanıları dışlamak ve OSB tanısını koymak amacıyla klinik görüşme yapılarak Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist: ABC) oluşturuldu. Otizm Davranış Kontrol Listesi, Krug, Arick ve Almond (2008); tarafından, 3-12 yaş aralığındaki bireylerde OSB'yi değerlendirmek amacıyla ilk olarak 1978 yılında oluşturulmuş, 1993 ve 2008'de revize edilmiştir. Otizm Davranış Kontrol Listesinin 1993 versiyonu, 57 maddeden oluşup 5 alt ölçeği (duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve özbakım becerileri) içermektedir. Maddeler gözlemlenen çocukta var ise cevap anahtarına göre 1-4

puanlanmaktadır. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC)'nin 2008 versiyonu araştırmacıların elediği 10 madde dışında aynı maddeleri içermektedir. Eski versiyondaki puanlama sistemi de kaldırılmış, 2008 versiyonunda maddeler "0 (Yok) ve 1 (Var)" şekilde puanlanmaktadır. Türkçe versiyonunun geçerlik ve gúvenirlik alışması Özdemir ve arkadaşları (2013) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3.2D:4D oranı belirlenmesi

Çalışmaya alınan ocuk ve ergenlerin her iki elinin işaret ve yúzek parmakları, dijital kumpas ile ölçüldü, 2D:4D parmak oranları belirlendi. Çalışmaya alınan ocuk ve ergenlerin her iki elinin işaret ve yúzek parmakları, metakarpofalangeal eklemin volar yüzündeki proksimal kıvrımdan, parmak ucuna kadar 0,01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ile ölçüldü, işaret parmağı uzunluğunun, yúzek parmağın uzunluğuna oranı tespit edildi.



Resim 2: 2D:4D parmak oranı belirlenmesi

<http://www.semesteratsea.org>

3.4.İstatistik Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama, Standart sapma (SD), sayı ve % frekanslar olarak hesaplanmış ve tablolar halinde verildi.. Sayısal tipteki özellikler açısından KAH ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında independent samples t-test, kategorik özelliklerle gruplar arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise tablolardaki frekansların büyüklüğüne bağlı

olarak Pearson ki-kare veya Fisher exact test kullanıldı. İstatistik sonuçların değerlendirilmesinde 1. Tip hata yapma olasılığı %5 alındı ve hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1.Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi

Sosyodemografik veri formları değerlendirilmesi sonucu; hasta grupları ve kontrol grubu arasında KAH grubunun yaş ortalaması anlamlı düzeyde düşük olduğu (KAH grubunun yaş ortalaması 8.84 ± 4.06 , KAH grubunun yaş ortalaması 10.90 ± 1.46 ; $p=0.009$) saptanmıştır. KAH'lı grupta maternal prenatal stres ve zor doğum öyküleri; gebelikte annede fiziksel ve psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara-alkol kullanımı ile gebelik komplikasyonları ve prematüre doğum sıklığında her iki grup arasında fark bulunmadı.

Kategorik özelliklerin kategorilerinin sayı ve % olarak gruplara dağılımı değerlendirilmesi sonucu (Tablo1); KAH grubunda kadın cinsiyet oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0.0001$). Gebelik ilaç kullanım öyküsü, gebelikte fiziksel-psikiyatrik hastalık öyküsü, gebelik stres, gebelik süresi ve zor doğum sıklığı açısından KAH ve kontrol grupları arasında anlamlı farka rastlanmadı.

Tablo 1; Sosyodemografik verilerdeki kategorik özelliklerin sayı ve % olarak gruplara dağılımı

		KAH		Kontrol		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	4	12,5	10	16,9	<0.0001
	kadin	28	87,5	49	83	
Gebelik ilaç kullanım öyküsü	yok	32	100,0	57	96,6	0.539
	var	0	0,0	2	3,4	
Gebelik madde kullanım öyküsü	yok	32	100,0	59	100,0	---
Gebelikte fiziksel-psikiyatrik hastalık öyküsü	yok	27	84,4	56	94,9	0.089
	kanama,enf, şeker tansiyon	5	15,6	2	3,4	
	psikiyatrik	0	0,0	1	1,7	
Gebelik stres	yok	24	75,0	40	69,0	0.631
	var	8	25,0	18	31,0	
Gebelik süresi	miadında	25	78,1	54	91,5	0.104
	<38 hf	7	21,9	5	8,5	
	yok	28	87,5	50	84,7	0.718

Zor doğum	var	4	12,5	9	15,3	
-----------	-----	---	------	---	------	--

El parmaklarında 2D:4D oranları

KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırılması sonucu; KAH'lı grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları

	KAH			Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sağ el 2D:4D parmak oranları	31	,96	,02	59	1,00	,03	<0.0001
Sol el 2D:4D parmak oranları	31	,96	,02	59	,99	,04	<0.0001

Maternal prenatal stres ve her iki el 2D:4D parmak oranları arasında ilişkinin değerlendirilmesi sonucu; KAH grubunda maternal prenatal stres öyküsü pozitif olan çocuk ve ergenlerde sağ el 2D:4D parmak oranlarını olmayanlara göre daha düşük tespit edildi ($p=0.034$). Kontrol grubunda prenatal stres öyküsü olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin her iki el 2D:4D parmak oranları kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.64$).

4.2.KAH grubu ve kontrol grubu ile ABC ölçeği puanları kıyaslanması

KAH grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında, KAH grubu ABC ölçeği puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3: KAH grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında ABC ölçeği puanları

Otizm davranış kontrol ölçeği (ABC) puanı	KAH			Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Total	30	9,17	6,73	---	5,50	6,69	<0.031

Tablo 4’de KAH ve kontrol gruplarında ayrı ayrı sağ el 2D:4D ile sol el 2D:4D ve ABC puan arasındaki ilişki ve sol el 2D:4D ile ABC puan arasındaki ilişkiler yer sunuldu. Anlamlı bulunan korelasyonlar koyu renkle işaretlendi. Hem kontrol grubunda hem KAH’li grubunda sağ ve sol el 2D:4D oranları arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ancak ABC ölçeği puanları ile sağ ve sol el 2D:4D oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 4: KAH grubu ABC ölçeği puanları ve 2D:4D oranları korelasyonu

Grup			Sol el 2D:4D oranı	Otizm davranış kontrol ölçeği (ABC) puanı
KAH	Sağ el 2D:4D oranı	Pearson Correlation	,739**	,247
		Sig. (2-tailed)	0,001	,197
		N	31	29
	Sol el 2D:4D oranı	Pearson Correlation		,313
		Sig. (2-tailed)		,098
		N		29
Kontrol	Sağ el 2D:4D oranı	Pearson Correlation	,982**	-,139
		Sig. (2-tailed)	0,001	,419
		N	59	36
	Sol el 2D:4D oranı	Pearson Correlation		-,158
		Sig. (2-tailed)		,357
		N		36

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada prenatal dönemde androjen düzeyi artmış olan KAH hastalarında otistik özellikleri ve 2D:4D oranını değerlendirerek prenatal dönemdeki androjen düzeyinin 2D:4D oranları ve otistik özellikleri etkileyeceği hipotezini test edilmiştir.

Fetal testosteron (FT) etkisiyle eldeki dördüncü parmak ikinci parmağa göre göreceli olarak daha fazla uzamaktadır (18, 35, 36). FT düzeyleri yüksek olduğunda 2D:4D oranları da düşük olarak ölçülmektedir (22, 38, 39). Başka deyişle, intrauterin testosteron düzeyleri ile eldeki ikinci parmak ve dördüncü parmak uzunluklarının oranı (2D:4D) ters orantılıdır. 2D:4D oranları intrauterin 14. haftadan itibaren tüm yaşam evreleri boyunca sabit kalmaktadır (25, 26).

Erişkinlerle stres hormonu olarak bilinen kortizol düzeyi ile testosteron düzeyi arasında negatif korrelasyon olduğu, kortizolün testosteron salınımını baskıladığı bildirilmiştir (49). Anne kortizol seviyeleri ile fetus kortizol seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu, annenin kortizol düzeyi yükseldiğinde fetusun kortizol düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (50). Erişkinden farklı olarak fetusta kan kortizol düzeyleri arttıkça testosteron düzeylerinin baskılanmadığı, aksine yükseldiği saptanmıştır (51). Bununla birlikte özellikle erkeklerde dopamin sisteminin gelişiminin daha yavaş ve hormonal etkilere daha duyarlı olduğu, bu yavaş gelişimi nedeniyle testosteron maruziyetinin dopaminerjik gen ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (52, 53). Çalışmamızda maternal prenatal stres ve her iki el 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KAH grubunda prenatal stres öyküsü olan çocuk ve ergenlerde sağ el 2D:4D parmak oranlarını olmayanlara göre daha düşük tespit edildi. Kontrol grubunda prenatal stres öyküsü olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin her iki el 2D:4D parmak oranları kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde maternal prenatal stres ve ABC puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KAH grubunda prenatal stres öyküsü olan çocuk ve ergenlerde ABC puanları olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda KAH'li grupta tespit ettiğimiz maternal prenatal stres ve 2D:4D ve ABC puanları arasındaki dikkat çekici ilişki, stres ile tetiklenen kortizol salınımının testosteron üzerinden

özellikle erkeklerde OSB belirtileri gelişmesinde rol oynayabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

Çeşitli genlerin otizm patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (42). Yaygın gelişimsel bozuklukların bir alt grubu olan otistik bozuklukta 2D:4D oranları düşük bulunmuştur. HOXD genler, otistik spektrum bozukluğu ve parmak morfogenezi, özellikle de düşük parmak oranları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (42). De Bruin ve arkadaşları (2006), 260 çocuk denek üzerinde karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada 2D:4D oranının otistik ve Asperger sendromu olan bireylerde, dikkat eksikliği sendromu ve anksiyete bozukluğu olan erkek bireylere göre daha düşük (işaret parmağının yüzük parmağına göre göreceli olarak daha kısa) olduğunu ortaya koydular. Yazarlar makalelerinde, prenatal dönemdeki yüksek testosteronun sadece otistik bozuklukta değil aynı zamanda diğer yaygın gelişimsel bozukluk alt tipleri ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu üzerinde de etkili olabileceğini bildirdiler (32). Gene De Bruin ve arkadaşları (2009), 35 kız ve 147 erkek çocukta yaptıkları çalışmada, düşük 2D:4D oranının klinikte otizm açısından tanı koydurucu bir gösterge olarak kullanılabilceğini söylemişlerdir.

Çalışmamızda KAH ve kontrol grubunun her iki el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'li grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bu çalışmada tespit edilen KAH'si olan grubun sağlıklı kontrollere göre 2D:4D parmak oranlarının daha küçük olması daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirildi (18, 32, 38). Ancak diğer bazı çalışmalarda KAH'li ve kontrol gruplarının sağ ve sol el parmak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Düşük 2D:4D oranlarının prenatal dönemde yüksek testosteron maruziyeti ile ilişkilendirildiği göz önünde bulundurulduğunda; sonuçlarımız bu bulguları destekler niteliktedir.

Bizim sonuçlarımızda KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'li grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Benzer şekilde çalışmalarda 2D:4D oranları ile ilişkilendirilen fetal testosteron düzeylerinin sosyal gelişim ve empati düzeyi ile negatif korele olduğu bildirilmiştir

(54). Williams ve ark. (2003) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise feminizme 2D:4D oranlarının erkeklerde emosyonel gelişim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Ancak Özdemir ve arkadaşlarının 2D:4D oranları ile empati düzeyinin ilişkisinin incelendiği çalışmada KA-Sİ çocuk ve ergen empati eğilimleri ölçeği duygusal ve bilişsel puanları ile 2D:4D oranları arasında korelasyon saptanmamıştır. Eldeki parmak oranları (2D:4D) prenatal androjenlerin bir göstergesi olarak alındığında, cinsel yönelimi de içeren birçok cinsiyete bağlı farklılaşmış davranışların, OSB, saldırganlık ve risk alma davranışlarının bu oranı etkilediğine dair çalışmalar yapılmıştır (27, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 41, 56, 57, 58, 59). Manning ve arkadaşları (2002, 2003), androjen reseptörleri ileri derecede duyarlı olan erkek bireylerde el 2D:4D oranı daha düşük bulunmuştur. Aksu ve arkadaşları (2010), 63 paramedik öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada, 2D:4D parmak oranı düşük (testosteronu baskın) olan grubun, parmak oranı yüksek olan (östrojeni baskın) gruba göre dikkatli karar verme, düzenlilik, sorumluluk/kararlılık ve analitik düşünme puanlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, sağ eldeki parmak oranlarının prenatal testostereona daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (37).

Manning ve arkadaşları (2001) otistik kız ve erkek çocuklarda yaptıkları (s=72) çalışmada otistik çocukların parmak oranları beklenenden daha düşük değerler göstermiş ve 2D:4D parmak oranının otizmin tanısında muhtemel bir belirteç olabileceğini de öne sürmüşlerdir. Manning ve arkadaşları (2002) 2D:4D çalışmalarının sonucu olarak, androjen reseptör genindeki CAG sıralamalarındaki kısalığın otizmde ve Asperger sendromunda yaygın bir şekilde belirlenebileceğinin öngörüldüğünü bildirmişlerdir. De Bruin ve arkadaşları (2006), 2D:4D oranının otistik ve Asperger sendromu olan bireylerde, dikkat eksikliği sendromu ve anksiyete bozukluğu olan erkek bireylere göre daha düşük (işaret parmağının yüzük parmağına göre göreceli olarak daha kısa) olduğunu ortaya koymuşlardır (32). Yine De Bruin ve arkadaşları (2009), 35 kız ve 147 erkek çocukta yaptıkları çalışmada, düşük 2D:4D oranının klinikte otizm açısından tanı koydurucu bir gösterge olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir. Bloom ve arkadaşları (2010), otizm spektrum bozukluğu olan 75'i erkek (% 92,6) ve 6'sı kız (% 7,4) olmak üzere 81 kişiyle yaptıkları çalışmada kızların erkeklere göre 2D:4D oranı düşük bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda otizmin tanısının 18 aydan önce güç olabileceği ve 2D:4D parmak oranlarının belki kanıt olarak işe yarayabileceği

bildirilmiştir (28, 30, 38, 60). Milne ve arkadaşları (2006), 23 tanesi otistik olmak üzere 46 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada, el parmak oranları düşük olan (testosteron baskın) otistik çocukların motor koordinasyonlarının anlamlı ölçüde daha az olduğunu ortaya koydular. Eldeki 2D:4D oranlarının etnik olarak farklılıklar gösterdiğine dair yapılan bir çalışmada, Siyahlarda en düşük oran gözlenirken, Asyalılarda en yüksek oran olduğu bildirilmiştir (27). Noipayak (2009), 18 aylık ile 15 yaş arasındaki Asyalı 46 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada el 2D:4D oranlarının otistik çocukların otistik olmayan çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı, her iki eldeki 0,96-1,01 arasında değişen parmak oranlarının otizm için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (38). Bu araştırmacı bulgularının hastalığın erken tespitinde ve otistik çocukların daha iyi bir yaşam kalitesine ulaşmasında yardımcı olacağını öngörmüştür (38).

Her ne kadar bu çalışmada KAH nedeniyle artmış androjen maruziyeti bazı otistik özellikleri arttırdığı tespit edilse de (OSB erkeklerde kızlardan daha fazla gözlenir), çalışmamızda KAH grubu kızların hiç birinde OSB için cut-of skorlarını aşan bulgu saptanamadı. Bu durum prenatal androjen fazlalığının bazı otistik özelliklerin artmasına neden olabileceği, ancak tanı konabilecek OSB gelişiminde diğer faktörlerin daha önemli olduğuna işaret edebilir. Diğer birçok faktör yanında genlerin OSB gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Sonuçlarımızın prenatal androjen fazlalığından mı yoksa KAH klinik özelliklerine mi bağlı geliştiğini ayırd etmek mümkün olmadığı için yorumu zordur. Bu nedenle KAH hastası fötüs, ek olarak düşük glukokortikoidlere ve yüksek adrenokortikotropik hormona (ACTH) ve postnatal tedavi sonrası bebekler aşırı glukokortikoidlere maruz kalabilmektedir (2). Ancak bu maruziyetler hem kız hem erkek KAH hastalarında oluşmakta iken biz sadece kız KAH hastaların ABC skorlarında yükseklik saptadık. Bundan dolayı çalışma bulgularımız glukokortikoid ve ACTH anormalliği ile ilişkili değil androjen fazlalığı ile ilişkili olduğu kanaatini oluşturmaktadır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz, düşük sağ el 2D:4D oranı ve OSB'nin nedeni; testosteron hormonunun etkinden kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu

ilişkilerin daha iyi tanımlanabilmesi için; her iki cinsiyetteki çocuk ve ergenlerin alt tip dağılımındaki sayıları arttırarak çalışmalarına yapılması gerektiği kanaatindeyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu. 2011.
2. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. 2003. Disorders of sex differentiation, In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (Eds.), Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, Philadelphia, pp. 842–1002.
3. Özkaya BT. Yaygın Gelişimsel Bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluğuna Geçiş: DSM-5'te Karşımıza Çıkacak Değişiklikler. Transition from Pervasive Developmental Disorders to Autism Spectrum Disorder: Proposed Changes for the Upcoming DSM-5Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2013; 5(2):127-139
4. Bodur Ş, Soysal Ş. Otizmin Erken Tanısı ve Önemi. Sted. 2004;13(10): 394-398.
5. Manning-Courtney P, Brown J, Molloy CA ve ark. (2003) Diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 33:283-304.
6. American Psychiatric Association 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fifth Edition). Arlington, VA, American Psychiatric Association.
7. Özkaya BT. Yaygın Gelişimsel Bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluğuna Geçiş: DSM-5'te Karşımıza Çıkacak Değişiklikler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2013: 127-139
8. Özdemir O. Otizm davranış kontrol listesi Türkçe versiyonu geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi. 2014.
9. Krug DA, Arick JR, & Almond PJ. (2008). Autism Screening Instrument for Educational Planning-Third Edition, Examiner's Manual. Texas: Pro-Ed. Lord, C.
10. Turkington C, Anan R. The Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. New York, Facts on File, 2007.
11. Korkmaz B. Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri erken tanı tedavi ve bazı güncel gelişmeler 2010 Cilt: 45 Özel Sayı: 2:37-43.
12. Dawson G, Devlin B, Estes A, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nature Genetics 2007; 39: 319-328.
13. Özeren GS. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Hastalığa Kanıt Penceresinden Bakış. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Nisan 2013: 4; 57-63.

14. Lauritsen M, Ewald H. The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:411-27.
15. Sener EF, Özkul Y. Otizmin genetik temelleri. *The Genetic Basis of Autism. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 22(1) 86-92, 2013
16. Öztürk A. Otizm Genetiği. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2005; 36: 35-41.
17. De Bruin EI, Verheij F, Wiegman T ve ark. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 962-5.
18. Krajmer P, Spajdel M, Kubranska A ve ark. 2D:4D finger ratio in Slovak autism spectrum population. *Bratisl Lek Listy*, 2011; 112:377-9.
19. Manning J, Baron-Cohen S., Wheelwright, S., Sanders, G., The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev. Med. Child Neurol.* 2001; 43, 160–164.
20. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P ve ark. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 198-210.
21. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol* 2006; 21: 825-45.
22. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P ve ark. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*, 2004; 77:23-8.
23. Falter CM, Plaisted KC, Davis G. Visuo-spatial processing in autism--testing the predictions of extreme male brain theory. *J Autism Dev Disord* 2008; 38:507-15.
24. Bloom MS, Houston AS, Mills JL ve ark. Finger bone immaturity and 2D:4D ratio measurement error in the assessment of the hyperandrogenic hypothesis for the etiology of autism spectrum disorders. *Physiol Behav* 2010;100:221-4.
25. Manning JT, Scutt D, Wilson J ve ark. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction* 1998; 13: 3000-4.
26. Garn SM, Burdi AR, Babler WJ ve ark. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *Am J Phys Anthropol* 1975; 43:327-32.
27. Manning JT, Stewart A, Bundred PE ve ark. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev* 2004; 80: 161-8.
28. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC ve ark. Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1239-45.

29. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Drew A, Nightingale N, Morgan K, & Charman T. Psychological markers of autism at 18 months of age in a large population. *British Journal of Psychiatry*, 1996;168, 158-163.
30. Dawson G, Hill D, Spencer A ve ark. Affective exchanges between young autistic children and their mothers. *J Abnorm Child Psychol* 1990; 18: 335-45.
31. Klar AJS (2003) Human handedness and scalp hair-whorl direction develop from a common genetic mechanism. *Genetics* 165:269-76.
32. De Bruin EI, Verheij F, Wiegman T ve ark. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 962-5.
33. De Bruin EI, De Nijs PF, Verheij F ve ark. Autistic features in girls from a psychiatric sample are strongly associated with a low 2D:4D ratio. *Autism*, 2009; 13:511-21.
34. Beaton AA, Rudling N, Kissling C ve ark. Digit ratio (2D:4D), salivary testosterone, and handedness. *Laterality*, 2010;16:136-55.
35. Bloom MS, Houston AS, Mills JL Molloy CA, Hediger ML. Finger bone immaturity and 2D:4D ratio measurement error in the assessment of the hyperandrogenic hypothesis for the etiology of autism spectrum disorders. *Physiol Behav* 2010; 100:221-4.
36. McIntyre MH (2006) The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol* 26:10.
37. Jackson C. Prediction of hemispheric asymmetry as measured by handedness from digit length and 2D:4D digit ratio. *Laterality* 2008; 13:34-50.
38. Noipayak P (2009) The ratio of 2nd and 4th digit length in autistic children. *J Med Assoc Thai* 92:1040-5.
39. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S ve ark. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 160-4.
40. Aksu F, Baykara B, Ergin C, Arman C. Otistik Bireylerde Fenotipik Özellikler: 2D/4D Parmak Oranları, saç döneri ve el baskınlığının özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2013;24(2):94-100.
41. Stevenson JC, Everson PM, Williams DC ve ark. (2007) Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. *Am J Hum Biol* 19:41-50.
42. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T ve ark. (2010) Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. *Brain Dev* 32:356-61.

43. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:103-15.
44. Pang, S., Levine, L.S., Cederqvist, L.L., Fuentes, M., Riccardi, V.M., Holcombe, J.H., et al., 1980. Amniotic fluid concentrations of delta 5 and delta 4 steroids in fetuses with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and in anencephalic fetuses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51, 223–229.
45. Wudy, S., Dorr, H.G., Solleder, C., Djalali, M., Homoki, J., 1999. Profiling steroid hormones in amniotic fluid of midpregnancy by routine stable isotope dilution/gas chromatography-mass spectrometry: reference values and concentrations in fetuses at risk for 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 84, 2724–2728.
46. White, P., Speiser, P., 2002. Long-term consequences of childhood onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab.* 16, 273–288.
47. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J. Sex Res.* 2004; 41, 1–7.
48. Dessens AB, Slijper FME., Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Sex. Behav.* 2005; 34, 389–397.
49. Beck-Peccoz P, Padmanabhan V, Baggianai AM. Maturation of hypothalamic-pituitary-gonadal function in normal human fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:525–32.
50. Chatterton RT, Dooley SL. Reversal of diurnal cortisol rhythm and suppression of plasma testosterone in obstetric residents on call. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6:50–4.
51. Gitau R, Adams D, Fisk NM, Glover V. Fetal plasma testosterone correlates positively with cortisol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 166–169.
52. Andersen SL, Teicher MH. Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000; 24:137–141.
53. Previc FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses* 2007; 68:46–60.
54. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav* 2007; 51:597–604.

55. Williams JHJ, Greenhalgh KD, Manning JT. Second to fourth finger ratio and possible precursors of developmental psychopathology in preschool children. *Early Hum. Dev* 2003; 72: 57– 65.
56. Milne E, White S, Campbell R ve ark. (2006) Motion and form coherence detection in autistic spectrum disorder: Relationship to motor control and 2:4 digit ratio. *J Autism Dev Disord* 36:225-37.
57. Aksu F, Tatar A, Türkmen S ve ark. Paramediklerde Psikolojik Değerlendirme ve Eldeki 2/4 Parmak Oranının Kişilik Yapısı İle İlişkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 24: 11-8.
58. McIntyre MH, Cohn BA, Ellison PT (2006) Sex dimorphism in digital formulae of children. *Am J Phys Anthropol* 129:143-50.
59. Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* 2010;151:4116-22.
60. Baron-Cohen, S., Lutchmaya, S., Knickmeyer, R., 2004. *Prenatal Testosterone in Mind: Amniotic Fluid Studies*. MIT Press, Cambridge, MA.
61. DEATON MA, GLORIOSO JE, MCLEAN DB. Congenital Adrenal Hyperplasia: Not Really a Zebra. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 1;59(5):1190-1196.
62. <http://www.semesteratsea.org/2014/04/08/student-research-linking-sas-and-stem/>

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Ankara’da doğdum. İlk ve orta öğretimimi İstanbul’da tamamladıktan sonra, 2005 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden 2009 yılında mezun oldum. 2009 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Hasan Ali Yücel Eğitim Fakültesinde Biyoloji Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans’ı 2010 yılında tamamladım. 2014 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. Yüksek lisans eğitimimin sonunda, “Konjenital Adrenal Hiperplazi Olan Çocuk ve Ergenlerde Otistik Özellikler ve 2D:4D Parmak Oranlarının İlişkisi” konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.

