

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Alan Erkek Çocuklarda, İnhibin B,
AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı
Kontroller İle Kıyaslanması**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEYDA ÇELİK GÖKSOY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ALİ KARAYAĞMURLU

İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (ABD)'nda geçirdiğim 4 yıl boyunca eğitimim için destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta ABD başkanımız Prof. Dr. Murat ÇOŞKUN, Doç. Dr. Nusret SOYLU, Doç. Dr. Cahid ÖRENGÜL, Doç. Dr. Ali KARAYAĞMURLU, Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA ve Uzm. Dr. Yaşar TANIR'a,

Tez çalışma süresi boyunca bana yol gösteren, tecrübe, bilgi ve karşılaştığım her zorlukta desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve ilk tez asistanı olduğum değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Ali KARAYAĞMURLU'ya,

Asistanlığım boyunca dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen Dr. Yasemin ÇAKAN ÇELİK, Dr. Sena SAYGILI, Dr. İpek KUŞÇU ÖZÜÇER'e, asistanlığımın son bir yılında her daim yanımda olan Dr. Sevde TAŞÇI, Dr. Zeynep ZORLU ve Dr. Zeynep Nur GÜLLE'ye ve ismini sayamadığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagog, hemşire, sekreter ve personelimize, Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her türlü desteği sağlayan annem, babam ve kardeşlerime, tez yazma sürecimdeki en büyük desteği sağlayan sevgilim eşim Beslen Göksoy'a ve bu sürece varlıkları ile neşe, mutluluk katan, onların zamanlarından aldığım canım oğlum Emre'ye ve canım kızım Azra'ya

Sevgi ve saygılarımı sunar; en içten şekilde teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
FİĞÜR DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GENEL BİLGİLER.....	6
1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu	6
1.1.1. Tanım ve Tarihçe	6
1.1.2. DSM-5 OSB Tanı Ölçütleri.....	8
1.1.3. Klinik Belirtiler	10
1.1.4. Eşlik Eden Bozukluklar.....	11
1.1.5. ETİYOLOJİ.....	12
1.2. Otizm ve Cinsiyet	15
1.2.1. Kadın koruyucu etkisi teorisi	15
1.2.2. Aşırı Erkek Beyni Teorisi	16
1.2.3. Cinsiyet Hormonu Teorisi.....	16
1.2.4. Nöroendokrin Hipotezi.....	18
1.2.5. Nörotransmitterler ve sinyal molekülleri	18
1.2.6. Bağışıklık Fonksiyonu.....	18
1.2.7. Otizmde cinsiyet farklılıkları abartılıyor mu?: Kadınların olası eksik teşhisi ...	19
1.3. OSB ve AMH, İnhibin B, DHEA-S	19
1.3.1. Anti Müller Hormon (AMH) (Müllerian Inhibiting Factor (MIF)).....	19

1.3.2.	İNHİBİN B	20
1.3.3.	Literatürde AMH (MIF) ve İnhibin-B Çalışmaları	21
1.3.4.	DHEA-S	22
1.3.5.	Literatürde DHEA-S Çalışmaları	22
1.4.	2D/4D Parmak Oranı	23
1.5.	Amaç.....	24
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1.	Örneklem Seçimi	25
2.1.1.	Olgu Grubu.....	25
2.1.2.	Kontrol Grubu	26
2.2.	YÖNTEM	27
2.2.1.	Katılmak isteyen vaka grubu için;.....	27
2.2.2.	Katılmak İsteyen Kontrol Grubu İçin.....	28
2.2.3.	El Antropometrik Ölçümleri	28
2.3.	Gereçler	29
2.3.1.	Çalışmada Kullanılan Veri Formları	29
2.3.2.	Örneklerin Alınması, Saklanması ve Serum Düzeylerinin Tayini	32
2.4.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
3.	BULGULAR	33
3.1.	Sosyodemografik Veriler.....	33
3.2.	Klinik Özellikler	35
3.3.	Çalışma Grubunun Ölçek Skorları	37
3.4.	Çalışma Grubunda Ölçek Skorları İle İnhibin B, AMH, DHEA-S ve Klinik Özelliklerin Korelasyonu	41
3.5.	2D/4D Parmak Oranları ile Ölçek Skorları ve Klinik Özelliklerin Korelasyonu.....	44
3.6.	Ek Tanılar Yüzdeleri	45
4.	TARTIŞMA	47

5. SONUÇ	55
6. KAYNAKLAR.....	56
7. EKLER.....	79
7.1. Ek.1 Etik Kurul Kararı.....	79
7.2. Ek.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	80
7.3. Ek.3 Sosyodemografik Veri Formu.....	86
7.4. Ek.4 Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği	90
7.5. Ek.5 Sosyal İletişim Ölçeği	94
7.6. Ek.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi.....	98
7.7. Ek.7 Güçler ve Güçlükler Anketi	100
8. ÖZGEÇMİŞ	101

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	34
Tablo 2a: Vaka Grubunun Klinik Sosyodemografik Verileri- OSB Şiddet.....	35
Tablo 2b: Vaka Grubunun Klinik Sosyodemografik Verileri- Diğerleri	34
Tablo 3: Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki sağ-sol 2D/4D ve El tercihinin karşılaştırması.....	36
Tablo 4: Vaka ve Kontrol Grupları Arasında İnhibin-B, AMH ve DHEA-S düzeylerinin kıyaslanması	36
Tablo 5: Ölçek Puanları.....	37
Tablo 6: İnhibin-B ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SİÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi	41
Tablo 7: İnhibin-B ile SİÖ_T, SİÖ_KSE, SİÖ_İletişim ve SİÖ_SYBK Şiddetleri arası korelasyon analizi.....	42
Tablo 8: AMH ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SİÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi	42
Tablo 9: DHEA-S ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SİÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi	43
Tablo 10: Vaka Grubunda DHEA-S ile SDKL_HA, SDKL_ZVD, SDQ_T, GGA_Conduct ve GGA_HA arası korelasyon analizi.....	43
Tablo 11: Vaka Grubunda DEHB varlığı ile DHEA-S korelasyonu.....	44
Tablo 12: Parmak Oranları ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri arası korelasyon analizi	44
Tablo 13: Parmak Oranları ile CARS_T, SDKL_T, SİÖ_T ve SDQ_T arası korelasyon analizi	45
Tablo 14: Vaka grubunda ve control grubunda KSADS Tanılarının Karşılaştırılması	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Parmak ölçümleri için referans noktaların gösterimi. 2D: 2. parmak uzunluğu, 4D: 4. parmak uzunluğu. 28



FIGÜR DİZİNİ

Figür 1: Vaka grubunun SDQ skorlarının dağılımı.....	38
Figür 2: Vaka grubunun SIÖ skorlarının dağılımı	39
Figür 3: Vaka grubunun SDKL skorlarının dağılımı	40
Figür 4: CARS-T Ölçek Puanının Histogramı	41



KISALTMALAR DİZİNİ

AMH	: Anti-Müllerien Hormon
ÇODÖ	: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği
DHEA-S	: Dihidroepiandesteron-Sülfat
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı
GGA	: Güçler Ve Güçlükler Anketi
KOKGB	: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
MDB	: Major Depresif Bozukluk
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
SİÖ	: Sosyal İletişim Ölçeği
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

ÖZET

Arka Plan ve Amaç: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) erkeklerde kızlara göre daha yaygın görülmektedir. Erkek yanlılığına neden olan faktörlerden birisinin de androjen etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu androjenik etki ile ilgili özellikle prenatal dönemde testosteron, prepubertal dönemde İnhibin B ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) suçlanılmakla birlikte İnhibin B ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) ile erkek yanlılığı arasında ilişki henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada OSB'li erkek çocuklarda İnhibin B, AMH, DHEA-S (Dihidroepiandrosteron sülfat) düzeylerinin, ve 2D/4D parmak oranının normal popülasyon ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, olgu grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktaydı. Olgu grubuna DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış 42 erkek katılımcı ve kontrol grubuna sağlıklı gönüllülerden oluşan aynı sayıda erkek olgu dahil edildi. Çalışma örnekleminin klinik ve sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek için sosyodemografik veri formu, psikiyatrik tanıları değerlendirmek için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) kullanıldı. Ayrıca olgu grubunun klinik özelliklerini değerlendirmek için Güçler Güçlükler anketi, Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği, Sosyal İletişim Ölçeği, Sorunlu Davranış Kontrol Listesi kullanıldı. Her iki gruptan yaklaşık 5-8 ml venöz kan alınmıştır. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek İnhibin B, AMH ve DHEA-S düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca el antopometrik ölçümleri için 2D/4D parmak oranı hesaplandı.

Bulgular: Olgu grubunun serum İnhibin B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Serum DHEA-S düzeyleri ise olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.007$). Her iki grubun serum AMH düzeyleri benzerdi ($p>0.05$). OSB şiddeti ile AMH düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulundu ($R=0.281$, $p=0.05$). Sağ el 2D/4D parmak oranları olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunurken ($p<0.001$), sol el için 2D/4D parmak oranları gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). Sol 2D/4D parmak oranı ile otizm şiddeti, sağ 2D/4D parmak oranı ile B kümesi otizm belirtilerinin şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmadaki veriler İnhibin B ve DHEA-S düzeylerindeki farklılığın OSB'de erkek yanlılığına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. AMH ve 2D:4D parmak oranı ile

ilgili sonuçlarımız, AMH ve 2D:4D parmak oranının OSB şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Daha geniş örneklemelerde, daha fazla sayıda çalışma yapılması OSB’de erkek yanlılığının etyolojisinin anlaşılması açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Otizm Spektrum Bozukluğu, İnhibin B, Anti-Müllerien Hormon, DHEA-S, 2D/4D Parmak Oranı, El Tercihi



ABSTRACT

Background and Aim: Autism Spectrum Disorder (ASD) is more common in male than female. It is thought that one of the factors leading to male bias may be the androgen effect. Although testosterone in the prenatal period and Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone (AMH) in the prepubertal period are suspected for this androgenic effect, the relationship between Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone (AMH) and male bias has not been sufficiently investigated yet. In this study, it is aimed to compare Inhibin B, AMH, DHEA-S (Dihydroepiandrosterone sulfate) levels and 2D/4D finger ratio with the normal population in boys with ASD.

Method: This study consists of two groups which are the case group and the control group. Forty-two male participants diagnosed with ASD according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the case group, and the same number of male subjects consisting of healthy volunteer were included in the control group. Sociodemographic data form was used to evaluate the clinical and sociodemographic characteristics of the study sample, and KSAD-S was used to evaluate psychiatric diagnoses. In addition, the Strengths and Difficulties Questionnaire, Childhood Autism Rating Scale, Social Communication Questionnaire, and Aberrant Behavior Checklist were used to evaluate the clinical characteristics of the case group. Approximately 5-8 ml of venous blood was collected from both groups. Serum samples were evaluated by ELISA method and Inhibin B, AMH and DHEA-S levels were measured. In addition, 2D/4D finger ratio was calculated for hand anthropometric measurements.

Results: Serum Inhibin B levels of the case group were found to be significantly higher than the control group ($p=0.003$). Serum DHEA-S levels were found to be significantly lower in the case group compared to the control group ($p=0.007$). Serum AMH levels of both groups were similar ($p>0.05$). A positive strong correlation was found between ASD severity and AMH levels ($R=0.281$, $p=0.05$). Right hand 2D/4D finger ratios were found to be significantly lower in the case group compared to the control group ($p<0.001$), while 2D/4D finger ratios for the left hand were similar between the groups ($p>0.05$). A strong correlation was found between left 2D/4D finger ratio and autism severity, right 2D/4D finger ratio and autism symptoms severity of B group ($p<0.05$).

Conclusion: The results of this study suggest that the difference in Inhibin B and DHEA-S levels may contribute to male bias in ASD. Our results regarding AMH and 2D:4D

finger ratio show that AMH and 2D:4D finger ratio may be related to ASD severity. Conducting more studies with larger samples would be beneficial for understanding the etiology of male bias in ASD.

Key Words: autism spectrum disorder, Inhibin B, Anti-Mullerian Hormone, DHEA-S, 2D/4D finger ratio



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim kurmakta zorluk, sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışların varlığı ile karakterize bir nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Otizm, Yunanca “kendi” anlamına gelen "autós" kelimesinden türetilmiştir. Otizmlili kişilerin davranışları, güçlü yönleri ve zorlukları en az 500 yıldır bilim insanlarının ve klinisyenlerin dikkatini çekmiştir. Geçmişten bu yana otizmin temel özelliklerinin orijinal tanımları, kurtlar tarafından büyütölmek (Aveyron'un Vahşi Çocuğu), duygusal temasta ve duygusuz ebeveynlikte doğuştan gelen sınırlamalar ("buzdolabı anneleri" gibi) ve kutsal insanlar (Mesih için Ahmaklar gibi) gibi bir dizi nedene bağlandı. (2).

Otizm terimini ilk olarak 1908’de İsviçreli bir psikiyatrist olan Eugen Bleuler şizofreni hastalarında gerçeklikten geri çekilmeyi tanımlamak için kullandı. Otizm kavramının şizofreniden farklı bir bozukluk kavramı olarak değeriendirilmesi ise 1943'te Leo Kanner tarafından olmuştur. Leo Kanner benzer davranışlara sahip on bir çocuğun incelendiği makale ile tekrar bu kavramı ele almıştır. Yaşları iki ile sekiz arasında olan bu çocukların ortak özellikleri başkalarıyla iletişim ve etkileşim kurmakta zorluk yaşamaları, tekrarlayan davranışlar sergilemeleri ve sosyal aktivitelere karşı ilgilerini yitirmeleri idi (3). 1944'te Hans Asperger, otistik çocukların tipik dilsel anormalliklerinden yoksun olan sosyal izolasyonlu çocukları tanımladı (4). 1960’larda beyin işlevi ve bilişteki farklılıkların tanınmasıyla “otizmin bilişsel özellikleri” ve “sinir teorisi” gibi tanımlamalar yapıldı. Otizmin nörogelişimsel bozukluk olarak kavramsallaştırılması ise 1977’de yayınlanan ilk ikiz çalışması ile başlamış oldu. Bu çalışmada otizmin dizigotiklere göre monozigotik ikizlerde daha yüksek oranda genetik geçiş gösterdiği bulunmuştur(5).

Otizm tanısı, ilk olarak 1967 senesinde ICD-8 (International Classification of Diseases 8th Edition, 1967) içinde yer aldığı günden, 2013 yılında yayınlanan DSM-5’e (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) kadar birçok kez değışkenlik göstermiştir. 1952’de DSM’nin ilk baskısında (DSM-I) otizm sözcüğü küçük çocuklarda şizofrenik reaksiyonlarla yalnızca bir kez ortaya konmuş, 1968’de ikinci baskısında (DSM-II) zeka geriliğine de yol açabileceği eklenmiş ancak hala çocuklukta şizofreni sunumuyla ilişkilendirilmeye devam etmiştir ve uzun yıllar boyunca şizofreniden ayrı bir tanım olarak ayrılamamıştır.

1943'te Kanner'ın ilk tanımı olan "infantil otizm" literatürde sıklıkla çoğaltılmış olmasına rağmen 37 yıl sonra 1980'da DSM-III'ün "Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)" sınıfında resmi bir teşhis alt kategorisi olarak dahil edildi. 30 aylıktan önce başlaması, diğer insanlara tepki verme eksikliği, dil gelişiminde büyük eksiklikler, özel (tuhaf) konuşma kalıpları, değişime direnç ve çevreye tuhaf tepkiler olmak üzere altı tanı kriteri gerekli idi (6). DSM-III'te infantil otizmin açıkça tanınması büyük avantaj sağlasa da bazı sorunlar hızla ortaya çıktı. DSM-III'te tüm kriterlerin karşılanması gerekliliği, pratikte daha az esneklik ve daha fazla kısıtlayıcılığa neden oldu. Daha sonra 1987'de birkaç önemli değişiklik ve kriterlerin genişletilmesi ile revize edildi (DSM-III-R). Öncelikle kavram "infantil otizm"den "otistik bozukluk"a evrildi. Böylece daha esnek ve gelişim odaklı bir yaklaşım benimsenmiş oldu. Bir diğer değişiklik otizmde gözlemlenen üç ana kriter olan karşılıklı sosyal etkileşimde niteliksel bozulma, sözlü ve sözsüz iletişimde ve hayal gücü aktivitesinde niteliksel bozulma ve belirgin biçimde kısıtlanmış faaliyet veya tekrarlayan davranışlar temelinde olmak üzere toplam 16 maddenin en az sekizinin karşılanması gerekliliği olmuştur(7). Sonrasında yapılan bir dizi saha denemesi sonuçları DSM-III-R'nin diğer sınıflamalara kıyasla oldukça geniş olduğunu gösterdi. Yapılan çalışmalar sonunda 1994 yılında ortaya çıkan DSM-IV'te, YGB sınıflaması her biri için ayrı tanı kriterleri bulunan "Otistik Bozukluk", "Asperger Sendromu", "Rett Sendromu", "Çocuklukta Parçalanma Bozukluğu" ve "Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk" olarak beş ayrı alt kategoriye ayrılmıştır (8). Uzun yıllar kabul görmesine rağmen, alt kategoriler arasındaki sınırların belirsizliği, klinik uygulamada aynı hastaya farklı tanıların konulması ve başta tipik otizm tanısı konmuş olan birinin yıllar sonra Asperger Bozukluğu (AB) tanı ölçütlerini karşılar hale gelebilmesi gibi sebeplerle DSM-IV eleştirilmiştir (9,10).

2013'te DSM-5 ortaya çıktığında, tanı terminolojisi bir kez daha değişti. Dört alt kategorinin (Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Çocuklukta Parçalanma Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk) tamamı "Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)" olarak adlandırıldı ve "Nörogelişimsel Bozukluklar (NGB)" ana başlığı altında toplandı (11). Rett sendromu ise ayrı bir nörolojik bozukluk olarak kabul edildiğinden, DSM-5'te artık OSB kapsamından çıkartıldı. Bir diğer önemli değişiklik otizmin literatürde sıklıkla atıfta bulunulan üç ana kriterin ikiye indirgenmiş olmasıydı. Buna göre sosyal iletişim bozukluğu ve sosyal etkileşimdeki kısıtlılık birleştirilerek A kriteri, tekrarlayıcı ilgi alanları ve kısıtlayıcı davranışlar ise B kriteri olacak şekilde iki ana grup oluşturuldu.

Barton ve arkadaşları özellikle sınırlı-yineleyici ilgi ve etkinlikler alanında tanımlanan bazı belirtilerin küçük çocuklarda ifade edilemediği için atlanabileceğini ya da bu belirtilerin gelişimin sonraki aşamalarında ortaya çıkabileceğini, bu sebeple okul öncesi dönem çocuklarının DSM-5 ile değerlendirildiğinde tanı atlama riskinin yüksek olduğunu vurgulamıştır (12). Nitekim yapılan çalışmalarda tanı kaybının %9 - %47 oranında değiştiği saptanmıştır (13–16). DSM-5 OSB ölçütlerinin özgüllüğünün DSM-IV'e göre daha iyi; duyarlılığının ise DSM-IV'e göre düşük bulunduğu bildirilmiştir (17–19). Bu değişiklikler, DSM-5 OSB kriterlerinin DSM-IV'tekilerden daha kısıtlayıcı olduğu endişelerine yol açsa da, birçok klinisyen, değişikliklerin klinik uygulama ve fikir birliğini daha iyi yansıttığını konusunda hemfikirdir. OSB'nin resmi tanımı, zihinsel yetersizliği olan veya olmayan, dil bozukluğu olan veya olmayan ve şiddet seviyeleri "destek gerektiren" ile "çok önemli destek gerektiren" arasında değişen otizme izin verdi.

1.1.2. DSM-5 OSB Tanı Ölçütleri

A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

- 1) Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)
- 2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)
- 3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

- 1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)
- 2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)
- 3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)
- 4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıncaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

DSM-5'e göre OSB tanısı için A ölçütlerinin hepsi ve B ölçütlerinin en az ikisi karşılanmış olması gerekmektedir (11).

EPİDEMİYOLOJİ

Victor Lotter'in 1966 yılında otizmle ilgili yaptığı ilk epidemiyolojik çalışmasında otizmin prevalansı 4,5/10.000 olarak saptandı (20). Yıllar içerisinde gerek tanı ölçütlerindeki değişiklikler gerek farkındalığın artması gerekse epidemiyolojik çalışmaların öneminin anlaşılması ile OSB prevalansı artış göstermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 2000 yılında OSB'li çocukların sayısını ve özelliklerini izlemek amacıyla “Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme (The Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM))” Ağı'nı başlattı. Buna göre 8 yaşındaki çocuklarda prevalans 2002'de 6.6/1000, 2010'da 14,7/1000, 2014'te 16.8/1000 ve 2016'da 18.5/1000 (1/54) iken, 4 yaşındaki çocuklarda 2010'da 13.4/1000, 2014'te 17/1000, 2016'da 15,6/1000 olarak bildirildi (21–27).

OSB erkeklerde daha yaygındır (28,29) ve yakın tarihli bir meta-analizde (30), gerçek erkek-kadın oranı daha önce bildirilen 4:1'den 3:1'e daha yakın olduğu görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar arasında bile benzer dahil etme kriterlerine göre, ASD erkek-kadın oranları, 8:19 (31) ile 2:1 (32) arasında çarpıcı bir değişkenlik göstermektedir (28,29).

1.1.3. Klinik Belirtiler

OSB'nin nörobiyolojisini ve genetiğini anlamadaki ilerlemelere rağmen, OSB tanısı davranışsal olarak tanımlanmış klinik semptomların tanımlanmasına ve bildirilmesine dayandırılmaya devam etmektedir. OSB'nin klinik teşhisindeki tutarlılık ihtiyacı bu çok heterojen bozukluğun doğru prevalans oranlarını belirlemedeki zorlukları kısmen de olsa aşmak için gereklidir. OSB semptomları yaşa, dil düzeyine ve bilişsel yeteneklere bağlı olarak farklı şekillerde ortaya çıkan davranışsal özellikler olarak kendini gösterir (33).

OSB'li çocukların temel tanı özellikleri, sosyal iletişimdeki eksiklikleri ve sınırlı, tekrarlayan davranış, ilgi veya aktivite kalıplarını içerir. Tanı ölçütleri, süreklilik gösteren bir şiddet ve işlevsel bozulma üzerine mevcuttur (11). Altı ila 12 aylıkken bazı belirti ve semptomlar ortaya çıkabilir. Çoğu durumda, 24 aylıkken güvenilir bir tanı konulabilir (34–36). Sosyal yetersizlikler ve konuşma dilindeki gecikmeler, üç yaşından küçük çocuklarda en belirgin özelliklerdir. Ortak dikkat, kişinin kendi dikkatini başka bir kişi ile uzak bir nesne arasında ilgiyi paylaşmak için koordine etme yeteneğidir. Tipik gelişim gösteren çocuklar, ortak dikkati 12 aylıkken yanıtlar ve 14 aylıkken başlatırlar. 15 aylıktan sonra ortak dikkat gelişim göstermeyen çocuklar OSB açısından değerlendirilmelidir. Ebeveynler işitme kaybı endişesiyle başvurabilirler çünkü OSB'li çocuklar, dikkatlerini çekmek için birçok isimlerine seslenildiklerinde dönüp bakmayabilirler. OSB tanısı için sınırlı bir ilgi alanı ve tekrarlayan davranışlar gereklidir. Bunlar daha küçük çocuklarda daha az belirgin olabilir ve bir süreklilik üzerinde var olabilir. Rutin değişikliği, OSB'li çocuklar için genellikle önemli bir zorluktur. Bir oyuncuğun sadece bir kısmına odaklanmak gibi olağandışı oyun kalıpları not edilebilir. OSB'li çocuklar el çırpma, ayak parmaklarında yürüme veya gözlerinin yakınında parmakla fiske

vurma gibi basmakalıp hareketler sergileyebilirler (37–40). Tanı için kafa karıştırıcı bir değişken, OSB'li çocukların, bozukluğun ciddiyetini etkileyen birkaç eşzamanlı duruma sahip olabilmesidir (41–43).

OSB'li çocukların yaklaşık dörtte birinde dil veya sosyal becerilerde, en tipik olarak 18 - 24 ay arasında bir gerileme olduğu gösterilmiştir. Ebeveynler bunu genellikle "eskiden konuşurdu ama artık konuşmuyor" şeklinde bildirirler (44,45). Önceden edinilmiş sosyal ve iletişim becerilerindeki bu kaybın nedeni henüz bilinmemektedir. Aslında ebeveynlerin ilk “gerileme” raporu, önceden kazanılmış işlevsel becerilerin gerçek kaybı tanımını karşılamaz. Dil gelişimi açısından bakıldığında, ekolalik seslendirme yeteneğine sahip OSB'li çocuğun, tipik olarak gelişen çocukta zamanla, bu tür seslendirmelerden gerçek sosyal dile geçişe yol açan sosyal pekiştirmeye yanıt vermediği iddia edilebilir. Böyle bir pekiştirmenin yokluğunda, davranış yavaş yavaş söner ve çocuk “konuşmayı bırakır”. Bu, dil becerilerindeki gerçek gerilemeden (yani, daha önce edinilmiş, işlevsel dilin kaybından) tamamen farklı olan, normal dil geliştirme sürecinin ilerlemedeki başarısızlığını temsil eder (44). Gerilemenin doğru anlaşılması OSB için risk altında olan çocukları tanımlama ve değerlendirmek için önemli rol oynar.

1.1.4. Eşlik Eden Bozukluklar

OSB'li olgularda komorbid bozuklukların yaygınlığı konusunda çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Örneğin, Lugo-Marin ve arkadaşlarının yaptığı 47 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre, en az bir psikiyatrik bozukluğun prevalansının %54,8 olduğu gösterilmiştir. Başka bir sistematik inceleme, Richa ve arkadaşları, OSB'li katılımcıların %94'ünde psikiyatrik komorbidite olduğunu bulmuşlardır (46). Psikiyatrik bozuklukların yaygınlığı, popülasyon alt grupları arasında ve bu bozuklukları değerlendirmek için kullanılan farklı metodolojiler ve araçlar için farklıydı. Örneğin, Giorgi ve meslektaşları, 18 yaş üstü katılımcıların genç katılımcılara kıyasla daha yüksek bir psikiyatrik komorbidite prevalansına sahip olduğunu bulmuşlardır (47).

Otizmli bireylerde en sık görülen gelişimsel patoloji zihinsel yetersizliktir (ZY). Zekanın tanımlanması ve değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle farklı sıklıklar bildirilse de yaklaşık %45 vakada eşlik eden ZY mevcuttur. Otizmli kızlarda IQ düzeyleri erkeklerden daha düşük olarak belirlenmiştir. Zekâ düzeyi, otizmin ileriki yıllardaki gidişatın önemli belirleyicilerindendir ve düşük zeka düzeyleri genel olarak daha kötü gidişat ile ilişkilidir. Ek

olarak, daha düşük zekâ düzeylerine sahip bireylerde eşlik eden epilepsi gibi ek nörolojik hastalıklar da daha sık olarak görülür (48).

DEHB, OSB'li kişilerde en sık görülen diğer bir komorbid tanısıdır (%28.2) (49) ve ortalama zeka veya zihinsel engeli olan OSB'li çocuklarda prognozu önemli ölçüde etkiler (50). İrritabilite ve agresyon OSB'de (%25) diğer gelişimsel bozukluklardan (örneğin, idiyopatik zihinsel engellilik) daha yaygındır, ve çok küçük çocuklarda küçük fiziksel saldırganlıktan yetişkinlerde sözlü saldırganlığa kadar çok farklı şekilde görülebilir (51).

Çok sayıda faktör, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar için artan riske katkıda bulunur. Otizmliliğin zorbalığa uğrama riski daha yüksektir. Depresyon ve kaygı riskini artıracak olumsuz yaşam olayları yaşama olasılıkları daha yüksektir. Bilişsel katılık, duygu düzenleme sorunları ve OSB ile ilişkili belirsizliğe tahammülsüzlük, bu popülasyonu daha yüksek düzeyde anksiyete ve depresyona yatkın hale getirebilir (52). vanSteensel ve arkadaşları, OSB'li gençlerin %40'ının eşlik eden bir anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu öne sürmüştür. OSB'de yaygın olan kaygı geliştirme risk faktörleri arasında sosyal beceri eksiklikleri, duyuşsal duyarlılık, bilişsel katılık, yüksek fizyolojik uyarılma ve stresi düzenleme güçlükleri yer alır (53).

Etkilenmemiş popülasyonda depresyon teşhisi tipik olarak, üzüntü, umutsuzluk veya azalan benlik saygısı gibi duygudurum belirtilerinin kendi beyanına dayanır. Bu içsel durumları tanımlamak OSB'li birçok insan için, özellikle de sınırlı sözel becerilere sahip olanlar için zor olabilir. Magnuson ve Constantino OSB'deki depresyonun değerlendirilmesi için bir çerçeve geliştirmiştir. Sınırlı sözel becerileri olan veya duygularını ifade etmekte güçlük çeken kişiler için, artan kendine zarar verme davranışı, kendine bakımda azalma, kararsız ruh halleri, özel ilgi alanlarına karşı ilgide azalma ve becerilerin gerilemesi depresyonla ilişkili gözlemlenebilir davranışlardı. OSB'li sözel gençler için, OSB semptomlarına ilişkin içgörü ve bunların işlevsellik üzerindeki etkisi, alay edilme veya akranlarından farklı olma bilinci, sosyal reddedilme ve düşük öz-yeterlik, depresyon için risk faktörleriydi (54).

1.1.5. ETİYOLOJİ

OSB'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok risk faktörü öne sürülmüştür.

1.1.5.1. Genetik

İkiz ve aile çalışmaları otizmin tahmini %40 - %90 katılım derecesiyle büyük bir genetik katkıya sahip olduğunu göstermektedir (55,56). Kardeşlerde OSB genel nüfusa göre artan oranda görülür ve risk, erkek çocuklarda kızlara göre 3-4 kat daha yüksektir (57). İkiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde OSB semptomlarının dizigotik ikizlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. 6413 ikiz çiftini içeren bir meta-analiz, monozigotik ikizlerde %98, dizigotik ikizlerde %53 ila %67 uyum ve kalıtsallık ortaya koymuştur (58,59). OSB'de spesifik genetik risk faktörlerine ilişkin ilk kanıt, bazı çocuklarda OSB'yi içeren frajil X sendromu ve tüberoskleroz gibi nadir görülen genetik sendromlarda ortaya çıkmıştır (60,61). Bununla birlikte, bu sendromların en yaygını olan frajil X sendromu, OSB'li çocukların %2'sinden azında bulunur. Kromozomal mikrodizi analizi (CMA), OSB'li çocukların etiyolojik değerlendirilmesi için en uygun başlangıç testi olarak önerilmiştir (62). CMA, genlerin işlevini değiştiren DNA kopyaları veya silmeleri olan kopya sayısı varyantlarını (CNV'ler) tanımlar. Bu genetik değişiklikler, DNA dizisinde veya kromozom yapısında değişikliklere yol açar. Genomun protein kodlayan bölgeleri üzerinde işlevsel bir etkiye sahip olan bu değişiklikler otizm riski ile en güçlü ve en güvenilir ilişkiye sahiptir (63). CMA ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin geliştirilmesi, son on yılda OSB ve diğer nörogelişimsel bozuklukların karmaşık genetiğinin anlaşılmasında ilerlemeye yol açmıştır. Genetik bir etiyolojinin belirlenmesi, klinisyenlere prognoz ve nüks riski hakkında ailelere daha fazla bilgi sağlar ve birlikte ortaya çıkan tıbbi durumların belirlenmesine ve tedavi edilmesine veya önlenmesine, hasta ve ailelerin duruma özel kaynaklara ve desteklere yönlendirilmesine yardımcı olabilir (64,65).

1.1.5.2. Epigenetik

Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın DNA metilasyonu ve translasyon sonrası histon modifikasyonu gibi yollarla geni etkileyen kromozondaki değişikliklerle ilgilidir (66). Bu modifikasyonlar doğum öncesi maternal maruziyetler ve doğum sonrası deneyim gibi çevresel faktörlerden etkilenecek, genler ve çevre arasındaki arayüzü temsil ederler (33). Rett sendromu, 15q duplikasyon, Angelman sendromu ve Frajil X sendromu gibi OSB ile ilişkili bazı genetik bozukluklar ya epigenetik düzenleyicileri kodlayan ya da epigenetik düzenlemelerindeki değişikliklere duyarlı olan genleri içerir (67,68). Epigenetik değişiklikler genellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içerir. OSB'ye dahil olan yüzlerce lokusa rağmen, etiyolojik faktörler olarak sınıflandırılan genetik varyantlar, vakaların sadece yaklaşık %25-35'inde tanımlanmıştır (69,70). Ayrıca, OSB'den

sorumlu birçok genetik varyant, genetik riski değerlendirmeyi zorlaştıran diğer nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilidir (71). OSB etiyolojisinin daha iyi anlaşılması ve ayrıca etkilenen hastalar arasındaki farklı fenotipleri ayırt etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.1.5.3. Çevresel Faktörler

OSB'nin artan prevalansı ile ilişkili olabilecek potansiyel çevresel faktörler, henüz kesin sonuçlara varılmamış olmakla birlikte önemli bir çalışma alanıdır. Birçok çalışma, hamilelik sırasında anne ilaç kullanımını araştırmıştır. Valproat ve talidomid gibi ilaçlara maruz kalma artan OSB riski ile ilişkilendirilmiştir. Kısa gebelik aralığı, çoğul gebelik, maternal obezite, gestasyonel kanama, gestasyonel diyabet, ileri ebeveyn yaşı ve enfeksiyonlar (örn. kızamıkçık ve sitomegalovirüs) OSB riskini artıran diğer prenatal faktörlerdendir (72–75). Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme kısıtlaması (yani, gestasyonel yaşa göre küçük), intrapartum hipoksi ve neonatal ensefalopati gibi perinatal faktörler de artmış OSB riski ile ilişkili bulunmuştur (74,76,77). Bu faktörlerin nedensel mi yoksa risk belirteçleri mi olduğu belirsiz olmakla birlikte, bu çocuklar daha sonraki bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde OSB açısından izlenmelidir.

1.1.5.4. Nörobiyoloji

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarından elde edilen bulgular otizmli kişilerde beynin yapısal ve işlevsel olarak nasıl farklı şekilde geliştiğinin anlaşılmasını kolaylaştırabilir, ancak bugüne kadar otizmde MRG sonuçları kesin değildir.

OSB ile ilgili en iyi tekrarlanan bulgular arasında, doğumda ortalama veya ortalamanın altında bir baş çevresine sahip iken bebeklik ve erken çocukluk döneminde beyin volümünde aşırı artış görüntüsü yer alır (78,79). Fonksiyonel MRG ile ilgili yapılan çalışmalar, OSB'li kişilerde görsel işleme, yürütücü işlevler, dil ve temel ve karmaşık sosyal işleme becerilerindeki kontrollere göre farklılıklar göstermiştir(80,81). Beyin gelişim paterninin değişimi üzerine yapılan araştırmalar, çevreye duyarlılık ve öğrenme tarzlarındaki farklılıkları ve gelişim sırasında beynin yeniden düzenlenmesiyle OSB'li yetişkinlerde heterojen profillere yol açtığını göstermiştir. OSB'nin nedenlerinin karmaşıklığı ve belirsiz doğası göz önüne alındığında, ailelere ve diğer bakıcılara, özellikle teşhis sırasında, çocuklarının davranışlarının veya farklı öğrenme tarzlarının altında yatan biyolojik farklılıklar hakkında doğru bilgiler sağlamalıdır.

Otizimli insanlar nispeten iyi görsel-uzaysal beceriler sergilerler. Ancak sıklıkla motor becerilerde ve dil alanında bozulmalar gösterirler. Görsel-uzaysal yeteneklerin bir sağ yarımküre işlevi, dil ise sol yarım küre fonksiyonu olduğu ileri sürülmüştür. Otizmli çoğu çocukta dildeki eksiklikler rapor edilmektedir ve bu bozulmalar azalmış veya tersine çevrilmiş hemisferik lateralizasyon paternleri ile ilişkilendirilmiştir. OSB'li kişilerin atipiklik kortikal lateralizasyonda ve dolayısıyla yüksek prevalansta atipik el tercihi sergileyeceği öne sürülmektedir (82).

1.2. Otizm ve Cinsiyet

OSB'nin özellikleri ve şiddetindeki çarpıcı heterojenliğe rağmen, bu bozukluğun ilginç bir yönü, tanı ve yaygınlıktaki belirgin erkek yanlılığıdır. Epidemiyolojik klinik ve toplum temelli araştırmalar otizmin erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu ve oranların 2:1 ile 5:1 arasında değiştiğini göstermiştir (30). Cinsiyet farklılığının etyolojisi henüz yeterince anlaşılmamakla birlikte öne sürülen birçok hipotez bulunmaktadır.

1.2.1. Kadın koruyucu etkisi teorisi

Erkek ve dişiler arasındaki birçok davranışsal ve anatomik farklılığın gelişimsel kökeni cinsiyet kromozomlarındadır. “Kadın Koruyucu Etkisi” teorisi, erkekler ve kadınlar arasındaki OSB'nin baskınlığı ve ciddiyetindeki farklılıkları açıklamaya çalışır. Bu teori, erkeklerin daha fazla genetik değişkenlik sergilediğini belirten “Büyük Değişkenlik Modelini” içerir. Bu model erkeklerin XY cinsiyet kromozomları nedeniyle, iki X kromozomuna sahip olan kadınlara kıyasla daha fazla genetik değişkenliğe sahip olduğunu göstermektedir. Kadın cinsiyet, 'yedek' veya tampon görevi görebilen ikinci bir X kromozomunun koruyucu avantajına sahiptir. Bu durum erkeklerde OSB insidansının artması ama şiddetinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (83). Ayrıca, OSB için tanısal eşiği karşılayan kadınların erkeklerden daha yüksek mutasyon yükü taşıyacağını ve OSB'li kadınların akrabalarının, OSB'li erkeklerin akrabalarına göre daha fazla etkilenme olasılığının olduğu bildirilmiştir (84).

OSB'li erkeklere göre kadınlarda daha büyük ve daha çok sayıda CNV bildirilmiştir. Otistik kadınlarda tanımlanan CNV başına ortalama gen sayısı 10-15 iken, bu sayı OSB'li erkeklerde 2-3'tür (85,86). Yakın tarihli bir yayında, OSB'li bireylerin temporal korteksinde cinsiyete özgü RNA'lar (sncRNA'lar) bildirildi ve OSB'li kadınların beyinlerinde OSB'li erkeklere göre daha fazla sncRNA düzensizliği olduğu görüldü. Bu da OSB'li kadınlarda daha yüksek bir genetik yüke ihtiyaç olduğunu desteklemektedir (87). Ayrıca çalışmalar, OSB'li

kadınların kardeşlerinin, OSB'li erkeklerin kardeşlerinden daha yüksek OSB riskine sahip olduğunu göstermektedir (88–90).

1.2.2. Aşırı Erkek Beyni Teorisi

Baron-Cohen tarafından geliştirilen “Aşırı Erkek Beyni” teorisi, otistik insanların empatiden ziyade sistemleştirmede daha iyi olan hipermaskülinize bir beyne sahip olduğunu öne sürüyor (91). 2018 yılında 600.000'den fazla katılımcıyla gerçekleştirilen bir anket çalışmasında, kadınların daha empatik beyin tiplerine, erkeklerin ise daha sistematikleştirici beyin tiplerine sahip olduğu gösterilmiş ve cinsiyetten bağımsız olarak bildirilen otistik kişilerin daha sistematikleştirme veya "erkeksileştirilmiş" bireyler olduğu saptanmıştır (92). Otistik insanların, özellikle kadınların daha erkeksi tepkilere sahip olması, olası prenatal androjen maruziyeti (otizmde androjen teorisi) ve cinsiyetler arasındaki diğer biyolojik farklılıklar ile bağlantılıdır (92).

MRI ile kortikal kalınlık ölçümleri, erkeklere özgü bir organizasyona sahip kadınlarda OSB riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir [102]. Diğer yandan fonksiyonel beyin bağlantılarının incelendiği bir çalışmada, OSB'li kadınlarda hiper-konnektivite kalıpları, tipik erkeklerde görülen bağlantı düzeyine (sinirsel erkekleşme) doğru bir kayma gösterirken, OSB'li erkeklerde gözlenen hipo-konnektivite kalıpları ise, tipik kadınsı bağlantı kalıbına (sinirsel feminizasyon) doğru bir kayma gösterdi. Yazarlar, OSB'nin hipermaskülinleşmeyi değil, cinsiyet farklılaşmasının genel bir işlev bozukluğunu içerebileceğini öne sürmüşlerdir (93).

1.2.3. Cinsiyet Hormonu Teorisi

Doğrudan amniyosentez yoluyla ölçülen fetal testosteron (fT), erkek yanlı risk için başlıca aday olarak tanımlanmıştır (94). fT'nin etkilerine ilişkin kanıtlar ayrıca konjenital adrenal hiperplazili (KAH) kız çocuklarında, polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların çocuklarında ve erkek ikizleri olan kadınlarda normalden yüksek fT düzeyleri saptanan çalışmalardan gelmektedir (95,96). Dolaşımdaki yüksek androjen seviyeleri ile karakterize PCOS'lu kadınların hem erkek hem de kız kardeşlerinde daha yüksek OSB riski vardır (97). Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, daha sonra OSB veya Asperger sendromu tanısı alan erkek çocukların fT düzeylerini tipik olarak gelişen kontrollerle doğrudan karşılaştırdı. Buna göre OSB'li bireylerde daha yüksek amniyotik progesteron, 17 α -hidrokso-progesteron, androstenedion, testosteron ve kortizol seviyeleri saptandı (98). Son yıllarda

OSB'de seks hormon reseptörleri ve ilgili enzimler suçlandı. İnsanlarda fetal hormon seviyelerine müdahale etmek mümkün olmadığından, insan çalışmaları daha az sayıdadır, ancak küçük bir ergen grubunun ölüm sonrası beyinlerine bakan bir çalışma, OSB'li bireylerde östrojen reseptörünün ve aromataz enziminin (androjenleri östrojenlere dönüştüren) azalmış olduğunu gösterdi (99). Benzer şekilde bir başka çalışmada, OSB tanısı konan bireylerin frontal korteksindeki aromataz düzeylerinin azaldığını ve aromataz düzeyleri ile OSB ile ilişkili gen arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (100). Son olarak, farelerle yapılan çalışmada, erkeklerin aromatazdaki azalmaya bağlı olarak OSB ile ilişkili genlerde bozulmalara daha duyarlı olduklarını ve bunun sonucunda testosteronda bir artış ve estradiolde azalmaya neden olduğunu gösterildi (101). Sonuç olarak, OSB ile ilişkili genler seks hormonları tarafından modüle edilebilir ve bunun tersi de olabilir ve aromataz enzimi, otizmde erkek aşırı temsiliinde kritik bir oyuncu olabilir.

Fetal testosteronun erken beyin organizasyonu üzerindeki modüle edici etkisi hakkında en sık alıntılanan teorilerden biri Geschwind ve Galaburda'nınkidir (102) . Fetal beyin gelişiminin kritik dönemlerinde yüksek testosteron seviyelerine maruz kalmanın, hemisferlerdeki “standart baskınlık modelini” değiştirdiğini ve beyinde eşit olmayan bir gelişime yol açtığını belirttiler. Dil ve el kullanımı için atipik serebral baskınlık ile sonuçlanan sağ hemisferin gelişimine karşılık gelen bir artış, sol hemisferin olgunlaşmasının bir inhibisyonu ile karakterize olmaktadır. Bu teori, erkeklerin neden kadınlardan daha sık solak olduklarını ve sağ hemisferin egemen olduğunu görsel-uzaysal becerilerde daha güçlü olduklarını açıklayabilir. Ayrıca, nörogelişimsel durumlarla ilgili atipik lateralizasyon paternleri için en iyi açıklamayı sağlar (solaklığın aşırı temsili ve kortikal asimetrijelerin tersine çevrilmesi ve fonksiyonel lateralizasyon gibi) (103).

Doğum sonrası testosteron aktivasyonu, çocukluktan ergenliğe kadar nörogelişimi etkiler (104). Mevcut periferik kan ve tükürük testosteron düzeyi ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (105–107). Bununla birlikte tek başına androjenler beyindeki cinsiyete bağlı anatomik dimorfizmi açıklayamadıkları için diğer çeşitli mediatörler de ayrıca araştırılmıştır (108). Bir hayvan çalışmasında MIF'in erkek cinsiyette cinsiyet ilişkili yanlılık oluşturan faktörlerden biri olduğu bulunmuştur (109). Ayrıca beyin gelişiminin önemli bir bölümü de testosteron seviyelerinin minimal düzeyde olduğu dönemde gerçekleşir (110). Bu nedenle seks steroidlerinin cinsiyete bağlı farklılıklara olan katkısı iyi bilmesine rağmen, çeşitli araştırmalar diğer faktörlerin de önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu bağlamda MIF ve İnhibin B dikkat çekmektedir. Bu

cinsiyet yanlılığı erkek hormonlarından olan MIF ve İnhibin B'nin gelişimsel yörüngesiyle bağlantılı olabilir (111).

1.2.4. Nöroendokrin Hipotezi

Otizmdeki erkek yanlılığı için bir başka olası açıklama, nöropeptitlerin cinsiyet farklılıkları, özellikle oksitosin (OT), vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) üzerindeki rolünü öne süren “Nöroendokrin hipotezi” altındadır. Bu hormonlar hipotalamusta sentezlenir, merkezi ve periferik olarak salgılanır ve cinsiyete özgü ifade ve yanıt modellerine sahiptir (112). OT, güveni artırması, eşler, anneler ve çocuklar arasındaki bağları kolaylaştırması ve sosyal etkileşimi, sosyal hafızayı ve sosyal bilişi güçlendirmesiyle bilinir (113–115). OT'nin kan seviyeleri ve aktivitesi kadınlarda erkeklerden daha yüksektir, salınımı ve reseptör ekspresyonu ise estradiol ve progesteron tarafından düzenlenir (116–118). OSB'li bireylerde OT'nin kan seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Öyle ki OT klinik öncesi çalışmalarda OSB tedavisinde kullanılmıştır (119–122). Buna karşılık, bir diğer OSB ile ilgili nöropeptid olan AVP seviyeleri erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. AVP androjene bağımlıdır ve reseptörünü kodlayan gen, OSB ve sosyal davranışla bağlantılıdır (123,124). CRH ise stres yanıtında rol oynar, erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve reseptörleri cinsiyete özgü sinyalleşme sergiler (125,126). CRH'ın, temel olarak çevresel stres faktörlerine ve hoş olmayan uyaranlara yanıt olarak OSB'li çocuklarda artan kortizol salınımını uyardığı gösterilmiştir (127). Bu nedenle, bazı kanıtlar, nörotransmitterler veya nöropeptitler ve seks hormonları arasındaki etkileşimlerin OSB'deki cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (95).

1.2.5. Nörotransmitterler ve sinyal molekülleri

Nörotransmitter sinyalleşmesindeki cinsiyet farklılıkları, santral uyarıcı/inhibitör dengesini düzenleyen GABA ve glutamat sinyalleşmesinde rol oynayarak OSB riski ile ilişkili olabilir.

Östradiol, glutamat salınımında artışa neden olabilirken, progesteron glutamat yanıtını baskılayabilir (98,128,129). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada OSB'li bireylerde glutamat düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (130).

1.2.6. Bağışıklık Fonksiyonu

Son zamanlarda OSB alanında bağışıklık fonksiyonunun rolü daha belirgin hale gelmeye başlamıştır. OSB, maternal enfeksiyon, sitokin ve kemokin aktivitesi dahil olmak

üzere bağışıklık sistemindeki bir dizi anormallikle ilişkilendirilmiştir (98,131,132). Hamilelikteki inflamasyon, OSB'nin gelişimi için varsayılan bir risk faktörüdür ve inflamasyon ne kadar büyükse, bozukluğun o kadar şiddetli olduğuna dair kanıtlar vardır (133). Çalışmalar, dişilerin beyinde çok düşük seviyelerde inflamatuvar sinyale sahip olduğunu ve doğal erkekleşme sürecinin erkeklerde inflamasyonu arttırdığını göstermiştir (131,134). Bu durum, erkekleri beyin gelişiminin kritik dönemlerinde inflamasyonla ilişkili olarak da OSB görülme riskinin artabileceğini göstermektedir.

1.2.7. Otizmde cinsiyet farklılıkları abartılıyor mu?: Kadınların olası eksik teşhisi

Popülaritesi artan ek bir teori, OSB'li kadınların yetersiz bildirimi veya yetersiz teşhisi nedeniyle OSB'de erkek üstünlüğünün abartıldığını iddia ediyor. OSB'li kadınlarda, zihinsel yetersizlik, uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi eşlik eden komorbid durumlar erkeklerden daha yüksektir (135–137). Birlikte ortaya çıkan bir bozukluğun teşhisi, kadınlarda OSB'nin eksik teşhisine yol açabilir (83).

Bir çalışma, OSB'li yetişkin kadınlarda, OSB'li erkeklere göre sosyal ve iletişim becerileri hariç diğer otistik özelliklerin daha fazla olduğunu göstermiştir. (135). Kendi kendine bildirim ve klinisyen gözlemi arasındaki bu tutarsızlığın hem teşhis hem de öz bildirim ölçümleri için önemli etkileri olabilir.

1.3. OSB ve AMH, İnhibin B, DHEA-S

1.3.1. Anti Müller Hormon (AMH) (Müllerian Inhibiting Factor (MIF)

Anti Müller hormon (AMH), olgunlaşmamış Sertoli hücreleri (SC) tarafından salgılanır ve cinsel farklılaşma sürecinin bir parçası olarak erkek fetüsteki Müllerian kanallarının gerilemesinden sorumludur. AMH'ler doğumdan sonraki ilk günlerde en düşük seviyelerindedir, ancak muhtemelen aktif SC proliferasyonunu yansıtabilecek şekilde ilk haftadan sonra artar. AMH, ilk ay boyunca erkek çocuklarda konsantrasyonda hızla yükselir, yaklaşık 6 aylıkken en yüksek düzeye ulaşır ve daha sonra çocukluk döneminde yavaş yavaş düşer, ergenlik döneminde düşük seviyelere düşer (138). Dolaşımdaki AMH düzeylerinin aralığı çok geniştir, bazı erkek çocuklarda aynı yaştaki diğer erkek çocuklara göre 50 kat daha fazla AMH bulunur. Erkek çocuklar arasındaki AMH düzeyindeki farklılıklar çocukluk boyunca sabittir: yani, AMH aralığının üst ucundaki erkek çocuklar geliştikçe üst uça kalırken, aralığın alt ucundaki erkek çocuklar aralığın alt ucunda kalır (139). Kadınlar gelişim aşamalarına bağlı olarak ya hiç AMH üretmezler veya sadece düşük AMH seviyeleri üretirler (140). AMH, TGF-

β ailesinin bir homodimerik glikoprotein üyesidir. Başlangıçta bir öncü olarak salgılanır, daha sonra biyolojik olarak aktif kovalent olmayan bir kompleks olarak ilişkili kalan 110 kDa N-terminal ve 25-kDa C-terminal homodimerleri vermek üzere bölünür (141). Serum AMH düzeylerinin belirlenmesine yönelik Baker ve ark. (142) tarafından yapılan bir çalışmada dişi fetus serumunda AMH tespit edilemezken erkek fetuslarda: 19-30 haftalık arası ortalama AMH serum konsantrasyonu 40 ± 3.9 ng/mL, 30-38 haftalık arası ortalama AMH serum konsantrasyonu 28.4 ± 6.1 ng/mL, 2 aylık-2 yaş arası AMH serum konsantrasyonu ise 43.1 ± 3.7 ng/mL olarak ölçülmüştür. Romina ve ark. (143), serum AMH düzeylerinin prepupertal dönemde 155.76 ng/ml'ye, 10-19 yaş aralığında ise 22.25 ng/ml düzeyine kadar indiğini belirtmişlerdir. Pubertal dönem sonrası serum AMH seviyesi ise 18.69 ng/mL'ye kadar düşerek bazal seviyede sabit kaldığı tespit edilmiştir (139). Ek olarak farelerde AMH, sinir sistemi ve üreme dışı davranışlarda bazı cinsiyet yanlılıklarını oluşturduğu gösterilmiştir (144).

1.3.2. İNHİBİN B

“İnhibin” kelimesi literatüre ilk kez 1932 yılında D. Roy McCullagh tarafından girmiş, testis salgılarında, idrarda ve kanda bulunan bu hormonun, sıçanlarda hipofiz hipertrofisi ve hiperplazisini önlediğini, buna karşın seminifer tübül duvarlarının yıkımının tam tersi bir etkiye sahip olduğunu öne sürdü (145). Ancak, hipofiz fonksiyonunu düzenleyen testisler tarafından salgılanan çözünür bir faktör olarak keşfedenler Mottram ve Cramer (1923) olmuştur; sıçanların testislerin ışınlanmasından sonra hipofiz hipertrofisi ve obezite geliştirdiğini gösterdiler (146). Yaklaşık 60 yıl sonra, protein inhibin, Amerika Birleşik Devletleri'nde Profesör Neena Schwartz ve Cornelia Channing (147) ve Avustralya'da David de Kretser (148) tarafından foliküler sıvıda tanımlandı. Nihayet 1985 yılında Dr. de Kretser, Wylie Vale, Roger Guillemin ve Hisayuki Matsuo tarafından yönetilen ekipler tarafından izole edildi ve karakterize edildi. Günümüzde inhibin, ön hipofiz gonadotropinleri tarafından FSH üretimini aşağı regüle eden bir gonadal hormon ve ovaryan folikülogenezi ve steroidogenezi düzenleyen bir parakrin faktör olarak tanımlanmaktadır.

İnhibin, TGF β süper ailesine ait olan glikoprotein hormondur. İnhibin, bir disülfid köprüsü ile birbirine bağlanan bir α -alt birimi (20 kDa) ve bir β -alt birimi (13 kDa) olmak üzere iki alt birimden oluşur (149). İnhibin-B, alfa (α) ve beta-B (β B) altbirimlerinden oluşan 32 kDa ağırlığında molekül olup erkekte esas olarak seminifer tübülde sertoli hücreleri, kadında overde granüloza hücreleri tarafından üretilir. Buna ek olarak spermatogonya, spermatosit, erken spermatidlerde ve leydig hücrelerinde de üretildiğini gösteren çalışmalar vardır (150). Alfa

altbirimi glikozilasyon ile biyoaktivite kazanmaktadır. inhibin B, erkek serumunda saptanan tek inhibin olup inhibin-A düzeyi ölçülememiştir (151,152). İnhibin-B üretimi majör olarak FSH tarafından uyarılan seminifer epiteldeki Sertoli hücreleri tarafından olmaktadır. Hipotalamustan GnRH salınması ile aktive olan hipofiz tarafından LH ve FSH üretilir. FSH'nın desteklediği spermatogenez yeterli olduğunda FSH sentez ve salınımı inhibin-B tarafından baskılanır. Leydig hücrelerinden üretilen testosteron da LH ve GnRH salınımını baskılar. Böylelikle inhibin B hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPG) aksta FSH'nın selektif olarak negatif feedback kontrolünde rol oynar. İnhibin geçmişte radyoimmün test (radioimmunoassay) ile daha sonra ELISA yöntemi ile ölçülmekte olup ticari olarak bulunan iki ELISA kitine ek olarak ikinci jenerasyon İnhibin-B Gen II son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Thomas W. Kelsey ve arkadaşlarının 0-17 yaş arası erkeklerde yaptığı retrospektif bir araştırmada inhibin B hormonunun doğum sonrası ve puberte dönemi olmak üzere iki defa pik değerlere ulaştığı 2,5. Ve 97,5. persentil değerleri sırasıyla doğum sonrası 99-439 pg/ml, 17 yaşında 141-528 pg/ml olarak saptanmış (153). Andersson ve ark. yaptığı çalışmada inhibin-B medyan (2,5. ve 97,5. persentil) değerleri sırasıyla genel popülasyonda 169 (43-393) pg/ml, fertil olduğu bilinen erkeklerde 223 (105-439) pg/ml ve idiyopatik infertil erkeklerde 111 (0-308) pg/ml saptanmıştır (154).

1.3.3. Literatürde AMH (MIF) ve İnhibin-B Çalışmaları

Testiküler hormonların profili gelişim sırasında değişir, Müllierian-engelleyici madde (anti-Müllierian hormon, AMH) ve inhibin B (InhB) uzun süreler için ana salgılardır. Ancak, bu hormonların erkek fetüslerdeki ve erkek çocuklarındaki işlevleri henüz incelenmeye başlamaktadır. InhB ve AMH, eylemleri ağırlıklı olarak SMAD1,5,8 ve SMAD2,3,23,24,25 olmak üzere iki hücre içi yola kanalize edilen büyük TGF β süper ailesinin üyeleridir. Beyin gelişiminin tüm aşamaları, beynin maturasyonu gibi, TGF β süper ailesi tarafından düzenlenir. AMH reseptörleri çoğu nöronda bulunur ve AMH beyindeki cinsiyet yanlılığına katkıda bulunur (155). InhB, sinyalleşmenin negatif düzenleyicisidir ve beyin üzerindeki etkileri nadiren incelenmiştir. Modüle ettiği reseptörlerin beyinde geniş bir şekilde ifade edildiği ve nöronlar üzerine bir çok etkisi olduğu gösterilmiştir (156).

Farelerde AMH, sinir sistemindeki ve üremeye ilgili olmayan davranışlardaki bazı cinsiyet yanlılıklarını oluşturur (144). Çocuklardaki cinsel açıdan en dimorfik özelliklerden biri, erkeklerin beyinleri 2 ile 4 arasında değişen olgunlaşma oranlarıdır (157). Bu cinsiyet

yanlılığı AMH ve InhB ile ilgili olabilir, çünkü bir erkek çocuğun bu hormonların seviyesi gelişimsel yörüngesi ile ilişkilidir.

Serebellum gelişimindeki kritik süreç testosteronun eser miktarda olduğu dönemlerde gerçekleşir. Bu, beyincikteki erkek önyargılarının testosterondan farklı bir mekanizma ile olabileceğini gösterebilir. Purkinje hücresi sayısındaki erkek yanlılığı ve beyincik büyüklüğü Anti-Müllerian hormona bağlı olabilir (111). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada da; AMH'ın erkeklerde normal sosyal gelişim için gerekli olduğunu göstermekte ve buna dayanarak; cinsel kimlik bozuklukları ve erkek yanlılığını içeren sosyalleşme bozuklukları olan çocuklarda AMH düzeylerinin incelenmesi için bir gerekçe sunmaktadır (158). Nörogelişimsel bir bozukluk olan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olgularında yapılan bir çalışmada, MIF, SHBG ve cinsiyet hormonlarının seviyelerine bakılmış ve seks hormonlarının DEHB'ye olası bir katkısı olduğu öne sürülmüştür (159). Yine başka bir çalışmada otizmdeki erkek dominanside fetal testosteronun etkisi olabileceği üzerinde durulmuş (160) ve diğer bir çalışmada OSB tanısı alan olgularda MIF ve İnhibin B'nin otizmdeki erkek yanlılığına katkısı olabileceği öne sürülmüştür (155).

1.3.4. DHEA-S

DHEA-S, insan vücudunda en yüksek düzeyde bulunan, uzun bir yarı ömre sahip olan ve günlük minimal değişkenlik gösteren steroid hormondur (161). DHEA-S çeşitli fizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Adrenal korteks tarafından ve beyinde üretilir; ve DHEA ile birlikte, glutamat ve GABA sinir iletimi ve dopamin, serotonin ve nitrik oksit gibi diğer sinir iletiler sistemler üzerinde, farklı düzeylerdeki (metabolizma, salıverme, geri alım, reseptör aktivasyonu) etkileri gösterilmiştir (162). Nörostimülan ve antiglukokortikoid etkisiyle beraber beynin organizasyonu ve plastisitesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (163). Bu yüzden nörosteroid olarak adlandırılmaktadır (164).

1.3.5. Literatürde DHEA-S Çalışmaları

Otizm tanılı olguların DHEA-S seviyelerini kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada, olgu grubunda önemli derecede düşük DHEA-S seviyeleri gözlemlendi ($p<0.05$) (165). DHEA ve DHEA-S'nin DEHB'nin klinik özelliklerinden kısmen sorumlu olduğunu kanıtlamıştır. DEHB ile ilişkisini inceleyen 7-12 yaşları arasındaki DEHB tanılı çocuklarla yapılan bir çalışmada DHEA-S düzeyleri ile dürtüsellik ve hiperaktivite semptomları ile ters ilişkisi olduğu bulunmuştur (166). Yapılan bir başka çalışmada metilfenidat tedavisi başlanan

DEHB tanılı çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası DHEA ve DHEA-S karşılaştırıldığında %23 ve 53,6'lık artış gözlenmiştir (167). Uygulanan ilaç tedavisinin DEHB olan çocuklarda periferik DHEA/DHEA-S seviyelerini arttıracaklarını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (168).

1.4. 2D/4D Parmak Oranı

İkinci (2B, işaret parmağı) dördüncü (4B, yüzük parmağı) rakam oranı, 2D : 4D, hastalık yatkınlığının bir göstergesi olarak önerilmiştir. Daha spesifik olarak, 2D : 4D rakam oranı, doğurganlığın, merkezi sinir sisteminin (CNS) farklılaşma modelinin ve immün disfonksiyon, miyokard enfarktüsü ve meme kanseri gibi belirli erişkin başlangıçlı hastalıkların ifadesinin yararlı bir prediktörü olabilir (169).

Göreceli parmak uzunlukları, fetal gelişimin 14. haftasında belirlenir. Düşük 2D : 4D oranları ($2D < 4D$), fetal östrojen seviyelerine göre yüksek fetal testosteron seviyeleri ile ilişkilidir. Buna karşılık, yüksek oranları ($2D > 4D$), fetal testosteron seviyelerine göre yüksek fetal östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (170). Bu cinsel olarak dimorfik farklılık en güçlü şekilde vücudun sağ tarafında ifade edilir. Prenatal testosteronun değişen konsantrasyonlarının bir sonucu olarak, parmak oranlarının cinsel olarak dimorfik olduğu söylenir, bu da bu oranın kadın ve erkeklerde farklı olduğu anlamına gelir. Erkekler, kadınlara göre daha düşük rakam oranlarına sahip olma eğilimindedir (171).

İlginç bir şekilde, testosteronun CNS'nin farklılaşması üzerinde büyük bir etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Önemli bir çıkarım, doğum öncesi yüksek testosteron seviyeleri ile otizm spektrum bozukluğu (OSB) özelliklerinin gelişimi arasındaki korelasyondur. Düşük parmak oranları, yüksek doğum öncesi testosteron seviyeleri ile ilişkilendirildiğinden, bu oranların, otistik özelliklerle de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (172). Hönekopp tarafından yapılan yedi çalışmanın meta-analizi, hem OSB tanısı konan bireylerde hem de etkilenmemiş kontrollerde 2D : 4D rakam oranını karşılaştırdı. Bu analiz, OSB teşhisi konan bireylerde rakam oranının ortalama olarak 0,5–0,6 SD düştüğünü göstermiştir (173).

Testosteronun sol hemisferin belirli bölgelerinin büyümesini engellediği ve diğer yandan sağ yarıküredeki aynı alanların büyümesini uyardığı öne sürülmektedir. Ek olarak, otizm, belirli cinsel olarak dimorfik özelliklerin aşırı tezahürü olarak tanımlanmıştır ve ayrıca “aşırı erkek beyninin” sonucu olarak tanımlanmaktadır (174). Bu fenomen aynı zamanda

hipermaskülinizasyon olarak da adlandırılır ve otistik çocuklarda bulunur. Hipermaskülinizasyon, fetal aşamadaki göreceli yüksek testosteron düzeylerinin doğrudan bir sonucudur ve daha düşük parmak oranlarıyla bağlantılıdır (175). Böylece, rakam oranı, otistik özelliklerin gelişimi için yararlı bir biyobelirteç olarak hizmet edebilir.

1.5. Amaç

OSB ve erkek yanlılığı konusundaki bilgiler ışığında, biz çalışmamız ile İnhibin B ve AMH'nin OSB'de erkek yanlılığındaki katkısını saptamayı, DHEA-S düzeylerinin komorbidite ve agresyon ile korelasyonuna bakmayı, OSB tanılı çocuklarda fetal testosteron maruziyetin göstergesi olan 2D/4D parmak oranını sağlıklı çocuklar ile kıyaslamayı, OSB tanısı olan çocuklarda serebral lateralizasyon göstergesi olan el tercihinin araştırmayı ve İnhibin B ile sosyal iletişim becerilerinin korelasyonunu saptamayı amaçladık. Bu çalışmaya başlarken ki hipotezlerimiz ise şunlardır;

- OSB vakalarında sağlıklı kontrollere göre İnhibin B ve AMH düzeylerinin yüksek olması,
- OSB vakalarında sağlıklı kontrollere göre DHEA-S düzeyinin düşük olması ve agresyon şiddeti ile pozitif korele olması,
- İnhibin B düzeyi ile SİÖ puanı arasında pozitif korelasyon olması,
- 2D/4D parmak oranının OSB vakalarında daha düşük olması,
- OSB vakalarında sol el tercihinin daha fazla olması.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

"Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Alan Erkek Çocuklarda İnhibin B, AMH, DHEAS Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının 2D/4D Sağlıklı Kontroller İle Kıyaslanması " başlıklı çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08/ 01/2021 tarih ve 01 sayılı toplantısında görüşülerek etik olarak uygun görülmüş olup, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-37627 proje kodu ile 03/05/2021 tarihli 10 sayılı toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir. 15.04.2021-01.06.2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'nde yürütülmüştür.

2.1. Örneklem Seçimi

Çalışmanın İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takipli DSM-5 tanı sistemine Otizm Spektrum Bozukluğu teşhisi almış, 6-10 yaş arası 42 erkek çocuk ile yaş açısından eşleştirilmiş 42 erkek kontrol grubu ile yapılması planlandı.

Çalışmamızın örneklem hesabı için ÖÖB çocuklarda seks hormonlarının cinsiyet yanlılığındaki rolü ilgili tez çalışmasının verileri kullanılarak yapılmıştır (Dr.Tuba Bilbay Kaynar). AMH için yapılan Güç analizi alfa tip 1 hata oranı 0.05 ve çalışma gücü yüzde 80 olarak belirlenerek yapılmıştır (176).

Çalışmaya katılımda gönüllülük şartı aranarak, aday katılımcıların aileleri Helsinki Deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılmayı kabul eden ebeveynlerden hem sözel hem de Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile yazılı beyan edilmesi istenmiştir.

2.1.1. Olgu Grubu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri tarafından takip edilen, DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan 6-10 yaş arası 42 erkek çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

2.1.1.1. Olgu Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 6-10 yaş aralığında olması,

- DSM-5 tanı kriterlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almış olması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması.

2.1.1.2. Olgu Grubu İçin Dışlanma Kriterleri

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmasını onaylamaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, ürolojik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- Kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması,
- Son bir ay içinde enfeksiyon öyküsü olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetikleri tamamlamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi,
- İşitme/görme engeli olması.

2.1.2. Kontrol Grubu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi rutin sağlık kontrolü için başvuran herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan olgular çalışmanın kontrol grubuna dahil edildi, araştırmacı tarafından yapılan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS PL) ile yapılan değerlendirme sonucu OSB tanısı almayan ve araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan erkek cinsiyetten 6-10 yaş arası toplamda 42 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

2.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 6-10 yaş aralığında olması,
- DSM-5 tanı kriterlerine göre Nörogelişimsel bozukluklar tanısı almamış olması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması.

2.1.2.2. Kontrollerin Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmasını onaylamaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,

- Kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması,
- Son bir ay içinde enfeksiyon öyküsü olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetikleri tamamlamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi,
- İşitme görme engeli olması.

2.2. YÖNTEM

Çalışmaya katılması planlanan hastaların ve kontrol grubunun öncelikle yürütmeyi yapan araştırmacılar tarafından DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB tanısı alıp almadığı değerlendirilmiştir.

2.2.1. Katılmak isteyen vaka grubu için;

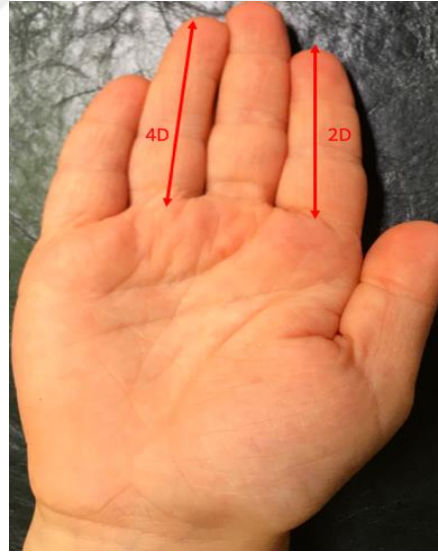
- Hastanın temel sosyodemografik verileri kaydedildi.
- Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile hastalığın şiddeti değerlendirildi.
- Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile eşlik eden problemli davranışlar derecelendirildi.
- Sosyal İletişim Ölçeği (SİÖ) ile sosyal iletişim becerileri derecelendirilmiştir.
- Güçler ve Güçlükler Ölçeği (SDQ) ile hastanın güçlük yaşadığı alanlar değerlendirilmiştir.
- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanarak komorbid tanılar tespit edilmiştir.
- Sağ ve sol el 2D-4D parmak ölçümleri yapılmıştır.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitilmiş hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

2.2.2. Katılmak İsteyen Kontrol Grubu İçin

- Sosyodemografik veri formu dolduruldu.
- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanarak, var ise psikiyatrik tanı/tanımlar tespit edilmiştir.
- Sağ ve sol el 2D-4D parmak ölçümleri yapılmıştır.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferik damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

2.2.3. El Antropometrik Ölçümleri

Parmaklar gergin pozisyonda düz ve sert zemine temas ettirilerek 2-5. parmaklar adduksiyon, başparmak ise bir miktar ekstansiyondayken, palmar taraftan ölçüm yapıldı (a). El antropometrik ölçümleri ile ilgili olarak sağ ve sol elde olmak üzere; 2. ve 4. parmak uzunluğu ölçümleri yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Parmak ölçümleri için referans noktaların gösterimi. 2D: 2. parmak uzunluğu, 4D: 4. parmak uzunluğu.

2. parmak uzunluğunun ölçümü için, işaret parmağında parmak kökünü el ayasından ayıran proksimal çizginin orta noktası ile işaret parmağının uç noktası arasındaki mesafe kullanıldı. 4. parmak uzunluğunun ölçümü için, yüzük parmağında parmak kökünü el ayasından

ayırır proksimal çiziginin orta noktası ile yüzük parmağının uç noktası arasındaki mesafe kullanıldı (177) . 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranının hesaplanabilmesi için, 2. parmak uzunluğu/4. parmak uzunluğu (2D:4D) formülü kullanıldı. El antropometrik ölçümleri; STAINLESS marka 0.01 mm hassasiyete sahip dijital vernier kaliper (kumpas) kullanılarak yapılmıştır.

2.3. Gereçler

2.3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Formları

2.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ile çalışmaya dahil edilen olguların ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy ve kilo, toplam kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, telefon bilgisi, bilinen kronik hastalık öyküsü, bilinen psikiyatrik hastalık/psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsü, ebeveynlerin sağ olup olmadığı, aile bütünlüğü, ebeveynlerin yaşı, ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumu, ailede bilinen psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü, ailenin ortalama aylık geliri öğrenildi. Ayrıca gebelikteki anne ve baba yaşı, annenin gebelik öncesinde folik asit kullanımı, annenin gebelik sırasında sigara, alkol veya madde kullanımı, gebelik sırasında psikososyal sorun varlığı, gebelik veya doğum sırasında komplikasyon varlığı, gebelik sırasında ilaç kullanımı, doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu öğrenildi. OSB şiddeti, Zihinsel Yetersizlik varlığı ve şiddeti, regresyon öyküsü, self-mutilasyon varlığı sorgulandı.

2.3.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi

Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Her ne kadar çocuk ve ergenlerde kullanılan çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunsa da en yaygın olarak kullanılan görüşme çizelgesinin Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children) olduğu düşünülmektedir. Bu görüşme çizelgesinin kökeni Endicott ve Spitzer (1978) tarafından erişkinler için geliştirilen ve Chambers ve arkadaşlarının (1985) çocuklara uyarladığı Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesine (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-SADS) dayanmaktadır (178). Bu çizelgenin DSMIII ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre düzenlenmiş

“Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli”, Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş; aynı görüşme çizelgesi DSM sistemi 2013 yılında yenilendikten sonra (APA 2013), DSM-5 tanıları ile uyumlu olacak şekilde yenilenmiştir. DSM-5 tanı kriterlerine göre güncellenmiş son versiyonunun Ünal ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirlik uyarlaması yapılmıştır (179).

Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyo-demografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200’den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur.

2.3.1.3. Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği 15 maddeden oluşan; temel olarak, zihinsel yetersizliği (ZY) olan, ancak otistik olmayan çocuklar ile otistik belirtileri olan çocukları, birbirinden ayırma amaçlı geliştirilmiş bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir. ÇODÖ, otizmin klinik düzeydeki şiddetini hafif-orta ve orta-ağır olarak belirlemeye olanak sağlar. Her madde 1-4 arasında, yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Toplam puan en az 15, en fazla 60 olabilir. Puanlamaya göre: 15-29,5 puan alan çocuklar otistik değildir. 30-36,5 puan alan çocuklar klinik olarak hafif-orta otistik, 37-60 puan alanlar ağır otistiktir. ÇODÖ’ nun Türkçeye uyarlanması Sucuoğlu ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. Daha geniş örnekleme de geçerlik ve güvenirlik çalışması İncekaş (2009) tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmada Cronbach alfa katsayısı 0.95 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 30 olarak saptanmıştır. ÇODÖ’ nun otizmi olan ve olmayan zihinsel engelli grup arasında otistik belirtileri iyi derecede ayırt ettiği gösterilmiştir ($p<0,001$) (180).

2.3.1.4. Sosyal İletişim Ölçeği

SİÖ önceden adı Otizm Tarama Ölçeği (Autism Screening Questionnaire) olarak bilinen, Michael Rutter ve Catherine Lord tarafından YGB şüphesi olan bireylerin birincil bakım verenleri tarafından doldurulmak üzere geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Otizm tanısında önemli bir yer tutan, altın standart olarak kabul edilen ve uygulanması en az 2,5 saat süren Otizm Tanı Görüşmesi (Autism Diagnostic Interview- Revised, ADI-R) (a) için yardımcı

tarama ölçeği olarak geliştirilmiştir. ADI-R'den temel alınarak hazırlanan SİÖ birincil bakım verenler tarafından doldurulur ve 40 maddeden oluşur. SİÖ zekâ yaşı en az 2 yaş olmak şartı ile kronolojik yaşı 4 yaş ve üzerindeki tüm bireylere uygulanabilir. SİÖ'nin yaşamboyu (lifetime) ve şimdiki (current) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Yaşamboyu formu bireyin tüm gelişimsel öyküsü, şimdiki formu ise son 3 aylık dönemdeki davranışları göz önünde bulundurularak doldurulur. Karşılıklı sosyal etkileşim, dil-iletişim, sınırlı, yineleyici ve basmakalıp davranışlar ifade eden soruları içeren SİÖ maddeleri DSM-IV YGB ölçütlerini kapsar. Ölçeğin doldurulması yaklaşık 10 dakika, puanlaması da yaklaşık 5 dakika zaman alır. SİÖ'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması, 1999 yılında İngiltere'de Berument ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (181). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2012 yılında Avcil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (182). Her madde gelişimsel olarak uygun olmayan davranışların varlığı ya da yokluğunu yansıtan, 1 veya 0 puanlarının verildiği evet-hayır şeklinde yanıtlanır. Birinci madde, çocuğun kısa cümlecikler ya da cümlelerle konuşup konuşmadığı ile ilgilidir ve puanlanmaz. Toplam puan 0 ile 39 arasındadır. İlk 19 madde genel davranışları, son 20 madde 4 ve 5 yaşları arasındaki davranışları değerlendirir. YGB için kesme puanı ≥ 15 olarak önerilmiştir.

2.3.1.5. Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL)

Sorunlu Davranışlar Kontrol Listesi farklı yaş ve gruplardaki çocukların davranışlarını belirli gruplar halinde değerlendiren ve orijinal dili olan İngilizce'de 58 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sucuoğlu tarafından yapılmıştır (183). Türkçe formunda toplamda 46 madde bulunmakta ve her madde için dörtlü likert puanlama sistemi mevcuttur. Ölçeğin, aşırı hareketlilik (1-15. maddeler), atalet (16-33. maddeler), yinelenen davranışlar (34-39), zarar veren davranışlar (40-42. maddeler) ve diğer davranışlar (43-46. maddeler) olmak üzere toplamda beş alt boyutu bulunmaktadır.

2.3.1.6. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)-SDQ İngiliz psikiyatrist Robert Goodman tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir (184,185). Bazıları olumlu, bazıları olumsuz davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru içerir. Bu sorular hem uygun tanısal ölçütler, hem de faktör analizi sonuçlarına göre her biri beş alt başlıkta toplanmıştır; Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik, Davranış Sorunları, Duygusal Sorunlar, Akran Sorunları ve Sosyal Davranışlar. Her alt başlık kendi içinde değerlendirilip her biri için ayrı puan elde edildiği gibi, ilk dört

başlığın toplamı ile ‘Toplam Güçlük Puanı’ da hesaplanabilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Taner Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (186) .

2.3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Serum Düzeylerinin Tayini

Hem OSB hem de kontrol grubundaki çocuklardan 12 saatlik sonrası sabah 800-1000 arasında venöz kan örnekleri düz kuru tüplere alındı. Rutin biyokimyasal parametreler AMH, DHEA-S ölçümü Cobas e602 ve albümin ölçümü Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizörü ile İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. İnhibin B ölçümü ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı. İnhibin B ELISA kitinin çalışma aralığı 7.81-500 pg/ML ve duyarlılığı 4.69 pg/mL’dir.

2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve %25-75 persentiller, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Niteliksel olan veriler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi (X^2) ve Fisher's Exact testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolomogrof Smirnof testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediğinde bağımsız iki grup için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ise bağımsız iki grup için parametrik testlerden Student t Testi ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve BMI persentili parametreleri kovaryant olarak belirlendi. Olgu ve kontrol gruplarının serum log-Inhibin B, AMH ve log-DHEA-S düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışma örneklemini OSB tanılı 42 çocuk ve OSB tanısı olmayan sağlıklı 42 çocuk olmak üzere 84 olgudan oluşmaktaydı. Vaka grubu ve kontrol grubunun tamamının cinsiyeti erkekti. Vaka grubunun yaş ortalaması 8.22 ± 1.18 iken, kontrol grubu yaş ortalaması 8.53 ± 1.20 idi. Ortalama yaş açısından gruplar benzerdi ($p=0.229$). Vücut kitle indeksi, vaka grubunda ortalama 17.23 ± 3.78 , kontrol grubunda ise ortalama 18.33 ± 3.17 idi. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.158$). Vaka grubunda ortalama kardeş sayısı 2.21 ± 1.02 iken, kontrol grubunda ortalama kardeş sayısı 0.93 ± 0.745 idi. Vaka grubundaki kardeş sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). İki grup arasında kronik hastalık varlığı açısından anlamlı fark vardır ($p=0.038$). Vaka grubundan 11 olgunun, kontrol grubundan 3 olgunun herhangi bir kronik hastalığı vardı. Anne eğitim düzeyi ($p:<0.001$) ve baba eğitim düzeyi ($p:<0.001$) kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı derecede fark saptanmıştır. Gruplar arasında anne baba kronik hastalık öyküsü ve ruhsal hastalık öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup arasında ailenin gelir düzeyi açısından anlamlı farklılık olup ($p=0.001$), vaka grubunun %57.1'nin geliri asgari ücret altındadır. Akraba evliliği açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcut olup ($p=0.012$), kontrol grubunda hiç akraba evliliği yoktu. Prekonsepsiyonel folik asid kullanımı, kontrol grubunda daha düşük olmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İki grup arasında gebelikte düşük tehdidi ve psikososyal stres açısından anlamlı farklılık saptandı ($p:0.026$ ve $p:0.001$). Gebelikte sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık yokken, her iki grupta da gebelikte alkol-madde kullanımı yoktu. Gruplar arasında doğum komplikasyonu açısından ($p:0.005$) ve anormal doğum zamanı açısından ($p=0.024$) anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 1).

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Değişken	Vaka Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	<i>p değeri</i>
Yaş, yıl, ortalama (SS)	8.22±1.18	8.53±1.20	0.229
Yaş, ay, ortalama (SS)	102.45±14.41	98.69±14.18	
VKİ(kg m ²), ortalama±SS	17.23±3.78	18.33±3.17	0.158 ^a
Kardeş Sayısı	2.21±1.02	0.93±0.745	0.001
Kronik hastalık Varlığı (n)	%26.2 (11)	%7.1 (3)	0.038 ^b
Anne yaşı	37.10±5.85	37.69±5.85	0.643 ^a
Baba yaşı	40.95±6.73	41.43±5.42	0.722 ^a
Anne ortalama eğitim süresi	7.90±4.43	11.69±5.47	0.001 ^b
Baba ortalama eğitim süresi	9.73±4.19	12.71±4.00	0.001 ^b
Ebeveyn ortalama eğitim süresi	8.82±3.84	12.20±3.61	0.001 ^b
Annenin kronik hastalığı (%)	%33.3 (14)	%16.7 (7)	0.078 ^b
Babanın kronik hastalığı (%)	%14.3 (6)	%9.5 (4)	0.738 ^b
Annenin ruhsal hastalığı (n)	%19.0 (8)	%4.8 (2)	0.088 ^b
Ailenin medeni durumu-beraber	%97.6 (41)	%97.6 (41)	NS
Ailenin gelir düzeyi- asgari ücret altı (n)	%57.1 (24)	%2.4 (1)	0.001 ^b
Akraba evliliği	%14.3 (6)	0	0.012 ^b
Gebelik anne yaşı	28.97±6.20	29.09±5.56	0.926 ^a
Gebelik baba yaşı	32.61±7.34	32.66±5.11	0.973 ^a
Prekonsepsiyonel folik asid kullanımı	%81 (34)	%73.8 (31)	0.434
Gebelikte enfeksiyon	%7.1 (3)	%2.4 (1)	0.616 ^b
Gebelikte ilaç	%19 (8)	%4.8 (2)	0.088 ^b
Gebelikte düşük tehtidi	%23.8 (10)	%4.8 (2)	0.026 ^b
Gebelikte sigara	%14.3 (6)	%11.9 (5)	0.746 ^b
Gebelikte Alkol/Madde	%0	%0	NS
Gebelikte psikososyal stres	%45.2 (19)	%0	0.001 ^b
Anormal Doğum zamanı	%23.8 (10)	%2.4 (1)	0.024 ^b
Anormal doğum kilosu	%9.5 (4)	%14.3 (6)	0.500 ^b
Doğum komplikasyonu	%19.0 (8)	%0	0.005 ^b

Notlar: ^a Independent sample t-test. ^b χ^2 test. Bold data, $p < 0.05$.

Kısaltmalar: SS: Standard Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

3.2. Klinik Özellikler

OSB şiddeti DSM-5'nin şiddet belirteçlerine göre derecelendirildi. Vaka grubundaki 42 olgunun 3'ü hafif, yirmi ikisi orta ve on yedisi ağır olarak değerlendirildi. A-kümesi belirtilerinin şiddeti değerlendirildiğinde, on hasta hafif, on sekiz hasta orta ve on dört hasta ağır grupta yer almaktaydı. B-kümesi belirtileri için ise yedi vaka hafif, yirmi vaka orta ve on beş vaka ağır şiddette olarak değerlendirildi. Vakaların %85.7'sine zihinsel yetersizlik eşlik etmekteydi; ve bunların %42.9'u hafif düzeyde ZY, %35.7'si orta düzeyde ZY ve %7.1'i ağır düzeyde ZY'e sahipti. Vakaların %26.2'sinde regresyon ve %28.6'sında self-mutilasyon mevcuttur. (Tablo 2)

Tablo 2a: Vaka Grubunun Klinik Sosyodemografik Verileri- OSB Şiddet

OSB-T Şiddeti	Vaka Grubu (n=42)	OSB-A Şiddeti	Vaka Grubu (n=42)	OSB-B Şiddeti	Vaka Grubu (n=42)
• Hafif	3	• Hafif	10	• Hafif	7
• Orta	22	• Orta	18	• Orta	20
• Ağır	17	• Ağır	14	• Ağır	15

Tablo 2b: Vaka Grubunun Klinik Sosyodemografik Verileri- Diğerleri

MR	Vaka Grubu (n=42)		Vaka Grubu (n=42)
• Hafif	17(%42.9)	Regresyon	11(%26.2)
• Orta	16(%35.7)	Self-mutilasyon	12(%28.6)
• Ağır	3(%7.1)		

Sağ 2D/4D oranı vaka grubunda $0,95 \pm 0,046$ olup, kontrol grubunda $0,98 \pm 0,025$ 'idi ve iki grup arasında sağ 2D/4D oranı anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p < 0,001$), sol 2D/4D oranı vaka grubunda $0,96 \pm 0,043$, kontrol grubunda $0,96 \pm 0,025$ 'dir ve iki grup arasında sol 2D/4D oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p:0.212$ ve $p:0.532$). Kontrol grubuna göre vaka grubunda sol el tercihi daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.154$). (Tablo 3)

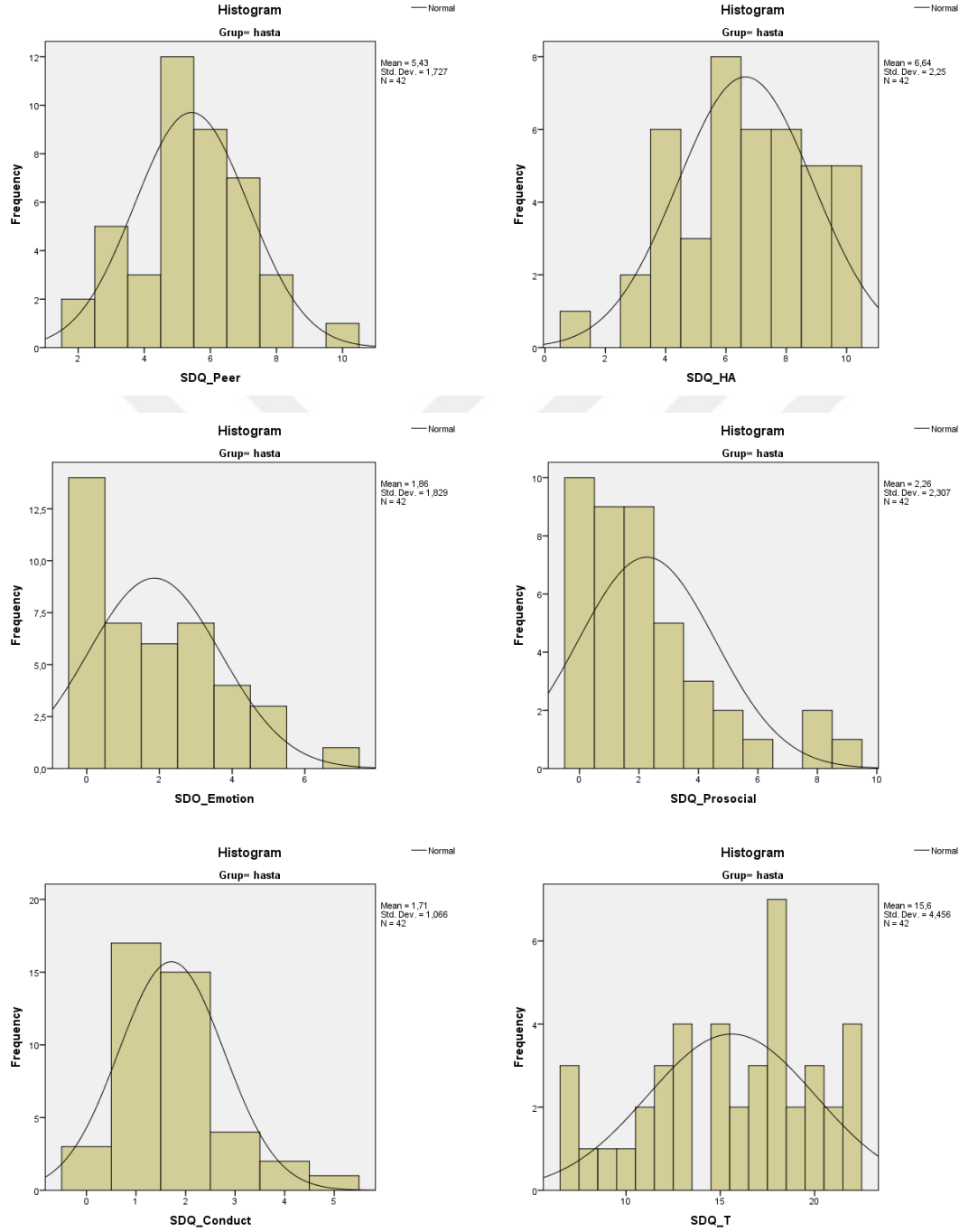
3.3. Çalışma Grubunun Ölçek Skorları

Tablo 5: Ölçek Puanları

Ölçekler	Min	Maks	Ortalama	SS
ÇODÖ_T	29,0	50,5	38,536	5,3709
SDKL_T	18,0	85,0	49,548	17,2658
SDKL_HA	2,0	35,0	16,619	8,8067
SDKL_ATALET	4,0	36,0	18,571	7,0057
SDKL_YD	,0	18,0	7,214	4,0154
SDKL_ZVD	,0	6,0	1,548	2,4114
SDKL_Diğer	2,0	10,0	5,833	1,8202
SİÖ_T	18	35	27,45	4,290
SİÖ_KSE	7	15	12,21	2,078
SİÖ İletişim	5	11	8,67	1,588
SİÖ_YBD	0	8	5,19	2,003
GGA_T	7	22	15,60	4,456
GGA_DuyusalSorunlar	0	7	1,86	1,829
GGA_DavranışSorunları	0	5	1,71	1,066
GGA_Hiperaktivite	1	10	6,64	2,250
GGA_Akrasorunları	2	10	5,43	1,727
GGA_SosyalDavranışlar	0	9	2,26	2,307
GGA_Impact	2	9	5,83	1,681
Kısaltmalar: ÇODÖ: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği, SDKL_T: Sorun Davranış Kontrol Listesi-Toplam Puan, SDKL_HA: Hiperaktivite, SDKL_YD: Yineleyen Davranış, SDKL_ZVD: Zarar Veren Davranışlar, SİÖ_T: Sosyal İletişim Ölçeği-Toplam Puan, SİÖ_KSE: Karşılıklı Sosyal Etkileşim, SİÖ_YBD: Yineleyici ve Basmakalıp Davranışlar GGA_T: Güçler Güçlükler Anketi-Toplam Puan				

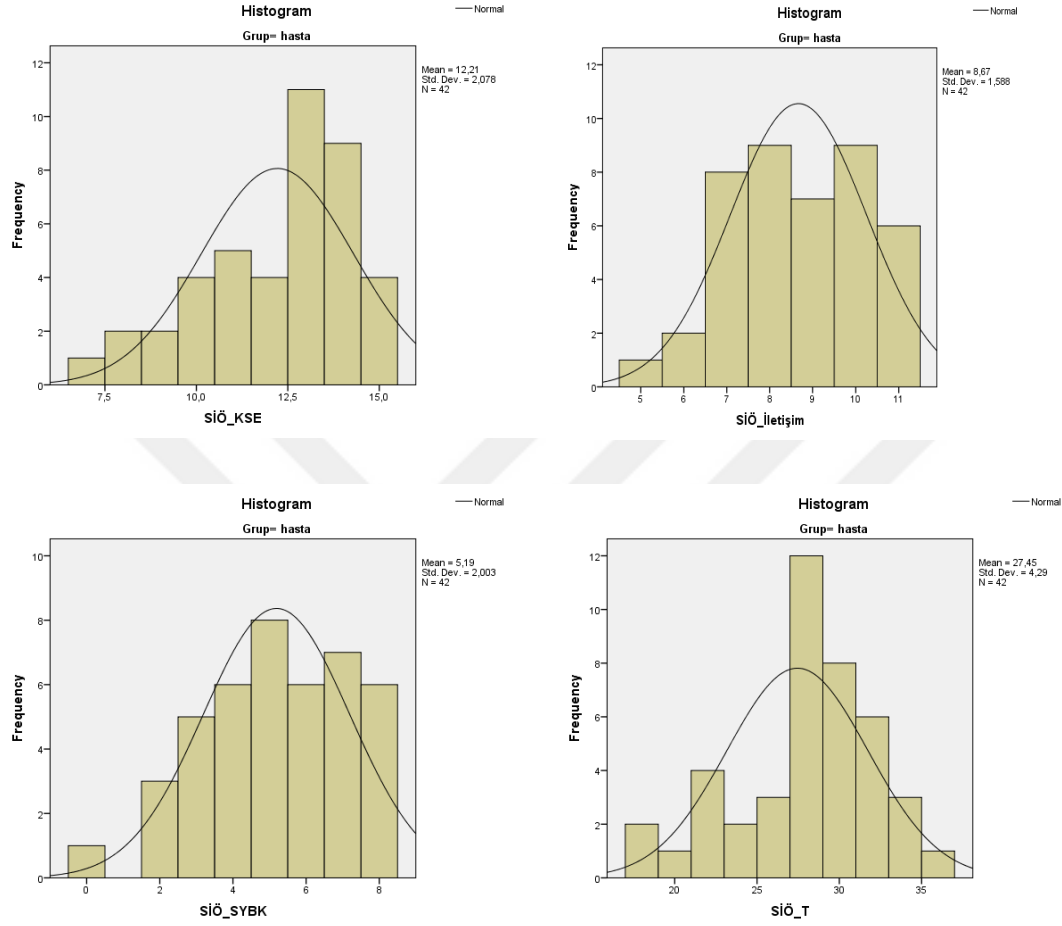
Vaka grubunda uygulanan ölçeklerin toplam puanları ve alt ölçeklerin puanları Tablo 5’de belirtilmiştir.

OSB tanılı olguların ölçek SDQ total skoru ve alt ölçek skorlarının dağılımları aşağıdaki figür 1’de gösterilmiştir.



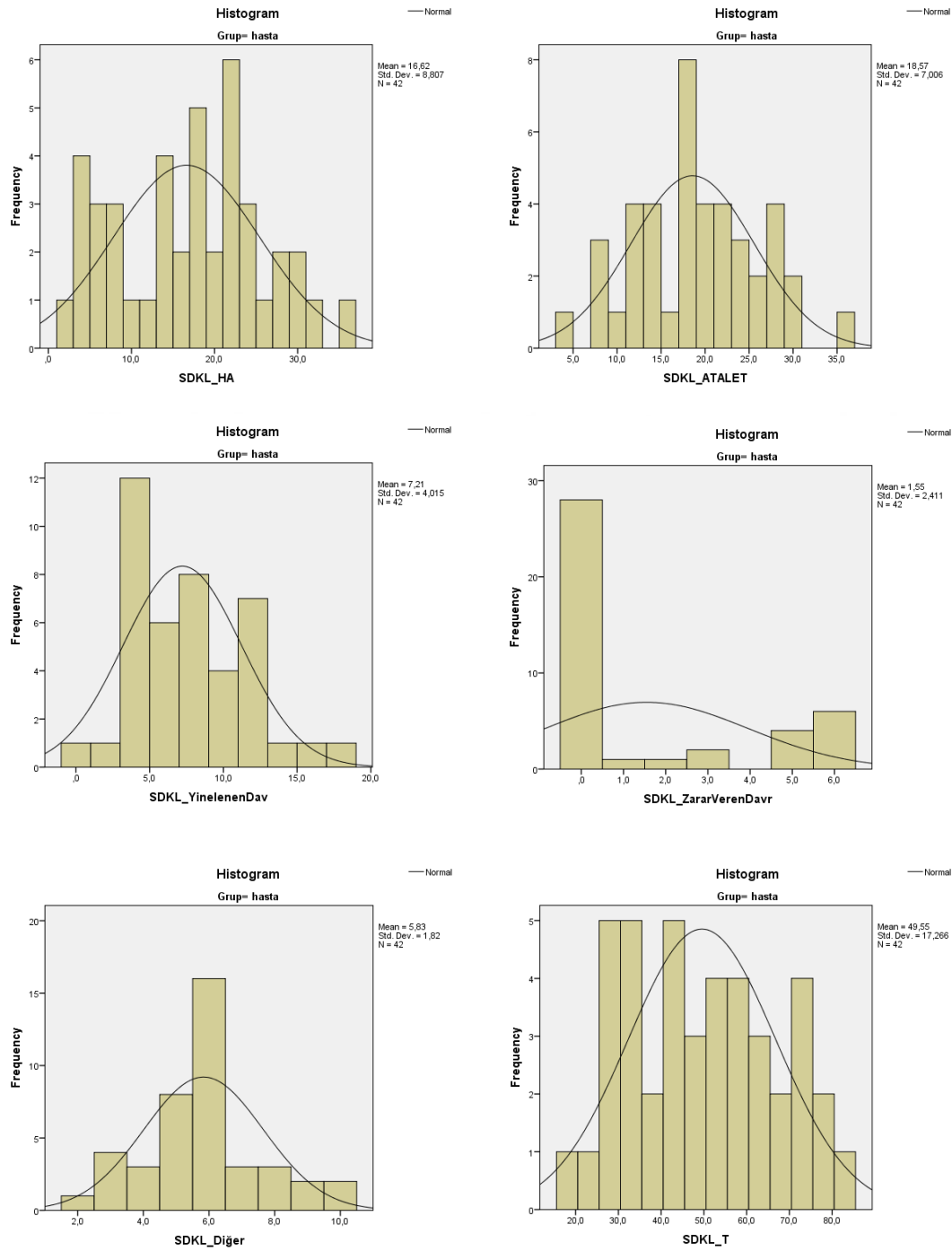
Figür 1: Vaka grubunun SDQ skorlarının dağılımı

OSB tanılı olguların ölçek SİÖ total skoru ve alt ölçek skorlarının dağılımları aşağıdaki figür 2’de gösterilmiştir.



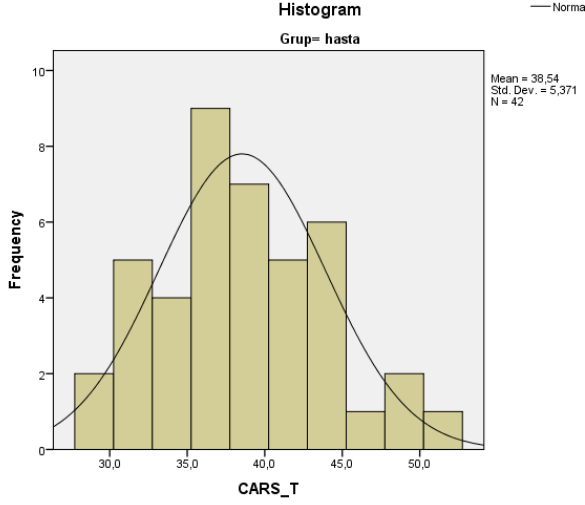
Figür 2: Vaka grubunun SİÖ skorlarının dağılımı

OSB tanılı olguların ölçek SDKL total skoru ve alt ölçek skorlarının dağılımları aşağıdaki figür 3’de gösterilmiştir.



Figür 3: Vaka grubunun SDKL skorlarının dağılımı

OSB tanılı olguların ölçek CARS total skorunun dağılımı aşağıdaki figür 4’de gösterilmiştir.



Figür 4: CARS-T Ölçek Puanının Histogramı

3.4. Çalışma Grubunda Ölçek Skorları İle İnhibin B, AMH, DHEA-S ve Klinik Özelliklerin Korelasyonu

İnhibin B değeri ile OSB, OSB-A kümesi ve OSB-B kümesi şiddetleri ile korelasyonuna bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.413$, $p=0.419$, $p=0.500$). İnhibin B değeri ile MR düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($p=0.665$). İnhibin B ile ölçek puanları arasındaki korelasyona bakılınca, hiçbir ölçek ile İnhibin B düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 6: İnhibin-B ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SiÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
İnhibin-B – OSB-şiddet	-0.130	0.413 ^a
İnhibin-B – OSB_A-şiddet	-0.128	0.419 ^a
İnhibin-B – OSB_B-şiddet	-0.107	0.500 ^a
İnhibin-B – MR-şiddet	0.075	0.665 ^a
İnhibin-B– ÇODÖ_T	-0.089	0.575a
İnhibin-B – SDKL_T	-0,032	0.842a
İnhibin-B – SiÖ_T	-0.139	0.379a
İnhibin-B – GGA_T	0.041	0.796 a

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi. Kısaltmalar: OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu MR: Mental Retardasyon ÇODÖ: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi SiÖ: Sosyal İletişim Ölçeği GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

İnhibin B ile sosyal iletişim ölçek puanları (SİÖ_T, SİÖ_KSE, SİÖ_İletişim ve SİÖ_YBD) arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmadı. (Tablo 7)

Tablo 7: İnhibin-B ile SİÖ_T, SİÖ_KSE, SİÖ_İletişim ve SİÖ_SYBK Şiddetleri arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
İnhibin-B – SİÖ_T	-0.139	0.379 ^a
İnhibin-B – SİÖ_KSE	-0.044	0.782 ^a
İnhibin-B – SİÖ_İletişim	-0.100	0.530 ^a
İnhibin-B – SİÖ_YBD	-0.071	0.655 ^a

Notes: ^a Spearman's Kısıltmalar: SİÖ_T: Sosyal İletişim Ölçeği Toplam Puan SİÖ_KSE: Sosyal İletişim Ölçeği Karşılıklı Sosyal Etkileşim SİÖ_YBD: Sosyal İletişim Ölçeği Yineleyici ve Basmakalıp Davranış

AMH düzeyi ile OSB, OSB-A kümesi ve OSB-B kümesi şiddetleri ile korelasyonuna bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı (sırasıyla p=0.376, p=0.686, p=0.307). AMH değeri ile MR düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (p=0.944). AMH değerleri ile ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, CARS-T puanı ile AMH arasında anlamlı bir korelasyon (**p=0.05**) olduğu görülürken, AMH ile diğer ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. (Tablo 8)

Tablo 8: AMH ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SİÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
AMH – OSB-şiddet	0.140	0.376 ^a
AMH – OSB_A-şiddet	0.064	0.686 ^a
AMH – OSB_B-şiddet	0.161	0.307 ^a
AMH – MR-şiddet	-0.012	0.944 ^a
AMH – ÇODÖ_T	0.281	0.050^b
AMH – SDKL_T	0,114	0.474 ^b
AMH – SİÖ_T	0.187	0.235 ^b
AMH – GGA_T	0.174	0.271 ^b

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi ^b Pearson korelasyon analizi

Kısıltmalar: OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu MR: Mental Retardasyon ÇODÖ: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi SİÖ: Sosyal İletişim Ölçeği GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

DHEA-S düzeyi ile OSB, OSB-A kümesi ve OSB-B kümesi şiddetleri ile korelasyonuna bakıldığı zaman, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.473$, $p=0.837$, $p=0.803$). DHEA-S değeri ile MR düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($p=0.834$). DHEA-S değerleri ile ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, ölçek puanları ile DHEA-S düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 9)

Tablo 9: DHEA-S ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri ve ÇODÖ_T, SDKL_T, SİÖ_T ve GGA_T arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
DHEA-S – OSB-şiddet	0.114	0.473 ^a
DHEA-S – OSB_A-şiddet	0.033	0.837 ^a
DHEA-S – OSB_B-şiddet	0.040	0.803 ^a
DHEA-S – MR-şiddet	-0.036	0.834 ^a
DHEA-S – ÇODÖ_T	0.228	0.100 ^b
DHEA-S – SDKL_T	-0,015	0.925 ^b
DHEA-S – SİÖ_T	0.128	0.421 ^b
DHEA-S – GGA_T	-0.049	0.757 ^b

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi ^b Pearson korelasyon analizi **Kısaltmalar:** OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu MR: Mental Retardasyon ÇODÖ: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi SİÖ: Sosyal İletişim Ölçeği GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

DHEA-S seviyeleri ile agresyon ve hiperaktivite düzeyini gösteren SDKL_HA, SDKL_ZVD, SDQ_T, SDQ_Conduct ve SDQ_HA alt ölçek puanları arasında da her hangi bir korelasyon saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10: Vaka Grubunda DHEA-S ile SDKL_HA, SDKL_ZVD, SDQ_T, GGA_Conduct ve GGA_HA arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
DHEA-S – SDKL_HA	-0.126	0.428 ^a
DHEA-S – SDKL_ZVD	0.094	0.553 ^a
DHEA-S – GGA_T	-0,092	0.562 ^a
DHEA-S – GGA_Conduct	-0,176	0.265 ^a
DHEA-S – GGA_HA	-0.077	0.628 ^a

Notlar: ^a Spearman korelasyon analizi **Kısaltmalar:** DHEA-S: Dihidroepiandesterone, SDKL_ZVD: Sorun Davranış Kontrol Listesi-Zarar Veren Davranışlar, GGA_T: Güçler Güçlükler Anketi

Vaka grubu içerisinde, DEHB ek tanısı olan ve olmayan iki alt grup arasında DHEA-S seviyelerini kıyaslandığı zaman, DHEB tanısı olan alt grupta DHEA-S seviyeleri daha düşük bulunmuştur (52.74 ± 42.77 ve 80.73 ± 70.44) ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.265$). (Tablo 11)

Tablo 11: Vaka Grubunda DEHB varlığı ile DHEA-S korelasyonu

Vaka Grubu(n:42)	DEHB (+) (n: 27)	DEHB (-) (n:15)	z	p
DHEA-S	52.74 ± 42.77	80.73 ± 70.44	-1.116	0.265

3.5. 2D/4D Parmak Oranları ile Ölçek Skorları ve Klinik Özelliklerin Korelasyonu

Sağ-sol 2D/4D oranları ile OSB, OSB-A kümesi ve OSB-B kümesi şiddetleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, sol 2D/4D oranı ile OSB şiddeti arasında korelasyon ($p=0.035$) ve sağ 2D/4D oranı ile OSB-B şiddeti arasında korelasyon ($p=0.005$) olduğu saptanmıştır. Sağ-sol 2D/4D oranları ile MR düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır.(Tablo 12)

Tablo 12: Parmak Oranları ile OSB, OSB_A, OSB_B ve MR Şiddetleri arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
Sağ2D/4D – OSB-şiddet	-0.233	0.138 ^a
Sağ2D/4D – OSB_A-şiddet	-0.071	0.655 ^a
Sağ2D/4D – OSB_B-şiddet	-0.426	0.005^a
Sol2D/4D – OSB-şiddet	-0.326	0.035^a
Sol2D/4D – OSB_A-şiddet	-0.195	0.216 ^a
Sol2D/4D – OSB_B-şiddet	-0.240	0.126 ^a
Sağ2D/4D – MR-şiddet	-0.008	0.962 ^a
Sol2D/4D – MR-şiddet	-0.259	0.127 ^a
Notlar: ^a Spearman's .		

Sağ-sol 2D/4D oranları ile CARS_T, SDKL_T, SiÖ_T ve SDQ_T arasındaki korelasyon analizinde, değerler her hangi anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. (Tablo 13)

Tablo 13: Parmak Oranları ile CARS_T, SDKL_T, SİÖ_T ve SDQ_T arası korelasyon analizi

	Correlation coefficient	p-value
Sağ2D/4D – ÇODÖ_T	-0.210	0.181 ^a
Sol2D/4D – ÇODÖ_T	-0.295	0.058^a
Sağ2D/4D – SDKL_T	-0,204	0.194 ^a
Sol2D/4D – SDKL_T	-0,015	0.926 ^a
Sağ2D/4D – SİÖ_T	-0.165	0.296 ^a
Sol2D/4D – SİÖ_T	0.056	0.725 ^a
Sağ2D/4D – GGA_T	-0.174	0.271 ^a
Sol2D/4D – GGA_T	-0.012	0.940 ^a

Notlar: ^a Pearson korelasyon analizi

Kısaltmalar: ÇODÖ: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi SİÖ: Sosyal İletişim Ölçeği GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

3.6. Ek Tanılar Yüzdeleri

KSADS tanıları açısından vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman, vaka grubunun %64.3'nde (n = 27) DEHB tanısı varken kontrol grubunda DEHB tanısı hiç yoktur. İki grup arasında DEHB varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001). Kontrol grubunun %11.9'nda (5) sosyal fobi tanısı varken, vaka grubunda hiç yoktur, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.055). Diğer tanılar açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman, gruplar birbirlerine benzerdi. (Tablo 14)

Tablo 14: Vaka grubunda ve control grubunda KSADS Tanılarının Karşılaştırılması

	Vaka Grubu (n:42)	Kontrol Grubu (n:42)	p
Depresyon	0	0	
Bipolar bozukluk	2(%4.8)	0	0.494 ^a
Psikoz	0	0	
Panic Bozukluk	0	0	
Seperasyon Anksiyetesi	3(%7.1)	3(%7.1)	NS
Sosyal Fobi	0	5(%11.9)	0.055^a
Özgül Fobi	12(%28.6)	10(%23.8)	0.620 ^b
Yaygın Anksiyete Bzk	0	3(%7.1)	0.241 ^a
OKB	0	1(%2.4)	NS
Enuresis	3(%7.1)	4(%9.5)	NS
Enkopresis	1 (%2.4)	0	NS
Anoreksiya	0	0	NS
Bulimia	0	0	NS
DEHB	27(%64.3)	0	0.001^a
KOKGB	2 (%4.8)	0	0.494
Davranım Bozukluğu	0	0	
TSSB	0	0	
Tik Bozukluğu	2 (%4.8)	0	0.494
Notlar: ^a : Ki Kare test ^b : Pearson Ki Kare Kısaltmalar: OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu			

4. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, OSB tanılı olguların İnhibin B, AMH, DHEA-S düzeyleri ve 2D/4D parmak oranları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış. Ayrıca bu parametrelerin OSB tanılı olgularda bozukluğun şiddeti, hiperaktivite ve agresyon gibi klinik belirtilerle ilişkisi boyutsal anlamda değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda önemli çıkarımlar elde edilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında serum İnhibin B ve DHEA-S düzeyleri anlamlı düzeyde farklı saptandı. AMH seviyeleri ile OSB şiddeti arasında ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada OSB tanısı almış çocuklarda İnhibin B düzeyleri, normal popülasyona göre daha yüksek saptandı. Literatürde OSB ile İnhibin B arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olan, Özel Öğrenme Güçlüğü'nde erkek yanlılığını araştıran bir çalışmada, İnhibin B düzeyleri, ÖÖB tanısı almış erkek çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (187). Diğer yandan, 2012 yılında Pankhurst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OSB tanılı 82 çocuk ile normal 16 çocuk arasında İnhibin B düzeyleri kıyaslanmış ve farklılık saptanmamıştır ve bu çalışmada OSB tanısı olan çocuklarda İnhibin B düzeyleri ile sosyal etkileşim ve iletişim becerileri arasında pozitif bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (155). Yakın zamanda Fateheya M. Metwally ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, Bisfenol A maruziyeti ile gonadotropik hormon seviyeleri kıyaslanmıştır (188). Bu çalışmada, inhibin B seviyeleri OSB tanısı alan 3-11 yaş çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak, 2015 yılında Xiaoqin Liu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, normal erişkin erkeklerde Bisfenol A'nın gonadotropik hormonlara etkisi bakılmıştır ve bu çalışmada İnhibin B düzeyleri daha düşük çıkmıştır (189). Bispenol A, hem anti-androjenik etkisi hem östrojenik etkisi ile endokrin sistem üzerinde bozucu etkisi sonucu İnhibin B düzeylerini düşürmüştür (190). Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığı zaman, İnhibin B düzeylerinin daha düşük olması, Bisfenol A etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Anti-androjenik etki ile İnhibin B düzeylerinin düşmesi, OSB tanılı kişilerde artmış androjenik etki ile İnhibin B düzeylerinin artmış olabileceğini ve OSB erkek yanlılığına katkıda bulunuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, İnhibin B düzeyi ile OSB semptomları ve şiddeti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamızın aksine, Pankhurst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İnhibin B düzeyi ile sosyal etkileşim ve iletişim becerileri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (155). ???

Yetişkin cinsiyet yanlılığındaki başlıca hormon olan testosteron erkek gelişimi sırasında yalnızca epizodik olarak üretilir, üçüncü trimester erkek fetüsleri ve ergenlik öncesi erkek çocuklarda yalnızca eser düzeyde testosteron bulunur (191). Erkeklerde ortalama olarak kadınlardan daha fazla Purkinje hücrelerine sahip olan serebellum boyutunda bir erkek yanlılığı vardır. Serebellum ise, ilginç bir şekilde, OSB'den etkilenen kilit beyin bölgelerinden biridir. Serebellum gelişimindeki kritik dönemler bu eser düzeyde testosteron salgılanan zamanda ortaya çıkar. Bu dönem aynı zamanda olgunlaşmamış testislerin AMH salgıladığı dönemdir. Bu ise serebellumdaki erkek yanlılığının testosteron dışında farklı bir mekanizmayla (AMH başta olmak üzere) oluştuğunun göstergelerinden biridir (192). Önceki çalışmalarda OSB'li kişilerde normal popülasyona göre serebellumda Purkinje hücre sayısının genellikle düşük olduğu gösterilmiştir (193–195). Farelerde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde Purkinje hücre sayısında azalma ile otistik davranışların ortaya çıktığı bildirilmiştir (196,197). Bir teori olarak eğer Purkinje hücre sayısındaki erkek yanlılığı AMH nedenli ise, bahsedilen çalışmalara göre OSB'li kişilerde daha düşük seviyede AMH saptanması beklenebilirdi. Buradan yola çıkarak OSB için AMH koruyucu etki olabilir mi? sorusunu sormamız şaşırtıcı olmayacaktır. Ancak literatürde AMH ile OSB ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan Pankhurst ve arkadaşları, OSB tanılı 82 erkek çocuk ile normal 16 erkek çocuk AMH ve İnhibin B düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. OSB tanısı olan çocuklarda ise İnhibin B düzeyleri hem sosyal etkileşim hem de iletişim ve dil alanındaki semptomların sayısı (ortalama şiddeti ile değil) ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterirken, AMH ile semptomların ilişkisi anlamlı olmamakla birlikte negatif bir korelasyon eğilimi göstermiştir. Hafif ve şiddetli gruplar ayrı ayrı analiz edildiğinde ise semptomlar ile AMH arasında negatif korelasyon saptanmıştır (155). Yani AMH seviyesi daha düşük olan çocuklarda daha fazla sayıda semptom görülmüştür. Bu çalışma yukarıda bahsetmiş olduğumuz “Purkinje hücresi-AMH-OSB” ilişkisi ile ilgili teoriyi nispeten destekler niteliktedir. Pankhurst'un çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da OSB'li çocuklar ile kontrol grupları arasında AMH düzeyleri açısından farklılık yoktu. Buna karşılık OSB şiddeti ile AMH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. **Mevcut durumun birkaç nedeni olabilir. Birincisi, OSB'li grupta anormal doğum zamanı ve doğum komplikasyonlarının daha fazla olması bu grupta, yüksek AMH'a rağmen, düşük serebellar Purkinje sayısı veya işlevsel bozukluğa sebep olarak daha şiddetli gözlenmesinin bir nedeni olabilir.** Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AMH seviyesi ile çizimlerin karmaşıklığına dayanan bir olgunluk indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada AMH seviyesi ile olgunluk endeksi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Diğer bir deyişle AMH seviyesi yüksek olan çocuklar daha

düşük çizim puanları göstermiştir (198). Her ne kadar bu bulgu direk OSB ile ilişkili olmasa da özellikle taklit, nesne kullanımı, sözel olmayan iletişim gibi ÇODÖ skorları ile benzerlik göstermesi açısından önemlidir. Bu da çalışmamızdaki AMH seviyesi ile OSB şiddeti arasındaki pozitif korelasyonun bir diğer açıklaması olabilir. Diğer yandan özellikle gelişim sırasında, serebellumu OSB'ye bağlayan genetik ve moleküler mekanizmaların tam olarak bilinmediği aşikardır. İkincisi; OSB'luğunu gelişimsel hipokampal disfonksiyon sendromuna bağlayan bir çalışmada; otizm, duyuşal uyarıların, hafızanın ve motivasyonel durumların esnek çok boyutlu ilişkisi için gerekli olan merkezi bir bilişsel işlemcinin başarısızlığının sonucu; katı, kuralcı, ezberci davranış, düşünce ve dil ve anormal duyuş modülasyonu olduğunu öne sürmektedir (199). Disfonksiyonun yanında, birçok çalışma da, OSB'deki hipokampal yapıların genişlemesini, OSB semptomolojisinin bir öncüsü veya sonucu olarak değerlendirmektedir (200,201). AMH'ın aşağı akış sinyalinin aktive eden bir tip II transmembran serin/treonin kinaz reseptörü (Amhr2) hipokampus de dahil olmak üzere beynin bir çok bölgesinde tanımlanmıştır (144). Amh'nin hipokampal işlevleri düzenlemede doğrudan etkilerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (202). Bizim çalışmamızda, AMH düzeylerinde sağlıklı çocuklara göre farklılık olmamasına rağmen, AMH ve OSB şiddeti arasında korelasyon olmasını, hipokampusde yer alan Amhr2 reseptör duyarlılığında farklılık nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar OSB şiddeti ile ilişkili bilinen-bilinmeyen çok sayıda faktör olsa da, **bulgumuz OSB'de erkek yanlılığının AMH nedenli dolaylı bir göstergesi olabileceğini destekler** ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması için yol gösterici olması açısından önemlidir.

Daha önce açıklandığı üzere OSB'de erkek yanlılığını tanımlayan teorilerden “aşırı erkek beyni” teorisi, fetal androjen teorisi ile birlikte erkek steroid hormonlarının (baskın olarak testosteron) doğum öncesi maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (92). Testesteronun beynin erken gelişim evrelerinde önemli bir rol oynuyor olması bu teorileri destekler (203). Ancak sadece testesterona bakmak OSB'de cinsiyet farklılığını açıklamak için yetersizdir. Amniyotik sıvı üzerinde yapılan çalışmalarda, OSB tanısı alan çocuklarda androjen düzeylerinin artması anlamında değişen hormonal profil bulunmuştur (98,175). Aktif androjenlerin ana sentezi, pregnenolondan DHEA ve ardından androstenediole dönüşen “klasik yol” olarak bilinir. DHEA adrenal kortekste kolayca sülfatlanır (DHEA-S) ve erkek çocukların erken çocukluk döneminde, gonadların gelişmediği dönemde, adrenal ve cilt gibi dokular bu aktif androjenlerin üretimi için stok görevi görür (204).

OSB etyolojisinde androjenlerin rolü üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda artarak devam etmektedir. Bununla birlikte OSB’de başta DHEA-S olmak üzere androjen düzeylerindeki farklılıklar ve çelişkili sonuçlar dikkat çekicidir (165,204–207). Öyle ki kontrollere göre OSB’li erkeklerde DHEA-S seviyelerinde farklılık saptanmadığını bildiren veya DHEA-S ile OSB arasında ilişki saptanmayan çalışmalar (206,207) bir yanda yer alırken, OSB’li erkeklerde kontrollere göre daha yüksek DHEA-S ve androjen seviyelerini gösteren çalışmalar (205,208) ile DHEA ve androstenedion gibi androjen fazlalığının OSB şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (209) bir yanda, OSB’li kişilerde DHEA-S seviyelerinin düşük olduğunu saptayan çalışmalar (165,204) ise diğer yanda yer alır. Çalışmamızda ise OSB’li erkek çocuklarda kontrollere göre DHEA-S seviyeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak başta DHEA-S olmak üzere androjen seviyelerindeki bu farklılıklara ne sebep olabilir? **Öncelikle çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar sonuçlardaki heterojenliğin bir nedeni olabilir.** Örneğin Majewska ve arkadaşları (205) prepubertal OSB’li çocuklarda, Gasser ve arkadaşları (208) puberte dönemindeki OSB’li çocuklarda, Ruta ve arkadaşları (206) ise yetişkin OSB’li hastalarda androjen seviyelerine bakmışlardır. Otistik yetişkinlerde azalmış DHEA-S seviyesi muhtemelen önceki aşırı salgılanmayı takiben adrenal tükenme nedeni olabilir. Çocuklardaki farklı sonuçlar ise daha fazla açıklama gerektirir. Bir çalışmada OSB’li çocuklarda androjen öncüsü olan kolesterol metabolizmasında %20 oranında anormallik saptanmıştır (210). Dolayısıyla çocuklardaki bu farklılık teorik olarak incelenen popülasyonların, kolesterol metabolizmasında olduğu gibi, genetik heterojenliğinden kaynaklanıyor olabilir. OSB’li çocuklar arasındaki DHEA-S seviyelerindeki farklılığın bir diğer nedeni beslenme farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim hayvansal protein tüketimi, DHEA-S üretim bölgesi olan adrenal zona retikularis (ZR) gelişiminde rol oynayan IGF-1 ile ilişkilendirilmiştir. Varsayımsal olarak daha yüksek IGF-1 titrelerinin daha kalın bir zona retikularise ve sonuçta daha yüksek DHEAS üretimini teşvik edebilir (211). Diğer yandan çalışmalardaki örneklem sayıları nispeten yetersizdir. Bu da çalışmalar arasındaki farklılıkları açıklayan bir başka neden olabilir. Çalışmamızdaki popülasyonun OSB’li ve kontrol gruplarında benzer yaş gruplarına sahip prepubertal çocuklardan oluşması yaş ile ilişkili karıştırıcı faktörün dışlanmasını sağladı. Çalışmamıza benzer yaş grupları ile yapılan çalışmalardan Majewska ve arkadaşları 7-9 yaş arası 20 OSB’li ve 17 kontrol erkek çocuğun tükürüğünde steroid seviyelerini karşılaştırdı. C21 steroidleri (pregnenolon, 20-alfa dihidropregnenolon, allopregnanolon v.b.) ve DHEA, DHEA-S ve androstenediolü de içeren C19 steroidleri OSB’li grupta belirgin yüksek saptandı. Aynı çalışmada OSB şiddeti ile ilişkili korelasyon analiz sonuçları belirsizdi. Örneğin,

allopregnanolon ve izopregnanolon seviyeleri ÇODÖ ile pozitif korelasyon gösterirken, DHEA, DHEA-S ve epiandrosteron seviyeleri negatif korelasyon gösterdi. Ek olarak 3-4 yaş arası erkeklerde, birçok steroidin daha yüksek seviyeleri de otizm şiddeti ile çoğunlukla olumsuz bir ilişki içindeydi (205). Yani çelişkili olarak OSB'li erkek çocuklarda (hem 3-4 yaş hem de 7-8 yaş) kontrollere kıyasla DHEA, DHEA-S gibi steroidler yüksek saptanmış ancak OSB şiddeti ile negatif korelasyon göstermişlerdir. Tordjman ve arkadaşları ise 39 OSB'li (31 prepubertal, 8 postpubertal) ve 21 kontrol (10 prepubertal, 11 postpubertal) erkek çocukların androjen seviyelerini karşılaştırdı. Ortalama DHEA-S seviyeleri prepubertal OSB'li ($n = 30$) çocuklarda kontrollere ($n = 10$) kıyasla daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 249 ± 331 ng/ml ve 160 ± 166 ng/ml, $p = 0.18$) ve OSB şiddeti ile DHEA-S arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (207). Prepubertal OSB'li çocuklarda nedenden bağımsız olarak aşırı steroide maruz kalma erken adrenarşa işaret eder ve bu da erken pubertenin habercisi olabilir. Genel olarak OSB'li çocuklarda daha yüksek DHEA-S saptanan bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda OSB'li prepubertal erkek çocuklarda kontrollere göre DHEA-S seviyeleri anlamlı olarak daha düşük idi. Ayrıca korelasyon analizinde OSB şiddeti veya agresyonla ile DHEA-S seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Yakın zamanda OSB'li erkeklerde 82 steroidogenez biyobelirtecinin ayrıntılı analizi üzerinde yapılan bir çalışma bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada prepubertal OSB'li çocuklarda kontrollere kıyasla DHEA-S dahil daha düşük C19 steroidleri saptandı. Aynı çalışmanın korelasyon analizinde ise ilginç bir şekilde DHEA, DHEAS ve androstenedion ile hem sosyal beceri eksiklikleri hem de OSB'de sınırlı ilgi alanı arasında bir ilişki olduğu saptandı (204). Sonuçlarımıza göre OSB'li çocuklarda daha düşük seviyede DHEA-S saptanmış olması farklı açıklamalar yapmayı gerektirir. Birincisi DHEA'nın DHEA-S'ye dönüşümünün enflamasyon tarafından engellendiği gösterilmiştir (212). Güçlü enflamasyon ve oksidatif stres ile OSB ilişkili bulunmuş ve OSB'li hastaların oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu bildirilmiştir (213,214). Dolayısıyla OSB'li hastaların daha fazla enflamasyona sahip olduğu varsayılırsa bu grubun daha düşük DHEA-S seviyelerine sahip olması şaşırtıcı olmayacaktır. İkincisi DHEA-S dahil olmak üzere birçok düşük endojen steroid düzeylerinin romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (215,216). Otoimmün hastalıkların da OSB'li hastalarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu gerçeği, daha düşük DHEA-S seviyelerini açıklayabilir (217,218). Üçüncüsü, DHEA-S'in apoptoza karşı koruyarak nörojenezi ve nöral sağkalımı destekleyerek nöroprotektif etkiyle hafıza üzerindeki olumlu etkisi bildirilmiştir (219). Yakın zamanda yapılan ve OSB'li bireylerde işleyen hafıza ile ilgili 29 makalenin

incelendiği bir meta-analizde, OSB'li bireylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ciddi anlamda hafıza bozukluğu gösterdikleri belirtilmiştir (220). Çalışmalar arasındaki heterojenlik bir yana otizmde anormal steroid metabolizmasından sorumlu spesifik çevresel, iyatrojenik, genetik ve epigenetik faktörler henüz aydınlatılmamıştır.

Daha öncede bahsedildiği üzere OSB’de “aşırı erkek beyni” teorisi fetal testesteron ile ilişkilendirilmiştir (92). Fetal testesteron nörogelişimle ilişkilidir ve yüksek düzeyler hipermaskülinizasyondan sorumludur (221). Spesifik olarak 2. parmağa (2D) göre 4. parmağın (4D) uzamasını uyarır, öyle ki 2D:4D oranı fetal testesteron konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Yani daha küçük bir 2D:4D oranı daha fazla erkek tipik özelliklere karşılık gelir. Birçok çalışmada 2D:4D oranı fetal testesteronu gösteren bir belirteç olarak kullanılmıştır (221,222). OSB ve 2D:4D ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. 2D:4D oranı ve OSB tanısı arasında ters ilişki olduğunun saptandığı çalışmalar, fetal testesteronun OSB’ye yatkınlıkta önemli rol oynadığını vurgulayarak “aşırı erkek beyni” teorisini destekler (222–225). Az sayıda çalışma 2D:4D oranı ile OSB tanısı arasında pozitif bir ilişki bildirmiştir. Bu çalışmalardan Bejerot ve arkadaşları OSB'li bireylerde saptanan cinsiyet tutarsızlığına çevresel faktörlerin (özellikle üreme sistemine etki eden kimyasal maddeler) neden olabileceğini varsaymışlardır (226). Diğer yandan OSB ile 2D:4D arasında bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da yapılmıştır (227). Dahası bir ilişki saptanan çalışmalar arasında bile bazı tutarsızlıklar ve sınırlamalar vardır. Örneğin OSB ile 2D:4D arasında ters ilişkiler bildiren yedi çalışmadan; ikisi hem sağ hem de sol el ile (223,228), üçü sadece sağ el ile (224,225,229) ilişki bildirirken, iki çalışma ise her iki el 2D:4D ortalamasını değerlendirdi ancak her bir el için ayrı sonuçlar sunmadı (230,231). OSB ile 2D:4D arasında pozitif ilişki saptanan çalışmada ise her iki el için de benzer sonuçlar saptandı (226). Çalışmamızda sağ el 2D:4D oranı olgu grubunda sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($0,95 \pm 0,046$ ve kontrol $0,98 \pm 0,025$, $p < 0,001$), ancak sol el parmak oranı için anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların birçok nedeni vardır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda incelenen popülasyonlar arasındaki yaş farklılıkları, etnik farklılıklar ve metodolojik farklılıklar sonuçlardaki tutarsızlıkların başta gelen nedenlerinden bazılarıdır. Moleküler düzeyde, androjenlerin etkisine AR(Androjen Reseptör) aktivasyonu aracılık eder. AR bir steroid hormon reseptörüdür ve erkek cinsel farklılaşması ve normal üreme işlevlerinin sürdürülmesi için gereklidir (232). AR geni Xq11-12 kromozomu üzerinde bulunur ve işlevsel olarak iki polimorfik mikro-uydu, CAG tekrarları tarafından kodlanan bir poliglutamin yolu ve (GGT)3GGG(GGT)2 tarafından kodlanan bir poliglisin yolu (GGN) içeren değişken bir NH2-

terminal alanına sahiptir (233) . Bazı çalışmalar, daha uzun CAG tekrar uzunluklarına sahip alellerin azalmış AR aktivitesi ile sonuçlanabileceğini ve bunun da biyokimyasal hiperandrojenizm durumuna yol açabileceğini bildirmiştir (234,235). Burdan yola çıkılarak, her iki grup arasında sol el parmak oranları arasında farklılık olmamasına rağmen, 2D/4D parmak oranının OSB şiddeti ile korele olması, bize reseptör düzeyinde farklılıktan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan 2D:4D oranı fetal testesteron maruziyetinin dolaylı bir ölçüsüdür dolayısıyla diğer karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelikte sigara kullanımı, doğumda anne yaşı, gebelik için uyarıcı ilaç kullanımı, erken doğum ve çoğul gebelik, fetal veya maternal testesteron seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (222). Yakın zamanda Schieve ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OSB ile 2D:4D arasında küçük bir ters ilişki olduğu saptanmış ancak karıştırıcı faktörlere göre düzeltilmiş hesaplamada bu farklılığın ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bahsedilen çalışmada OSB grubunda kontrollere göre daha ileri anne yaşı, daha düşük anne eğitim seviyesi, daha yüksek gebelik kilosu ve daha fazla gebelikte sigara kullanımı vardı (222). Çalışmamızda gebelikte sigara kullanımı, anne yaşı, ve gebelikte folik asit kullanımı açısından OSB’li ve kontrol grupları arasında farklılık yoktu ancak ebeveyn eğitim seviyesi OSB’li çocuklarda daha düşüktü. Dolayısıyla çalışmamızda, eğitim seviyesi dışında, bu karıştırıcı faktörlerin “kendiliğinden” dışlanmış olması 2D:4D oranı ile OSB arasında, Schieve ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak, farklılık saptanmamış olmasını açıklayabilir. Ek olarak çalışmamızda OSB şiddeti ile 2D:4D oranı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeye yönelik bir alt grup analizi gerçekleştirdik. Togo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 4D baskınlığı ile OSB şiddeti (sosyal etkileşim için) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (236). Çalışmamızda sol el 4D baskınlığı (yani düşük 2D:4D oranı) ile OSB toplam şiddeti arasında ve sağ el 4D baskınlığı ile OSB-B kümesi arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $p = 0.035$ ve $p = 0.005$). B kümesi alt belirtilerinden olan stereotipik hareketlerin erkeklerde daha fazla görüldüğü bir çok çalışma ile gösterilmiştir (237)(238). Bunun yanı sıra sağ elin prenatal androjen etkisini daha fazla temsil ettiği bildirilmiştir (239). Bu bilgiler, erkeklerde prenatal testesterone maruziyeti daha fazla olması ve B kümesi şiddetinin erkeklerde daha fazla olmasıyla, sağ parmak oranı ve B kümesi şiddeti arasında negatif korelasyon olmasını açıklamaktadır. Teatero ve Netley tarafından toplam 22 çalışmanın incelendiği meta-analizin sonuçları 2D:4D oranı ile sistemleştirme puanlarının negatif, empati puanlarının ise pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (172). Çalışmamızda sistemleştirme veya empati ile ilgili spesifik ölçüm yöntemi kullanmadık buna karşılık sistemleştirmenin DSM-5 B kriterlerini karşıladığını varsayarsak (240) sonuçlarımız meta-analitik sonuçlarla tutarlı olarak OSB’de “aşırı erkek beyni” teorisini

destekler. Diğer yandan DSM-5 kriterlerini (A ve B) kullanarak OSB şiddetinin belirlenmesi klinisyen tarafından yapılır. Diğer bir tabirle değerlendirme sonuçları klinisyene göre değişebilir ve subjektiftir. Bu yüzden sonuçların analizinde mevcut durumun dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz. Sonuç olarak invaziv olmayan ve nispeten kolay bir yöntem olan parmak ölçümü (2D:4D) ile OSB şiddeti arasındaki ilişkinin erken belirlenmesi tedavi için yol gösterici olabilir.



5. SONUÇ

Bu çalışmada OSB’de erkek yanlılığının etiyolojisine yönelik serum İnhibin B, AMH ve DHEA-S düzeyleri ölçülmüş ve prenatal dönemde fetal testesteron maruziyetini gösteren 2D:4D parmak oranları değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu değerler ile OSB klinik özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, OSB tanılı çocuklarda İnhibin B düzeyi yüksekliği, literatürdeki Nörogelişimsel Bozukluklar’daki İnhibin B yüksekliği ile uyumaktadır. İnhibin B yüksekliği erkek yanlılığını destekleyen faktörlerden biri olabileceği düşünüldüğünde, daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmada, OSB tanılı çocuklarda AMH düzeylerinde sağlıklı çocuklara göre farklılık saptanmamışken, AMH ve OSB şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak, AMH düzeyinde farklılık olmasa da, AMH ve OSB şiddeti arasında korelasyon olması, AMH düzeylerinin OSB şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda DHEA-S seviyelerinin daha düşük olmasını destekleyen literatürde başka çalışmalar varken, çelişen sonuçlar da bulunmaktadır. Çalışmanın başında oluşturduğumuz hipotezimizin tersine, DHEA-S seviyeleri ile agresyon ve komorbidite arasında bir ilişki saptanmadı. OSB ile enflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiye dayanarak, OSB’li çocuklarda DHEA-S düzeylerinin düşük olması öngörülebilir.

Literatürde, 2D/4D parmak oranına dair en tutarlı sonuç, 2D/4D parmak oranı ile OSB arasında korelasyon olmasıdır. Bizim çalışmamızda da, sağ el 2D/4D oranı OSB tanılı çocuklarda daha düşük saptandı. Hipotezimiz ile uyumlu olarak, OSB şiddeti ile 2D/4D parmak arasında negatif korelasyon saptadık. Bu veriler ışığında, parmak oranı OSB tanılı çocuklarda hastalık şiddeti değerlendirilirken kullanılabilecek bir değer olabilir ve fetal testesteron maruziyeti OSB’nin etiyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olabilir.

Bu çalışmanın güçlü yanları; **kontrol grubunun olması, karıştırıcı faktörleri dışlamak için kovaryans analizlerin yapılmış olması**, olguların değerlendirilmelerinin detaylı bir şekilde klinik ve psikometrik olarak yapılmış olması, **OSB erkek yanlılığını fetal dönemden pubertal döneme kadar bütüncül bir şekilde değerlendiren bir çalışma olmasıdır**. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında tek merkezli bir çalışma olması, örneklem sayısının nispeten küçük olması, örneklem seçiminde randomizasyon olmaması nedeniyle ortaya çıkabilecek potansiyel yanlılıklar, kesitsel bir dizayna sahip olması sayılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editörler. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 s.
2. Sadowsky J. John Donovan, Carrie Zucker. In a different key: The story of autism: BOOK REVIEWS. J Hist Behav Sci. Ocak 2018;54(1):66-7.
3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child J Psychopathol Psychother Ment Hyg Guid Child 2. 1943;217-50.
4. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. Arch Für Psychiatr Nervenkrankh. Haziran 1944;117(1):76-136.
5. Folstein S, Rutter M. INFANTILE AUTISM: A GENETIC STUDY OF 21 TWIN PAIRS. J Child Psychol Psychiatry. Eylül 1977;18(4):297-321.
6. ŞEYDA 11. ŞEYDA 1.
7. ŞEYDA 2. ŞEYDA 2.
8. ŞEYDA 3. ŞEYDA 3.
9. Gibbs V, Aldridge F, Chandler F, Witzlsperger E, Smith K. Brief Report: An Exploratory Study Comparing Diagnostic Outcomes for Autism Spectrum Disorders Under DSM-IV-TR with the Proposed DSM-5 Revision. J Autism Dev Disord. Ağustos 2012;42(8):1750-6.
10. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: Better or worse than the DSM-IV? Res Dev Disabil. Mart 2011;32(2):768-73.
11. ŞEYDA 4. ŞEYDA 4.
12. Barton ML, Robins DL, Jashar D, Brennan L, Fein D. Sensitivity and Specificity of Proposed DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder in Toddlers. J Autism Dev Disord. Mayıs 2013;43(5):1184-95.
13. Beighley JS, Matson JL, Rieske RD, Jang J, Cervantes PE, Goldin RL. Comparing challenging behavior in children diagnosed with autism spectrum disorders according to the

DSM-IV-TR and the proposed *DSM-5*. *Dev Neurorehabilitation*. Aralık 2013;16(6):375-81.

14. Mattila M-L, Kielinen M, Linna S-L, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, vd. Autism Spectrum Disorders According to *DSM-IV-TR* and Comparison With *DSM-5* Draft Criteria: An Epidemiological Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Haziran 2011;50(6):583-592.e11.

15. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and Specificity of Proposed *DSM-5* Diagnostic Criteria for Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nisan 2012;51(4):368-83.

16. Taheri A, Perry A. Exploring the Proposed *DSM-5* Criteria in a Clinical Sample. *J Autism Dev Disord*. Eylül 2012;42(9):1810-7.

17. Christiansz JA, Gray KM, Taffe J, Tonge BJ. Autism Spectrum Disorder in the *DSM-5*: Diagnostic Sensitivity and Specificity in Early Childhood. *J Autism Dev Disord*. Haziran 2016;46(6):2054-63.

18. Frazier TW, Youngstrom EA, Speer L, Embacher R, Law P, Constantino J, vd. Validation of Proposed *DSM-5* Criteria for Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Ocak 2012;51(1):28-40.e3.

19. Mandy WPL, Charman T, Skuse DH. Testing the Construct Validity of Proposed Criteria for *DSM-5* Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Ocak 2012;51(1):41-50.

20. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry*. 1966;1(3):14.

21. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, vd. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 27 Nisan 2018;67(6):1-23.

22. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 09 Şubat

2007;56(1):12-28.

23. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 09 Şubat 2007;56(1):1-11.

24. Prevalence of Autism Spectrum Disorders --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006 [İnternet]. [a.yer 14 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5810a1.htm>

25. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008 [İnternet]. [a.yer 14 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>

26. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010 [İnternet]. [a.yer 14 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6302a1.htm>

27. Christensen DL, Baio J, Braun KVN, Bilder D, Charles J, Constantino JN, vd. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 01 Nisan 2016;65(3):1-23.

28. Demily C, Poisson A, Peyroux E, Gatellier V, Nicolas A, Rigard C, vd. Autism spectrum disorder associated with 49,XYYYY: case report and review of the literature. *BMC Med Genet*. 31 Ocak 2017;18:9.

29. Tartaglia NR, Wilson R, Miller JS, Rafalko J, Cordeiro L, Davis S, vd. Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. Nisan 2017;38(3):197-207.

30. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Haziran 2017;56(6):466-74.

31. Icasiano F, Hewson P, Machet P, Cooper C, Marshall A. Childhood autism spectrum disorder in the Barwon region: A community based study. *J Paediatr Child Health*. Aralık 2004;40(12):696-701.
32. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and Associated Medical Disorders in a French Epidemiological Survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Kasım 1997;36(11):1561-9.
33. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council on Children with Disabilities S on D and BP. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* [Internet]. 01 Ocak 2020 [a.yer 15 Ağustos 2021];145(1). Erişim adresi: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/1/e20193447>
34. Charman T, Baird G. Practitioner Review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry*. Mart 2002;43(3):289-305.
35. Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism From 2 to 9 Years of Age. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Haziran 2006;63(6):694.
36. Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Early diagnosis of autism spectrum disorder: Stability and change in clinical diagnosis and symptom presentation. *J Child Psychol Psychiatry*. Mayıs 2013;54(5):582-90.
37. American Family Physician. 2010;81(4):8.
38. Johnson CP. Recognition of Autism Before Age 2 Years. *Pediatr Rev*. 01 Mart 2008;29(3):86-96.
39. Blenner S, Reddy A, Augustyn M. Diagnosis and management of autism in childhood. *BMJ*. 21 Ekim 2011;343(oct21 1):d6238-d6238.
40. Baird G, Douglas HR, director a., Murphy MS. Recognising and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 21 Ekim 2011;343(oct21 1):d6360-d6360.
41. van Steensel FJA, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368-76.

42. Ming X, Brimacombe M, Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* Ekim 2007;29(9):565-70.
43. Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, Arnold LE, Butter E. A Review of Complementary and Alternative Treatments for Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat.* 2012;2012:870391.
44. Barbaresi WJ. The Meaning of “Regression” in Children with Autism Spectrum Disorder: Why Does It Matter? *J Dev Behav Pediatr.* Temmuz 2016;37(6):506-7.
45. Bradley CC, Boan AD, Cohen AP, Charles JM, Carpenter LA. Reported History of Developmental Regression and Restricted, Repetitive Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Dev Behav Pediatr.* Temmuz 2016;37(6):451-6.
46. Richa S, Fahed M, Khoury E, Mishara B. Suicide in Autism Spectrum Disorders. *Arch Suicide Res.* 02 Ekim 2014;18(4):327-39.
47. De Giorgi R, De Crescenzo F, D’Alò GL, Rizzo Pesci N, Di Franco V, Sandini C, vd. Prevalence of Non-Affective Psychoses in Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Clin Med.* 24 Ağustos 2019;8(9):1304.
48. ŞEYDA 5. ŞEYDA 5.
49. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Ağustos 2008;47(8):921-9.
50. Hartman CA, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Rommelse NNJ. Changing ASD-ADHD symptom co-occurrence across the lifespan with adolescence as crucial time window: Illustrating the need to go beyond childhood. *Neurosci Biobehav Rev.* Aralık 2016;71:529-41.
51. Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, Kriz DJ, Duvall SW, van Santen J, vd. Aggressive Behavior Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence and Correlates in a Large Clinical Sample. *Res Autism Spectr Disord.* 01 Eylül 2014;8(9):1121-33.
52. Cai RY, Richdale AL, Dissanayake C, Uljarević M. Brief Report: Inter-Relationship between Emotion Regulation, Intolerance of Uncertainty, Anxiety, and Depression in Youth

with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. Ocak 2018;48(1):316-25.

53. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14(3):302-17.

54. Magnuson KM, Constantino JN. Characterization of Depression in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. Mayıs 2011;32(4):332-40.

55. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. Eylül 2013;45(9):984-94.

56. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, vd. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. Ağustos 2014;46(8):881-5.

57. Messinger DS, Young GS, Webb SJ, Ozonoff S, Bryson SE, Carter A, vd. Early sex differences are not autism-specific: A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. *Mol Autism*. 04 Haziran 2015;6:32.

58. Nordenbæk C, Jørgensen M, Kyvik KO, Bilenberg N. A Danish population-based twin study on autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Ocak 2014;23(1):35-43.

59. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. Mayıs 2016;57(5):585-95.

60. Sundberg M, Sahin M. Cerebellar Development and Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. Aralık 2015;30(14):1954-62.

61. Niu M, Han Y, Dy ABC, Du J, Jin H, Qin J, vd. Autism Symptoms in Fragile X Syndrome. *J Child Neurol*. Eylül 2017;32(10):903-9.

62. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Şubat 2014;53(2):237-57.

63. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, vd. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primer*. Ocak 2020;6(1):5.

64. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. Haziran 2015;17(6):505-7.
65. Lingen M, Albers L, Borchers M, Haass S, Gärtner J, Schröder S, vd. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. *Clin Genet*. Şubat 2016;89(2):258-66.
66. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders: Epigenetics in anxiety disorders. *Genes Brain Behav*. Mart 2018;17(3):e12423.
67. Isles AR. Neural and behavioral epigenetics; what it is, and what is hype: Neural and behavioral epigenetics. *Genes Brain Behav*. Ocak 2015;14(1):64-72.
68. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, vd. Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Front Psychiatry*. 04 Ağustos 2014;5:53.
69. ; for the Professional Practice and Guidelines Committee, Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. Mayıs 2013;15(5):399-407.
70. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. Eylül 2015;16(9):551-63.
71. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47.
72. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism. *J Autism Dev Disord*. Temmuz 2011;41(7):891-902.
73. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, vd. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 24 Nisan 2013;309(16):1696-703.
74. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*. Ağustos 2011;128(2):344-55.

75. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. Ocak 2017;135(1):29-41.
76. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Adolescents Born Weighing <2000 Grams. *Pediatrics*. Kasım 2011;128(5):883-91.
77. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism: Risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Mart 2012;91(3):287-300.
78. Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DGM. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol*. Kasım 2015;14(11):1121-34.
79. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, vd. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 15 Şubat 2017;542(7641):348-51.
80. Mahajan R, Mostofsky SH. Neuroimaging Endophenotypes in Autism Spectrum Disorder. *CNS Spectr*. Ağustos 2015;20(4):412-26.
81. Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. Şubat 2012;36(2):901-42.
82. Markou P, Ahtam B, Papadatou-Pastou M. Elevated Levels of Atypical Handedness in Autism: Meta-Analyses. *Neuropsychol Rev*. Eylül 2017;27(3):258-83.
83. Kreiser NL, White SW. ASD in Females: Are We Overstating the Gender Difference in Diagnosis? *Clin Child Fam Psychol Rev*. Mart 2014;17(1):67-84.
84. Tsai L, Stewart MA, August G. Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord*. Haziran 1981;11(2):165-73.
85. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee Y, Leotta A, Kendall J, vd. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*. 09 Haziran 2011;70(5):886-97.

86. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron*. 09 Haziran 2011;70(5):898-907.
87. Schumann CM, Sharp FR, Ander BP, Stamova B. Possible sexually dimorphic role of miRNA and other sncRNA in ASD brain. *Mol Autism*. 07 Şubat 2017;8:4.
88. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. Nisan 2013;26(2):146-53.
89. Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Happé F, Ronald A. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 Mart 2013;110(13):5258-62.
90. Palmer N, Beam A, Agniel D, Eran A, Manrai A, Spettell C, vd. Association of Sex With Recurrence of Autism Spectrum Disorder Among Siblings. *JAMA Pediatr*. Kasım 2017;171(11):1107-12.
91. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? [İnternet]. [a.yer 17 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114757/>
92. Greenberg DM, Warrier V, Allison C, Baron-Cohen S. Testing the Empathizing–Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 Kasım 2018;115(48):12152-7.
93. Alaerts K, Swinnen SP, Wenderoth N. Sex differences in autism: a resting-state fMRI investigation of functional brain connectivity in males and females. *Soc Cogn Affect Neurosci*. Haziran 2016;11(6):1002-16.
94. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science*. 04 Kasım 2005;310(5749):819-23.
95. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep*. 05 Mart 2018;20(2):9.
96. Eriksson JM, Lundström S, Lichtenstein P, Bejerot S, Eriksson E. Effect of co-twin gender on neurodevelopmental symptoms: a twin register study. *Mol Autism*. 19 Ocak 2016;7:8.

97. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. Kasım 2016;73:196-203.
98. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, vd. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*. Mart 2015;20(3):369-76.
99. Crider A, Thakkar R, Ahmed AO, Pillai A. Dysregulation of estrogen receptor beta (ER β), aromatase (CYP19A1), and ER co-activators in the middle frontal gyrus of autism spectrum disorder subjects. *Mol Autism*. 09 Eylül 2014;5:46.
100. Sarachana T, Xu M, Wu R-C, Hu VW. Sex Hormones in Autism: Androgens and Estrogens Differentially and Reciprocally Regulate RORA, a Novel Candidate Gene for Autism. *PLoS ONE*. 16 Şubat 2011;6(2):e17116.
101. Hu VW, Sarachana T, Sherrard RM, Kocher KM. Investigation of sex differences in the expression of RORA and its transcriptional targets in the brain as a potential contributor to the sex bias in autism. *Mol Autism*. 13 Mayıs 2015;6:7.
102. Geschwind N. Cerebral Lateralization: Biological Mechanisms, Associations, and Pathology: I. A Hypothesis and a Program for Research. *Arch Neurol*. 01 Mayıs 1985;42(5):428.
103. Brandler WM, Paracchini S. The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med*. Şubat 2014;20(2):83-90.
104. Rice TR. Postnatal testosterone may be an important mediator of the association between prematurity and male neurodevelopmental disorders: a hypothesis. *Int J Adolesc Med Health* [Internet]. 01 Nisan 2017 [a.yer 21 Ağustos 2021];29(2). Erişim adresi: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ijamh-2015-0047/html>
105. Kirkpatrick SW, Campbell PS, Wharry RE, Robinson SL. Salivary testosterone in children with and without learning disabilities. *Physiol Behav*. Mart 1993;53(3):583-6.
106. Hergüner S, Harmancı H, Toy H. Attention deficit-hyperactivity disorder symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Psychiatry Med*. Ekim 2015;50(3):317-25.
107. Scerbo AS, Kolko DJ. Salivary Testosterone and Cortisol in Disruptive Children:

Relationship to Aggressive, Hyperactive, and Internalizing Behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Ekim 1994;33(8):1174-84.

108. Arnold AP. Sex chromosomes and brain gender. *Nat Rev Neurosci*. Eylül 2004;5(9):701-8.

109. McFadden D, Pasanen EG, Raper J, Lange HS, Wallen K. Sex differences in otoacoustic emissions measured in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Horm Behav*. Ağustos 2006;50(2):274-84.

110. Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, Greenstein D, Wallace GL, Ordaz S, vd. Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol*. Temmuz 2006;254-255:154-62.

111. Morgan K, Dennis NA, Ruffman T, Bilkey DK, McLennan IS. The Stature of Boys Is Inversely Correlated to the Levels of Their Sertoli Cell Hormones: Do the Testes Restrain the Maturation of Boys? Gromoll J, editör. *PLoS ONE*. 02 Haziran 2011;6(6):e20533.

112. Schulkin J. Autism and the amygdala: An endocrine hypothesis. *Brain Cogn*. Ekim 2007;65(1):87-99.

113. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. *Biol Psychiatry*. Mart 2007;61(6):731-3.

114. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. Haziran 2005;435(7042):673-6.

115. Zak P, Kurzban R, Matzner W. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav*. Aralık 2005;48(5):522-7.

116. de Kloet R, Voorhuis DAM, Boschma Y, Elands J. Estradiol Modulates Density of Putative Oxytocin Receptors’ in Discrete Rat Brain Regions. *Neuroendocrinology*. 1986;44(4):415-21.

117. Quiñones-Jenab V, Jenab S, Ogawa S, Adan RAM, Burbach PH, Pfaff DW. Effects of Estrogen on Oxytocin Receptor Messenger Ribonucleic Acid Expression in the Uterus, Pituitary, and Forebrain of the Female Rat. *Neuroendocrinology*. 1997;65(1):9-17.

118. Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS, vd. Oxytocin and

vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: Sex differences and associations with symptoms. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. Nisan 2013;6(2):91-102.

119. Guastella AJ, Hickie IB. Oxytocin Treatment, Circuitry, and Autism: A Critical Review of the Literature Placing Oxytocin Into the Autism Context. *Biol Psychiatry*. Şubat 2016;79(3):234-42.

120. Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, Alvares GA, Tonge BJ, Hickie IB, vd. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. Nisan 2015;56(4):444-52.

121. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, vd. Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. Nisan 2010;67(7):692-4.

122. Modahl C, Green LA, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, vd. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*. Şubat 1998;43(4):270-7.

123. Carter C. Sex differences in oxytocin and vasopressin: Implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res*. 10 Ocak 2007;176(1):170-86.

124. Johnson ZV, Young LJ. Oxytocin and vasopressin neural networks: implications for social behavioral diversity and translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. Mayıs 2017;76(Pt A):87-98.

125. Bangasser DA, Curtis A, Reyes BAS, Bethea TT, Parastatidis I, Ischiropoulos H, vd. Sex Differences in Corticotropin-Releasing Factor Receptor Signaling and Trafficking: Potential Role in Female Vulnerability to Stress-Related Psychopathology. *Mol Psychiatry*. Eylül 2010;15(9):877-904.

126. Bao A-M, Swaab DF. Gender Difference in Age-Related Number of Corticotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons in the Human Hypothalamic Paraventricular Nucleus and the Role of Sex Hormones. *Neuroendocrinology*. 2007;85(1):27-36.

127. Corbett B, Mendoza S, Abdullah M, Wegelin J, Levine S. Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*. Ocak 2006;31(1):59-68.

128. Schwarz JM, McCarthy MM. Cellular Mechanisms of Estradiol-Mediated Masculinization of the Brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Nisan 2008;109(3-5):300-6.
129. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci*. 20 Şubat 2015;9:37.
130. Cai J, Ding L, Zhang J-S, Xue J, Wang L-Z. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *NeuroReport*. 02 Mart 2016;27(4):272-6.
131. McCarthy MM, Wright CL. Convergence of sex differences and the neuroimmune system in Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 01 Mart 2017;81(5):402-10.
132. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. Ağustos 2015;16(8):469-86.
133. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, Samocha KE, Cicek AE, vd. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*. 23 Eylül 2015;87(6):1215-33.
134. Werling DM, Parikshak NN, Geschwind DH. Gene expression in human brain implicates sexually dimorphic pathways in autism spectrum disorders. *Nat Commun*. 19 Şubat 2016;7:10717.
135. Lai M-C, Lombardo MV, Pasco G, Ruigrok ANV, Wheelwright SJ, Sadek SA, vd. A Behavioral Comparison of Male and Female Adults with High Functioning Autism Spectrum Conditions. *PLoS ONE*. 13 Haziran 2011;6(6):e20835.
136. May T, Cornish K, Rinehart N. Does Gender Matter? A One Year Follow-up of Autistic, Attention and Anxiety Symptoms in High-Functioning Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. Mayıs 2014;44(5):1077-86.
137. Hartley SL, Sikora DM. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: An Examination of Developmental Functioning, Autistic Symptoms, and Coexisting Behavior Problems in Toddlers. *J Autism Dev Disord*. Aralık 2009;39(12):1715-22.
138. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:128907.
139. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, vd. Changes

in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2010;95(12):5357-64.

140. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, vd. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2010;95(11):5003-10.

141. Pepinsky vd. - 1988 - Proteolytic processing of mullerian inhibiting sub.pdf [İnternet]. [a.yer 20 Ağustos 2021]. Erişim adresi: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)37375-7/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)37375-7/pdf)

142. Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum Levels of Mullerian Inhibiting Substance in Boys from Birth to 18 Years, as Determined by Enzyme Immunoassay*. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 1990;70(1):11-5.

143. Forbes RB. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing.* 01 Mart 2004;33(2):131-4.

144. Wang P-Y, Koishi K, McGeachie AB, Kimber M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, vd. Mullerian Inhibiting Substance acts as a motor neuron survival factor in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 08 Kasım 2005;102(45):16421-5.

145. McCullagh DR. DUAL ENDOCRINE ACTIVITY OF THE TESTES. *Science.* 01 Temmuz 1932;76(1957):19-20.

146. Mottram JC, Cramer W. ON THE GENERAL EFFECTS OF EXPOSURE TO RADIUM ON METABOLISM AND TUMOUR GROWTH IN THE RAT AND THE SPECIAL EFFECTS ON TESTIS AND PITUITARY. *Q J Exp Physiol.* 15 Kasım 1923;13(3):209-26.

147. Schwartz NB, Channing CP. Evidence for ovarian “inhibin”: Suppression of the secondary rise in serum follicle stimulating hormone levels in proestrous rats by injection of porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Aralık 1977;74(12):5721-4.

148. Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC, Burger HG, Hudson B, De Kretser DM. Selective Suppression of FSH by Testicular Extracts. *Endocrinology.* Nisan 1976;98(4):997-1004.

149. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C, Wong WPS, Schwartz NB, vd. Inhibin at 90: From Discovery to Clinical Application, a Historical Review. *Endocr Rev.* 01 Ekim 2014;35(5):747-94.
150. Krause W, Bohring C. Inhibin B als Marker der Spermatogenese. *Hautarzt.* 01 Ocak 2002;53(1):5-10.
151. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, vd. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* Nisan 1996;81(4):1321-5.
152. Barbotin A-L, Ballot C, Sigala J, Ramdane N, Duhamel A, Marcelli F, vd. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol.* Haziran 2015;172(6):669-76.
153. Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT, Anderson RA, Wallace WHB. A Normative Model of Serum Inhibin B in Young Males. *PLoS ONE.* 14 Nisan 2016;11(4):e0153843.
154. Andersson A-M, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum Inhibin B and Follicle-Stimulating Hormone Levels as Tools in the Evaluation of Infertile Men: Significance of Adequate Reference Values from Proven Fertile Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Haziran 2004;89(6):2873-9.
155. Pankhurst MW, McLennan IS. Inhibin B and anti-Müllerian hormone/Müllerian-inhibiting substance may contribute to the male bias in autism. *Transl Psychiatry.* Ağustos 2012;2(8):e148-e148.
156. Sánchez-Camacho C, Bovolenta P. Emerging mechanisms in morphogen-mediated axon guidance. *BioEssays.* Ekim 2009;31(10):1013-25.
157. Giedd JN, Rapoport JL. Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going? *Neuron.* Eylül 2010;67(5):728-34.
158. Wittmann W, McLennan IS. The bed nucleus of the stria terminalis has developmental and adult forms in mice, with the male bias in the developmental form being dependent on testicular AMH. *Horm Behav.* Eylül 2013;64(4):605-10.
159. 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.* 02 Ekim 2019;23(4):251-7.

160. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? *PLoS Biol.* 14 Haziran 2011;9(6):e1001081.

161. Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* Ağustos 2020;32(4):574-81.

162. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Temmuz 2008;32(5):1118-30.

163. Compagnone NA, Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: A potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci.* 14 Nisan 1998;95(8):4678-83.

164. Baulieu EE. NEUROSTEROIDS: A NOVEL FUNCTION OF THE BRAIN. *Psychoneuroendocrinology.* Kasım 1998;23(8):963-87.

165. Strous RD, Golubchik P, Maayan R, Mozes T, Tuati-Werner D, Weizman A, vd. Lowered DHEA-S plasma levels in adult individuals with autistic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* Mayıs 2005;15(3):305-9.

166. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Ekim 2012;51(10):1003-1019.e20.

167. Maayan R, Yoran-Hegesh R, Strous R, Nechmad A, Averbuch E, Weizman A, vd. Three-Month Treatment Course of Methylphenidate Increases Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Dehydroepiandrosterone-Sulfate (DHEA-S) in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology.* 2003;48(3):111-5.

168. Lee M-S, Yang J-W, Ko Y-H, Han C, Kim S-H, Lee M-S, vd. Effects of Methylphenidate and Bupropion on DHEA-S and Cortisol Plasma Levels in Attention-deficit

Hyperactivity Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. Haziran 2008;39(2):201-9.

169. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: A new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses*. Mayıs 2000;54(5):855-7.

170. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*. 01 Kasım 1998;13(11):3000-4.

171. Manning J, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B. Digit Ratio (2D:4D): A Biomarker for Prenatal Sex Steroids and Adult Sex Steroids in Challenge Situations. *Front Endocrinol* [Internet]. 2014 [a.yer 21 Ağustos 2021];5. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00009/abstract>

172. 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*. Kasım 2013;43(11):2664-76.

173. Hönekopp J. Digit Ratio 2D:4D in Relation to Autism Spectrum Disorders, Empathizing, and Systemizing: A Quantitative Review: Digit ratio 2D:4D and autism. *Autism Res*. Ağustos 2012;5(4):221-30.

174. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*. Haziran 2002;6(6):248-54.

175. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol*. Şubat 2009;100(1):1-22.

176. ŞEYDA 6. ŞEYDA 6.

177. 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*. Şubat 2009;38(1):143-8.

178. Chambers WJ. The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview: Test-Retest Reliability of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Temmuz 1985;42(7):696.

179. ŞEYDA 7. ŞEYDA 7.

180. Incekas Gassaloglu vd. - 2016 - Validity and Reliability Analysis of Turkish Versi.pdf [İnternet]. [a.yer 19 Eylül 2021]. Erişim adresi:
<http://turkpsikiyatri.com/Data/UnpublishedArticles/bdbhr9.pdf>
181. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: Diagnostic validity. Br J Psychiatry. Kasım 1999;175(5):444-51.
182. Avcil vd. - 2014 - The Validity and Reliability of the Turkish Versio.pdf [İnternet]. [a.yer 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/sosyal-iletisim-olcegi-sio-toad.pdf>
183. Sucuo - 2003 - Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formunun .pdf [İnternet]. [a.yer 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/sorun-davranislar-kontrol-listesi-toad.pdf>
184. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. J Child Psychol Psychiatry. Temmuz 1997;38(5):581-6.
185. Goodman R, Scott S. [No title found]. J Abnorm Child Psychol. 1999;27(1):17-24.
186. GüveniR vd. - GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ NİN (GGA) TÜRKÇE UYARLA.pdf [İnternet]. [a.yer 19 Eylül 2021]. Erişim adresi:
http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_30252/cogepderg-15-65.pdf
187. ŞEYDA 8. ŞEYDA 8.
188. Metwally FM, Rashad H, Zeidan HM, Hashish AF. Impact of Bisphenol A on Gonadotropic Hormone Levels in Children with Autism Spectrum Disorders. Indian J Clin Biochem. Nisan 2020;35(2):205-10.
189. Liu X, Miao M, Zhou Z, Gao E, Chen J, Wang J, vd. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. Environ Toxicol Pharmacol. Mart 2015;39(2):934-41.
190. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE, Hayward SW, Lees PSJ, vd. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 20 Haziran 2008;83(3):157-395.
191. Wudy SA, Wachter UA, Homoki J, Teller WM. 17 α -Hydroxyprogesterone, 4-

Androstenedione, and Testosterone Profiled by Routine Stable Isotope Dilution/Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Plasma of Children. *Pediatr Res.* Temmuz 1995;38(1):76-80.

192. Wittmann W, McLennan IS. The Male Bias in the Number of Purkinje Cells and the Size of the Murine Cerebellum may Require Müllerian Inhibiting Substance/Anti-Müllerian Hormone: MIS and the male cerebellum. *J Neuroendocrinol.* Eylül 2011;23(9):831-8.

193. Lee M. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain.* 01 Temmuz 2002;125(7):1483-95.

194. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry.* Ekim 2002;52(8):805-10.

195. Bailey A. A clinicopathological study of autism. *Brain.* 01 Mayıs 1998;121(5):889-905.

196. Tsai PT. Autism and cerebellar dysfunction: Evidence from animal models. *Semin Fetal Neonatal Med.* Ekim 2016;21(5):349-55.

197. Stoodley CJ, D'Mello AM, Ellegood J, Jakkamsetti V, Liu P, Nebel MB, vd. Altered cerebellar connectivity in autism spectrum disorders and rescue of autism-related behaviors in mice. *Nat Neurosci.* Aralık 2017;20(12):1744-51.

198. Morgan K, Ruffman T, Bilkey DK, McLennan IS. Circulating anti-Müllerian hormone (AMH) associates with the maturity of boys' drawings: Does AMH slow cognitive development in males? *Endocrine.* Eylül 2017;57(3):528-34.

199. DeLong GR. Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neurosci Biobehav Rev.* Mart 1992;16(1):63-70.

200. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, vd. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology.* 23 Temmuz 2002;59(2):184-92.

201. Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J. Neuropsychological Correlates of Early Symptoms of Autism. *Child Dev.* 1998;69(5):1276-85.

202. Sweatt JD. Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. Haziran 2004 [a.yer 29 Eylül 2021];174(1). Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-004-1795-9>
203. Filová B, Ostatníková D, Celec P, Hodosy J. The Effect of Testosterone on the Formation of Brain Structures. *Cells Tissues Organs*. 2013;197(3):169-77.
204. Janšáková K, Hill M, Čelárová D, Celušáková H, Repiská G, Bičíková M, vd. Alteration of the steroidogenesis in boys with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. Aralık 2020;10(1):340.
205. Majewska MD, Hill M, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Bieńkowski P, Namysłowska I, vd. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(6):485-98.
206. Ruta L, Ingudomnukul E, Taylor K, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Increased serum androstenedione in adults with autism spectrum conditions. *Psychoneuroendocrinology*. Eylül 2011;36(8):1154-63.
207. Tordjman S, Anderson GM, McBride PA, Hertzog ME, Snow ME, Hall LM, vd. Plasma androgens in autism. *J Autism Dev Disord*. Haziran 1995;25(3):295-304.
208. Gasser BA, Kurz J, Dick B, Mohaupt MG. Steroid Metabolites Support Evidence of Autism as a Spectrum. *Behav Sci*. 09 Mayıs 2019;9(5):52.
209. El-Baz F, Hamza RT, Ayad MSE, Mahmoud NH. Hyperandrogenemia in male autistic children and adolescents: relation to disease severity. *Int J Adolesc Med Health*. 01 Şubat 2014;26(1):79-84.
210. Tierney E, Bukelis I, Thompson RE, Ahmed K, Aneja A, Kratz L, vd. Abnormalities of Cholesterol Metabolism in Autism Spectrum Disorders. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 05 Eylül 2006;141B(6):666-8.
211. Campbell B. DHEAS and Human Development: An Evolutionary Perspective. *Front Endocrinol*. 03 Mart 2020;11:101.
212. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Fane BA, Wheelwright S, Mathews GA, Conway GS, vd. Androgens and autistic traits: A study of individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 2006;6.

213. Manivasagam T, Arunadevi S, Essa MM, SaravanaBabu C, Borah A, Thenmozhi AJ, vd. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Autism. *Adv Neurobiol.* 2020;24:193-206.
214. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals.* 04 Haziran 2018;11(2):56.
215. de la Torre B, Hedman M, Befrits R. Blood and tissue dehydroepiandrosterone sulphate levels and their relationship to chronic inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol.* Ekim 1998;16(5):579-82.
216. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 17 Nisan 2018;9:794.
217. Doshi-Velez F, Avillach P, Palmer N, Bousvaros A, Ge Y, Fox K, vd. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients with Autism Spectrum Disorders: *Inflamm Bowel Dis.* Temmuz 2015;1.
218. Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment? *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6387-435.
219. Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Ocak 2015;145:254-60.
220. Habib A, Harris L, Pollick F, Melville C. A meta-analysis of working memory in individuals with autism spectrum disorders. *PLoS ONE.* 30 Nisan 2019;14(4):e0216198.
221. Mackus M, de Kruijff D, Otten LS, Kraneveld AD, Garssen J, Verster JC. The 2D : 4D Digit Ratio as a Biomarker for Autism Spectrum Disorder. *Autism Res Treat.* 2017;2017:1048302.
222. Schieve LA, Tian L, Dowling N, Croen L, Hoover-Fong J, Alexander A, vd. Associations Between the 2nd to 4th Digit Ratio and Autism Spectrum Disorder in Population-Based Samples of Boys and Girls: Findings from the Study to Explore Early Development. *J Autism Dev Disord.* Temmuz 2018;48(7):2379-95.
223. de Bruin EI, Verheij F, Wiegman T, Ferdinand RF. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder—not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol.* Aralık 2006;48(12):962.

224. Al-Zaid FS, Alhader AA, AL-Ayadhi LY. The second to fourth digit ratio (2D:4D) in Saudi boys with autism: A potential screening tool. *Early Hum Dev. Temmuz 2015;91(7):413-5.*
225. Masuya Y, Okamoto Y, Inohara K, Matsumura Y, Fujioka T, Wada Y, vd. Sex-different abnormalities in the right second to fourth digit ratio in Japanese individuals with autism spectrum disorders. *Mol Autism. 09 Haziran 2015;6:34.*
226. Bejerot S, Eriksson JM, Bonde S, Carlström K, Humble MB, Eriksson E. The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry. Ağustos 2012;201(2):116-23.*
227. Falter CM, Plaisted KC, Davis G. Visuo-spatial Processing in Autism—Testing the Predictions of Extreme Male Brain Theory. *J Autism Dev Disord. Mart 2008;38(3):507-15.*
228. Noipayak P. The ratio of 2nd and 4th digit length in autistic children. *J Med Assoc Thail Chotmaiher Thangphaet. Ağustos 2009;92(8):1040-5.*
229. Barona M, Kothari R, Skuse D, Micali N. Social communication and emotion difficulties and second to fourth digit ratio in a large community-based sample. *Mol Autism. 28 Aralık 2015;6:68.*
230. Milne E, White S, Campbell R, Swettenham J, Hansen P, Ramus F. Motion and Form Coherence Detection in Autistic Spectrum Disorder: Relationship to Motor Control and 2:4 Digit Ratio. *J Autism Dev Disord. Şubat 2006;36(2):225-37.*
231. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol. 2001;43(3):160-4.*
232. Hiort O. Neonatal Endocrinology of Abnormal Male Sexual Differentiation: Molecular Aspects. *Horm Res Paediatr. 2000;53(1):38-41.*
233. Lee DK, Chang C. Expression and Degradation of Androgen Receptor: Mechanism and Clinical Implication. *J Clin Endocrinol Metab. 01 Eylül 2003;88(9):4043-54.*
234. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Australian Caucasian Women with Infertility Related to Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab. Ocak 2002;87(1):161-5.*

235. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen Receptor Gene CAG Trinucleotide Repeats in Anovulatory Infertility and Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Eylül 2000;85(9):3484-8.
236. Togo S, Itahashi T, Hashimoto R, Cai C, Kanai C, Kato N, vd. Fourth finger dependence of high-functioning autism spectrum disorder in multi-digit force coordination. *Sci Rep.* Aralık 2019;9(1):1737.
237. Hamilton SM, Spencer CM, Harrison WR, Yuva-Paylor LA, Graham DF, Daza RAM, vd. Multiple autism-like behaviors in a novel transgenic mouse model. *Behav Brain Res.* Mart 2011;218(1):29-41.
238. Hohmann CF, Walker EM, Boylan CB, Blue ME. Neonatal serotonin depletion alters behavioral responses to spatial change and novelty. *Brain Res.* 30 Mart 2007;1139:163-77.
239. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol.* Eylül 2010;22(5):619-30.
240. van der Zee E, Derksen J. Identifying Autism through Empathizing and Systemizing Abilities. *Soc Sci.* 17 Ekim 2017;6(4):124.

7. EKLER

7.1. Ek.1 Etik Kurul Kararı

Tarih ve Sayı: 22.01.2021-30917



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-30917
Konu :Dr. Öğr. Üyesi Ali
KARAYAĞMURLU hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali KARAYAĞMURLU
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17/12/2020 gün ve 216770 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Şeyda Çelik GÖKSOY' un yürüteceği 2021/45 dosya numaralı "Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Alan Erkek Çocuklarda, İnhibin B, AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı Kontroller İle Kıyaslanması" başlıklı çalışma, kurulumuzun 08/01/2021 tarih ve 01 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BENF1TE1M Pin Kodu :96602

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cbys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>

Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ

Dahili : 31346



7.2. Ek.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

VELİ/VASI İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI: “Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda, İnhibin B, AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı Kontroller İle Kıyaslanması ”

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce verebilmeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyun.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal iletişim ve etkileşim alanında belirgin yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici (stereotipik) davranışlar, sınırlı ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, OSB'nin prevalansını 100 kişide 1 olarak önermiştir. OSB nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Özgül öğrenme bozukluğunun nedenleri henüz tamamen açıklanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda OSB ve benzer gelişimsel hastalıklarda bazı biyolojik ve kalıtsal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle OSB gelişimi ile bu faktörlerin ilişkili olup olmadığının gösterilmesi hastalığın nedenlerini belirlemekte katkıda bulunmak, hastalığın gidişatını öngörebilmek ve yeni tedavi seçenekleri geliştirebilmek için oldukça önem teşkil etmektedir. Çalışmamızın amacı, polikliniğimize başvuran Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklardan kan örnekleri alarak, bu örneklerden İnhibinB, AMH ve DHEA-S incelemelerini yaparak ve çocuğunuzdaki kan düzeyleri ile sağlıklı gelişen diğer çocuklarıdaki kan düzeyleri arasında farklılıklar olup olmadığını, varsa bu farklılıkların hastalık gelişimi ile ilgili olup olmadığını belirlemektir.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR? Bu çalışmaya OSB teşhisi almış, 5-9 yaş arasındaki çocuklar katılabilecektir. Katılımcıların bilinen bir genetik, metabolik ve/veya nörolojik bir hastalığının olmaması, işitme/görme engeli olmaması, kronik bir hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olmaması ve katılımcının aktif enfeksiyon belirtilerinin olmaması, ayrıca son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsünün olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Öncelikle çocuğunuzun için sosyodemografik bilgi formunu doldurmanız istenecektir. Sonrasında eşlik eden hastalıkları tespit etmek için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY/K-SADS-PL-DSM-5) uygulanacaktır. OSB şiddetini belirlemek için Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği-CARS ve Sosyal İletişim Ölçeği, Güçler ve Güçlükler Anketi-SDQ, Sorun Davranışlar Kontrol Listesi-ABC uygulanacaktır.

Anlamadığınız ya da okumakta zorlandığınız herhangi kısımda Araş. Gör. Dr. Şeyda Çelik Göksoy size yardım edecektir. Bu değerlendirmelerin sonrasında klinik hemşiresi tarafından çocuğunuzdan 5-8 cc kan alınacak, özel bir tüpün içine alındıktan sonra incelemeyi yapacak laboratuvara gönderilecektir. Bu çalışma esnasında daha önceden kullandığınız ilaçlarınızı kullanmaya devam edebilirsiniz, çalışma ile ilgili size başka bir ilaç verilmeyecektir.

SORUMLULUKLARIM NELERDİR? Araştırma için yapılacak görüşmeye ve kan vermeye kendi imkanlarınızla gelmeniz istenecektir. Araştırmaya katıldığınız için rutin tedavi masraflarınız dışında bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEK? Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 2 saat kadardır. Birden fazla görüşme planlanmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARARLAR NELERDİR? Bu araştırma ile Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda İnhibinB,AMH,DHEA-S düzeylerinde farklılıklar olup olmadığını görerek hastalığın biyolojik ve gelişimsel nedenlerini daha iyi anlamak amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NELERDİR? Bu araştırma için sizden kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında kan alınan bölgede ağrı ve morarma ile nadiren işlem sırasında bayılma olabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük kan pıhtısı oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASI SAKINCALI İLAÇLAR VEYA BESİNLER NELERDİR? Eğer herhangi bir nedenle kan sulandırıcı ilaç kullanıyorsanız gerekli önlemlerin alınabilmesi için bunu kan alma işleminden önce söylemelisiniz. Kan alımı esnasında aç kalmanız gerekli değildir. Çalışma esnasında tarafımızdan size herhangi bir ilaç

uygulaması söz konusu olmayacağından çeşitli nedenlerle kullandığınız başka ilaçlarınız varsa bunları doktorlarınızın uygun gördüğü şekilde almaya devam ediniz.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Çalışma kriterlerine uymamanız veya çalışma sürecinde araştırdığımız değerlerin değişmesine neden olabilecek herhangi bir durum gelişmesi halinde çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Bu durum çocuğunuzun tedavisini etkilemeyecektir, poliklinik hekimi takibine devam edecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ARAMAM GEREKİRSE SİZE NASIL ULAŞABİLİRİM? Araştırma hakkında bilgi almak için ya da diğer sorularınız için 05321380668'dan Araş. Gör. Dr. Şeyda Çelik Göksoy'a ulaşabilir ya da ya da 12832'den klinik sekreteri Sema Tınmaz'a mesaj bırakabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR? Bu araştırma ile ilgili hiçbir tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR? Bu çalışmayı destekleyen kurum İstanbul Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE ŞAHSIMA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Bu çalışma gönüllülük esasına dayalı olup size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları yukarıda belirtilen bilimsel amaçla kullanılacaktır. Alınan kan örnekleri, daha sonra başka biyolojik ve kalıtsal faktörleri incelemek amacı ile de kullanılabilir. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz veya araştırmadan ayrılmanız çocuğunuzun polikliniğimizdeki tedavi sürecini etkilemeyecektir.

ARAŞTIRMA ESNASINDA VERDİĞİM BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ SAĞLANABİLECEK MİDİR? Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Tıbbi bilgilerinize sadece araştırmada yer alan kişilerle araştırmanın güvenilirliğini denetleyen kurum ve kuruluşlar ulaşabilirler.

Katılımcının Velisinin/Vasisinin Beyanı

Sayın Araş. Gör. Dr. Şeyda Çelik Göksoy tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Araş. Gör. Dr. Şeyda Çelik Göksoy'a 05321380668 nolu telefon ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Süleymaniye Mahallesi Takvimhane Cad. No:19 adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

- "Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda, İnhibin B, AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı Kontroller İle

Kıyaslanması” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum

- “Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda, İnhibin B, AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı Kontroller İle Kıyaslanması ” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- “Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda, İnhibin B, AMH, DHEA-S Serum Düzeylerinin ve Parmak Oranının(2D/4D) Sağlıklı Kontroller İle Kıyaslanması ” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Velisinin/Vasisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Yasal temsilcinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

7.3. Ek.3 Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Dosya No:

Cinsiyeti: 1-Kız 2-Erkek

Doğum Tarihi:

Boy: Kilo:

Sınıfı:

El kullanımı: 1-Sağ 2-Sol

El Tercihi Kazanım Zamanı:

Kardeş Sayısı:

Ailenin Kaçınıcı Çocuğu:

ANNE:

Yaşı:

Tahsil durumu: 1- Yok () 2- Okuryazar () 3- İlkokul ()

4- Ortaokul () 5- Lise () 6- Üniversite ().....(eğitim yılı)

the mean of duration of education of parent

Meslek: 1- Çalışıyor () 2- Çalışmıyor

Sağlık durumu: 1- Sağlıklı () 2- Tıbbi hastalık ().....)

3- Psikiyatrik hastalık ()(Tedavi fayda var/yok/kısmi)

BABA:

Yaşı:

Tahsil durumu: 1- Yok () 2- Okuryazar () 3- İlkokul ()

4- Ortaokul () 5- Lise () 6- Üniversite ().....

Meslek: 1- Çalışmıyor () 2- İşçi () 3- Memur () 4- Serbest ()

Sağlık durumu: 1- Sağlıklı () 2- Tıbbi hastalık () (.....)

3- Psikiyatrik hastalık () (Tedavi fayda var/yok/kısmi)

Aile Gelir Durumu: Asgari ücret ve altı ()

Asgari ücret üstü ()

Akraba Evliliği: 1- Var 2- Yok

Anne Babanın Birliktelik Durumu: 1- Evli 2- Boşanmışlar 3- Ayrı oturuyorlar

4- Anne yada babadan biri ölmüş

PRENATAL ÖYKÜ

Düşük tehdidi: 1- Var 2- Yok

Sigara kullanımı: 1- Var 2- Yok

Alkol kullanımı: 1- Var 2- Yok

Madde kullanımı: 1- Var 2- Yok

X-Ray: 1- Var 2- Yok

Travma: 1- Var 2- Yok

Operasyon: 1- Var 2- Yok

Psikososyal sorun: 1- Var 2- Yok

İlaç kullanımı: 1- Var 2- Yok

Enfeksiyon öyküsü: 1- Var 2- Yok

Folik asit kullanımı: 1- Var 2- Yok

DOĞUM ÖYKÜSÜ

1- NSVY

2- Sezeryan

3- Forsepe yardımcı ile

4- Vakum yardımcı ile

Doğum zamanı: 1- Prematüre 2- Term 3- Postmaturite

Doğum kilosı:

Doğum komplikasyonu: 1- Var 2- Yok

GELİŞİM ÖZELLİKLERİ

OSB şiddeti: Genel: 1-Hafif 2-Orta 3-Ağır

A Kümesi: 1-Hafif 2-Orta 3-Ağır

B Kümesi: 1-Hafif 2-Orta 3-Ağır

Mental retardasyon: 1-Var 2-Yok Puan:

Katatonı: 1-Var 2-Yok

Regresyon öyküsü: 1-Var 2-Yok

Self-mutilasyon: 1- Var 2- Yok

Özgeçmiş: (Çocuğun tanı konulmuş herhangi bir hastalığı var mı?)

Psikiyatrik ilaç kullanımı: 1-Var 2-Yok

Kronik hastalığı: 1- Var 2- Yok

Non-psikiyatrik ilaç kullanımı: 1-Var 2-Yok



7.4. Ek.4 Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği



**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ***



Çocuğun Adı Soyadı:

Tarih:/...../.....

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

- **1 Puan** (İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok) Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızımlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal ilişkiler). Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızımlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal ilişkiler). Çocuk çoğu zaman soğuk (uzak, yetişkinin farkında değilmiş gibi gözükür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal ilişkiler). Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

- **1 Puan** (Uygun taklit). Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal taklit). Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal taklit). Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal taklit). Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

- **1 Puan** (Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler). Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal duygusal tepkiler). Çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal duygusal tepkiler). Çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler). Tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

- **1 Puan** (Yaş uygun vücut kullanımı). Çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal vücut kullanımı). Bazı minör tuhaflikler olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal vücut kullanımı). Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Orta derecede anormal vücut kullanımı). Yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğun katılmasına rağmen devam edebilir.

*Childhood Autism Rating Scale (CARS); Schopler E. ve ark. 2007, Gassaloğlu S.İ. ve ark. 2016.

V. NESNE KULLANIMI

- **1 Puan** (Oyuncak ve diğer nesnelerle ilgilenme ve uygun kullanma). Beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk). Çocuk bir oyuncakla atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncakı etrafa çarpma veya emme)
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk). Çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncakın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmını tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk). Çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklıkla olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

- **1 Puan** (Değişikliklere yaşına uygun tepki). Günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik). Yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik). Çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik). Çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

- **1 Puan** (Yaşına uygun görsel tepki). Çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Görmeye, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyarlarla birlikte kullanılır.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal görsel tepki). Çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal görsel tepki). Yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal görsel tepki). Çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri şekilleri gözlemlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

- **1 Puan** (Yaşına uygun dinleme tepkisi). Çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyarlarla birlikte kullanılır.
- **1.5 Puan:** (Bu puanlar arasında ise)
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal dinleme tepkisi). Tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal dinleme tepkisi). Çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal dinleme tepkisi). Çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAT, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

- **1 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki). Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok az tepki gösterir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

- **1 Puan** (Normal korku veya ürkeklik). Çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

- **1 Puan** (Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim).
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal sözel iletişim). Konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanılabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal sözel iletişim). Konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhaflıklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal sözel iletişim). Anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir veya bazı anlaşılabilir kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

- **1 Puan** (Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim).
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Sözel olmayan iletişimin immatür kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtmemektedir ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözüktür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

- **1 Puan** (Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi). Çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar gösterebilir.

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

- **1 Puan** (Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka). Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik). Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik). Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik). çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

- 1 Puan** (Otizm yok). Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.
- 1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise)
- 2 Puan** (Hafif otizm). Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.
- 2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- 3 Puan** (Orta derecede otizm). Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.
- 3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- 4 Puan** (Ağır otizm). Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

TOPLAM PUAN: (.....)**SONUÇ****15-29 Puan:** Otizm yok**30-37 Puan:** Hafif-Orta Derecede Otizm**38-60 Puan:** Ağır Derecede Otizm

7.5. Ek.5 Sosyal İletişim Ölçeği

EK-1 Sosyal İletişim Ölçeği

SOSYAL İLETİŞİM ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı-soyadı:

Doğum tarihi:

Görüşme tarihi:

Çocuğun yaşı:

Cinsiyeti: Kız () Erkek ()

Yanıtlayan kişinin adı-soyadı:

Yakınlık derecesi:

Doktorun adı:

Yönergeler: Bu ölçeği doldurmak için zaman ayırdığınız için teşekkürler. Lütfen her soruyu *evet* ya da *hayır*'ı daire için alarak yanıtlayınız. Az sayıda soru birbiriyle ilişkili bir çok davranış tipiyle ilişkilidir; lütfen bu davranışlar herhangi bir zamanda var olmuşsa *evet*'i işaretleyiniz. Bazı davranışların hiç olup olmadığından emin olamasanız da lütfen her soruya düşüncelerinize dayanarak *evet* ya da *hayır* olarak yanıt verin.

1. Şu anda kısa tümcecikler ya da cümlelerle konuşabiliyor mu?
Eğer *Hayır* ise 8. soruya atlayın evet hayır
2. Onunla karşılıklı, sırayla konuşulan ve sizin söylediklerinizi
takip eden bir "sohbet" kurabilir misiniz? evet hayır
3. Hiç garip tümcecikler kullandığı ya da aynı şeyi tam olarak
aynı şekilde tekrar tekrar söylediği olur mu
(ya diğer kişilerden duyduğu ya da kendisinin
uydurduğu tümcecikler olabilir) ? evet hayır
4. Hiç sosyal olarak uygun olmayan sorular ya da ifadeler
kullanır mı? Örneğin hiç düzenli olarak uygunsuz
zamanlarda kişisel sorular sorduğu ya da kişisel
yorumlar yaptığı olur mu? evet hayır
5. Hiç zamirleri karıştırdığı olur mu?
(örneğin ben yerine sen ya da o demek gibi) evet hayır
6. Hiç kendisinin uydurduğu ya da icat ettiği kelimeler
kullandığı; birşeyleri garip ve dolaylı olarak ifade ettiği
ya da birşeyleri mecazi olarak söylediği olur mu?
(örneğin buhar yerine sıcak yağmur demek gibi) evet hayır
7. Hiç aynı şeyi tam olarak aynı şekilde tekrar tekrar
söylediği ya da sizin bir şeyi aynı şekilde tekrar tekrar
söylemeniz için ısrar ettiği olur mu? evet hayır

8. Hiç yaptığı şeyleri çok belirli, özel bir şekilde, sırayla ya da sizin yapmanızda ısrar ettiği törensel davranışlar şeklinde yapmak zorunda olur mu?..... evet hayır
9. Söyleyebildiğiniz kadarıyla yüz ifadesi genellikle duruma uygun görünür mü?..... evet hayır
10. Hiç sizin elinizi bir araç gibi ya da kendi vücudunun bir parçası gibi kullanır mı?
(örneğin sizin elinizle işaret etme, kapıyı açmak için sizin elinizi kapı koluna koymak gibi).....evet hayır
11. Hiç diğer insanlara garip görünebilecek şeylerle çok fazla uğraşacak şekilde ilgilendiği olur mu?
(örneğin trafik ışıkları, listeler)..... evet hayır
12. Hiç bir oyuncak ya da nesneyi amaçlandığı şekilde kullanmak yerine parçalarıyla daha fazla ilgileniyor görüldüğü olur mu?
(örneğin bir arabanın tekerleklerini çevirme).....evet hayır
13. Hiç yoğunluk olarak alışılmadık ancak diğer açılardan kendi yaş grubuna ve arkadaşlarına uygun özel ilgileri olur mu?
(örneğin trenler, dinazorlar) evet hayır
14. Hiç insanların ya da diğer şeylerin görüntüsüne, kokusuna, tadına, sesine ya da onlara dokunmaya alışılmadık bir ilgi gösterdiği olur mu? evet hayır
15. Hiç ellerine ya da parmaklarına kanat çırpır gibi hareketler yaptırdığı ya da parmaklarını gözlerinin önünden geçirerek garip şekilde hareket ettirdiği olur mu? evet hayır
16. Hiç tüm vücuduna dönme ya da tekrar tekrar aşağı yukarı zıplama gibi karmaşık hareketler yaptırdığı olur mu?..... evet hayır
17. Hiç kendisine kendi kolunu ısırma ya da kafasını vurma gibi hareketlerle bilerek zarar verdiği olur mu?..... evet hayır
18. Hiç yanında etrafta taşımak zorunda olduğu (yumuşak bir oyuncak ya da battaniye dışında) bir nesne olur mu? evet hayır
19. Özellikle sevdiği, yakın arkadaşları ya da bir *en iyi* arkadaşı var mıdır?..... evet hayır

Aşağıdaki davranışlar için lütfen çocuğunuzun 4. ve 5. yaş günleri arasındaki zaman dilimine odaklanın. Okula başlama, taşınma, yılbaşı ya da bayramlar ya da sizin aileniz için rahatlıkla hatırlanabilecek olan olaylara odaklanırsanız o dönemdeki şeylerin nasıl olduğunu daha rahat hatırlayabilirsiniz. Eğer çocuğumuz henüz 4 yaşında değilse lütfen son 12 ayı dikkate alın.

- | | | |
|---|------|-------|
| 20. 4-5 yaş arasıdayken, hiç sadece arkadaşça davranmak için
(birşey elde etmek için değil) sizinle konuştuğu olur muydu? | evet | hayır |
| 21. 4-5 yaş arasıdayken, hiç sizi (ya da diğer kişileri)
kendiliğinden taklit ettiği olur muydu?
(ömeğin elektrikli süpürge ile yerleri süpürme,
bahçe ile ilgilenme ya da birşeyleri tamir etme)..... | evet | hayır |
| 22. 4-5 yaş arasıdayken, hiç etrafındakileri
size göstermek için (onları istediği için değil)
kendiliğinden parmağıyla işaret ettiği olur muydu?..... | evet | hayır |
| 23. 4-5 yaş arasıdayken, size istediği şeyi anlatmak için
parmağıyla göstermek ya da elinizden çekmek dışında
başka jest kullandığı olur muydu?..... | evet | hayır |
| 24. 4-5 yaş arasıdayken, başını <i>evet</i> anlamında sallar mıydı?..... | evet | hayır |
| 25. 4-5 yaş arasıdayken, başını <i>hayır</i> anlamında sallar mıydı?..... | evet | hayır |
| 26. 4-5 yaş arasıdayken, sizinle birşeyler yaparken
ya da sizinle konuşurken sizin yüzünüze
doğrudan bakar mıydı?..... | evet | hayır |
| 27. 4-5 yaş arasıdayken, eğer birisi ona gülümserse
o da ona gülümser miydi?..... | evet | hayır |
| 28. 4-5 yaş arasıdayken, hiç dikkatinizi çekmek için
size birşeyler gösterir miydi? | evet | hayır |
| 29. 4-5 yaş arasıdayken, sizinle hiç yiyecek dışında
birşeyler paylaşır mıydı? | evet | hayır |
| 30. 4-5 yaş arasıdayken, hiç eğlendiği bir şeye
sizin de katılmanızı ister gibi görünür müydü? | evet | hayır |
| 31. 4-5 yaş arasıdayken, hiç siz üzgün ya da hastayken
sizi avutmaya çalışır mıydı? | evet | hayır |

32. 4-5 yaş arasıdayken, hiç size bakar ve dikkatinizi çekmek için kelimeler, sesler ya da hareketler kullanır mıydı?..... evet hayır
33. 4-5 yaş arasıdayken, normal yüz ifadeleri gösteriyor muydu? evet hayır
34. 4-5 yaş arasıdayken, hiç kendiliğinden *yağ satarım bal satarım* gibi sosyal oyunlara katılır ya da bunlardaki hareketleri kopya etmeye çalışır mıydı? evet hayır
35. 4-5 yaş arasıdayken, hiç hayali oyunlar oynar mıydı?.....evet hayır
36. 4-5 yaş arasıdayken, hiç yakın yaştaki tanımadığı çocuklarla ilgileniyor gibi görünür müydü?..... evet hayır
37. 4-5 yaş arasıdayken, başka bir çocuk ona yaklaştığında olumlu davranır mıydı?.....evet hayır
38. 4-5 yaş arasıdayken, eğer odaya girdiğinizde onun ismini söylemeden konuşmaya başlasaydınız genelde size bakar ve dikkat eder miydi? evet hayır
39. 4-5 yaş arasıdayken, hiç sizin, diğer çocuğun neyi taklit ettiğinin farkında olduğunu söyleyebileceğiniz şekilde başka bir çocukla hayali oyun oynar mıydı? evet hayır
40. 4-5 yaş arasıdayken, saklambaç ya da top oyunları gibi diğerleriyle ortaklaşa bir şekilde katılmasının gerektiği oyunlar oynar mıydı? evet hayır

7.6. Ek.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
OTİZM BİRİMİ

Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

Hastanın Adı ;
Dosya No ;

Doğum Tarihi ;
Tarih ;

Aşağıdaki soruları, çocuğunuzun son 1 aydır davranışları göz önünde bulundurarak doldurunuz.

- 0..... davranış problem oluşturmaz
1..... davranış hafif şiddette bir problem oluşturur.
2..... davranış orta derecede bir problem oluşturur.
3..... davranış şiddetli probleme yol açar.

1. Atılgandır (düşünmeden hareket eder.).	0	1	2	3
2. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
3. Sakin oturmaz.	0	1	2	3
4. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
5. Grup etkinliklerini bozar.	0	1	2	3
6. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
7. Aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
8. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
9. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat)	0	1	2	3
10. Ders sırasında yerinde oturmaz.	0	1	2	3
11. Nesneleri bir yere vururken ayaklarını yere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
12. Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgan olur.	0	1	2	3
13. Garip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
14. Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
15. Huzursuz, sakin oturmaz.	0	1	2	3
16. Sınıf etkinliklerinde tepki vermez.	0	1	2	3
17. Diğerlerine çok az sosyal tepki verir.	0	1	2	3
18. Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
19. İlişki kurmak ya da ulaşmak güçtür.	0	1	2	3
20. Kendisi ile konuşulduğunda dikkatini vermez.	0	1	2	3
21. Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde yetersizlik vardır.	0	1	2	3
22. Hiçbir şey yapmaz, oturup etrafı seyreder.	0	1	2	3
23. İşbirliği yapmaz.	0	1	2	3
24. Yönergelere dikkatini vermez.	0	1	2	3
25. Bir pozisyonda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
26. Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
27. İçeride kalmayı, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
28. Kendisini diğerlerinden uzak tutar.	0	1	2	3
29. Dalgın, boşluğa bakar.	0	1	2	3
30. Kayıtsız, tembel /miskin, hareketsizdir.	0	1	2	3
31. Kolayca dikkati başka tarafa çekilir.	0	1	2	3
32. Sevgiye/ şefkate olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
33. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	0	1	2	3
34. Anlamsız, tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
35. Yinelenen el, baş ve vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
36. Öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
37. Kollarını, bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
38. Yinelenen, tekrar edilen hareketleri vardır.	0	1	2	3
39. Hareket eder ya da başını öne arkaya sallar.	0	1	2	3
40. Kasıtlı olarak kendini incitir.	0	1	2	3

41. Kendine fiziksel zarar verir.	0	1	2	3
42. Kendisine zarar verir.	0	1	2	3
43. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
44. Tekrarlanan konuşmaları vardır.	0	1	2	3
45. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
46. Diğerlerinden ayrı olmayı ister.	0	1	2	3

1. Aşırı hareketlilik (1-15) ;
2. Atalet (16-33) ;
3. Yinelenen davranışlar (34-39) ;
4. Zarar veren davranışlar (40-42) ;
5. Diğer davranışlar (43-46) ;

TOPLAM PUAN ;



7.7. Ek.7 Güçler ve Güçlükler Anketi

GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur)

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamıyorsanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı:

Kız / Erkek

Doğum Tarihi:

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	☐	☐	☐
Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	☐	☐	☐
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur	☐	☐	☐
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncakını, kalemini v.s.)	☐	☐	☐
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	☐	☐	☐
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	☐	☐	☐
Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.	☐	☐	☐
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	☐	☐	☐
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	☐	☐	☐
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	☐	☐	☐
En az bir yakın arkadaşı vardır.	☐	☐	☐
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	☐	☐	☐
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıdır.	☐	☐	☐
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	☐	☐	☐
Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.	☐	☐	☐
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	☐	☐	☐
Kendinden küçüklere iyi davranır.	☐	☐	☐
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	☐	☐	☐
Diğer çocuklar ona takarlar yada onunla alay ederler.	☐	☐	☐
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	☐	☐	☐
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	☐	☐	☐
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	☐	☐	☐
Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.	☐	☐	☐
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	☐	☐	☐
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	☐	☐	☐

İmza:

Tarih:

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):

Yardımanız için teşekkür ederiz

© Robert Goodman, 2005