

**Original article / Araştırma****Konjenital adrenal hiperplazisi olan çocuk ve ergenlerde otistik özellikler ve 2D:4D parmak oranlarının ilişkisi****Gizem Melissa KOCAMAN,<sup>1</sup> Recep ÖZMERDİVENLİ,<sup>2</sup> Çiğdem YEKTAŞ,<sup>3</sup> Semih BOLU,<sup>4</sup> Yunus Emre HASKILIÇ,<sup>5</sup> Ayten ERDOĞAN<sup>6</sup>****ÖZET**

**Amaç:** Hem konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hem de otizm spektrum bozukluğu (OSB) çok nadir olarak görüldüğünden, KAH olan çocuk ve ergenlerde OSB görülme oranının artmış olup olmadığını saptamak güçtür. KAH ile OSB'nin düşük 2D:4D parmak oranları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada KAH olan çocuk ve ergenlerde ve normal kontrol grubu çocuklarda OSB ve 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Çalışmaya, 3-18 yaşları arasında, Düzce Üniversitesi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi bölümünde izlenen klasik KAH tanısı konmuş otuz çocuk ve ergen alındı. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla bire bir eşleştirilmiş 30 sağlıklı çocuk ve ergen alınmıştır. Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin anne-babalarının Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-ABC) ve sosyodemografik veri formunu doldurmaları sağlandı. Sosyodemografik veri formunda olgunun yaş, cinsiyet, annenin gebeliği sırasında yaşadığı psikiyatrik ve fiziksel sorunlar, sigara, alkol kullanım öyküleri, aldığı ilaç ve tedaviler, gebelik komplikasyonları, erken ve zor doğum öyküsü sorgulandı. Çalışmaya alınan tüm olgularla psikiyatrik eş tanıları dışlamak amacıyla klinik görüşme yapıldı. **Bulgular:** KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'lı grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. KAH grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KAH grubu ABC ölçeği puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. KAH'lı grupta ABC ölçeği puanları ile sağ el 2D:4D oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. **Sonuç:** Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, düşük sağ el 2D:4D oranı ile OSB'nin etiyolojisinde testosteron hormonunun rolünün olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Gelecekte sadece her iki cinsiyetteki çocuk ve ergenlerin alt tip dağılımındaki sayıları artırılarak yapılacak çalışmaların bu ilişkilerin daha iyi tanımlanabilmesi açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2017; 18(4):395-403)

**Anahtar sözcükler:** Otizm, çocuk, ergen, davranış problemleri, konjenital adrenal hiperplazi, 2D:4D parmak oranı, androjen hormonlar

**Autistic feature and 2D:4D finger ratio relations children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia****ABSTRACT**

**Objective:** Because congenital adrenal hiperplazi (CAH) and autism spectrum disorders (ASD) is rarely seen, it is difficult to assess whether the increased incidence of ASD in girls with CAH. ASD behaviors and 2D:4D finger ratio changes in patients with androgen overproduction have been reported. The aim of this study is determining the

<sup>1</sup> Biyolog, <sup>2</sup> Prof. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Düzce

<sup>3</sup> Yrd. Doç. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD; <sup>4</sup> Uzm. Dr., Çocuk Endokrinolojisi BD, Düzce

<sup>5</sup> Arş. Gör. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, Ankara

<sup>6</sup> Prof. Dr., Beykent Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

**Yazışma adresi / Correspondence address:**

Gizem Melissa KOCAMAN, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Düzce

E-mail: gizemmelissa@hotmail.com

Geliş tarihi: 14.08.2016, Kabul tarihi: 01.02.2017, doi: 10.5455/apd.239006

2D:4D finger ratios and ASD features in girls with CAH and normal control group. **Methods:** The study group will consist of thirty female children and adolescents between the ages of 3 and 15 who are diagnosed with classic CAH who were followed at the Pediatric Endocrinology Department of Düzce University Medical Faculty Hospital. For the control group, 30 healthy children and adolescents equalized with CAH patients in terms of age and gender will be taken. All patients and controls examined for psychiatric disorders. by clinicians Patients and control groups filled Autism Behavior Checklist and semistructured sociodemographic form that evaluated the gender, age, pregnancy and birth complications, history of mothers' cigarette and alcohol use. 2D:4D ratios were measured in both of control and CAH groups. **Results:** KAH group right and left hand 2D:4D ratios were statistically lower compared to controls and also lower 2D:4D ratios had association with high ABC scores. When compared with control group, CAH group ABC scores were significantly higher. In KAH group there was a positive correlation between 2D:4D ratios and ABC scores. **Conclusion:** In light of present study findings, suggest that high androgen may have effect on low 2D:4D ratios and high ASD symptoms. Further researchs with a large sample are needed in this field. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(4):395-403)

**Keywords:** autism, child, ergen, behavior problems, congenital adrenal hyperplasia, 2D:4D rates, androgen hormones

## GİRİŞ

Prenatal androgen hormonlarının insan davranışı üzerine etkisini araştırmada klasik yaklaşım, prenatal dönemde ciddi hormon değişikliklerine neden olan, otozomal çekinik geçişli konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi durumların incelenmesidir. KAH, prenatal dönemden başlayarak testosteron dahil adrenal hormonların aşırı yüksek olması ile karakterize ve bir enzim eksikliği (genellikle 21 hidroksilaz) sonucu gelişen bir hastalıktır.<sup>1</sup> KAH iki cinsiyette de ortaya çıkabilmektedir, erkeklerde testosteron düzeyleri normal olup, genital değişiklikler gözlenmez. KAH'li kızlarda ise prenatal dönemden itibaren artmış androgen maruziyeti nedeniyle ambigu genitalya oluşur, genellikle doğumda belirlenir ve hormonal durumu düzenlemek için postnatal olarak kortikosteroidlerle tedavi yapılır. KAH'li kızlarda çocukluk döneminde, erkek çocuklara özgü davranışlar, oyunlarda karşı cinsiyetten arkadaş tercihi, klasik kız oyuncaklarından çok araba ve top oynama gibi karşı cins ait oyuncak seçimleri gözlenebilir. Cinsiyet rolü ve davranışlarda bu değişiklikler görülse de, ergenlikte cinsel kimlik gelişimi açısından KAH'li kızların çoğunda biyolojik cinsiyetleri ile uyumlu yönde cinsel kimlik gelişimi olmaktadır.<sup>2</sup>

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) karşılıklı sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim ve hayali oyun kurmada bozukluk, kısıtlı ilgi alanı ve yineleyici davranışlarla giden nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB erkeklerde kızlara göre çok daha yüksek oranda görülür. Klasik otizmde erkek/kız oranı 4 iken, daha hafif formda OSB'ler için bu oran 9'dur. OSB'de gözlenen bu cinsiyet farklılığının otistik özelliklerin prenatal dönemde maruz kalınan androgen düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda amniyon sıvısındaki testosteron düzeyleri ve otistik davranışlar arasında ilişki *Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(4):395-403

bulunduğu gösterilmiştir. Amniyon sıvısındaki testosteron düzeyi ile erkek çocukların 12. Aydaki göz teması, 18-24. aydaki konuşma gelişimi ve 4 yaşında sosyal ilişki kalitesi ile negatif ilişkisinin olduğu saptanmıştır.<sup>3</sup> Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda; prenatal dönemde gelişmekte olan beyin, yüksek testosteron düzeylerine maruz kalmasının OSB'nin etiyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>4-11</sup>

Prenatal androgen maruziyeti aynı zamanda ikinci parmak (2D) ve dördüncü parmak (4D) uzunluk oranları üzerinde etkili olup bu oranın (2D:4D) fetal testosteron aktivitesiyle şekillendiğini gösteren birçok yayın vardır.<sup>5,9,11-22</sup> Buna göre prenatal dönemde fetal testosteron (FT) etkisiyle iki eldeki dördüncü parmak, ikinci parmağa göre göreceli olarak daha fazla uzamaktadır. <sup>4,11,22</sup> FT düzeyleri yüksek olduğunda 2D:4D oranları da görece daha düşük olarak ölçülmektedir.<sup>9,24,25</sup> Başka deyişle, intrauterin testosteron düzeyleri ile eldeki ikinci parmak ve dördüncü parmak uzunluklarının oranı (2D:4D) ters orantılıdır. 2D:4D oranları intrauterin 14. haftadan itibaren tüm yaşam evreleri boyunca sabit kalmaktadır.<sup>12,13</sup>

Çalışmalarda sol el tercihi, iyi görsel-uzamsal beceriler, otizm, Asperger bozukluğu, dikkatli karar verme, düzenlilik, sorumluluk/kararlılık ve analitik düşünme gibi özellikleri ile 2D:4D oranında azalma arasında ilişki bulunmuşken; akıcı dil kullanımı, yüksek düzey duygusal dışa vurum gibi durumlarla da 2D:4D oranında da artış arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>9,20,26</sup> Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ile düşük 2D:4D parmak oranları arasında da bağlantı olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Şimdiye kadar yapılan birkaç çalışmada OSB'li bireylerde 2D:4D oranları düşük bulunmuş olup HOXD genleri ile otistik spektrum bozukluğu ve parmak morfogenezi, özellikle de düşük 2D:4D

parmak oranları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>11,25,28</sup>

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

## YÖNTEM

### Örneklem

Araştırma için etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Araştırma Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Deneklerin anne-babalarına aydınlatılmış onam formu verilerek izinleri alınmıştır. Ocak 2010-Ocak 2016 tarihleri arasında Düzce ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bölümü'nde izlenen, yaşları 3-18 arasında KAH hastalarından oluşturuldu. Araştırmaya katılacak hasta sayısı az olduğu için araştırma öncesi güç analizi yapılmamış olup, araştırma tarihleri arasında KAH tanısı konan bütün hastalar çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubuna Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran, kronik hastalığı olmayan ve sağ elini kullanan çocuk ve ergenler alındı.

Bütün denekler çocuk psikiyatri kliniğinde görevli hekimler tarafından muayene edilerek Diagnostic Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) tanı sınıflamasında yer alan otistik spektrum bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayıp karşılamadığı değerlendirildi. Çalışmada dışlama ölçütü olarak çocuklarda iskelet anomalisi ve diğer kronik tıbbi hastalığı bulunması olarak belirlendi.

### Veri toplama araçları

**Sosyodemografik Bilgi Formu:** Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin anne-babalarının, araştırmacılar tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formunu doldurmaları sağlandı. Veri formunda olgunun sosyodemografik özellikleri; adı soyadı, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, anne-babanın yaşları ile ilgili bilgilere yer verildi. Ek olarak annenin gebeliği sırasında yaşadığı psikiyatrik ve fiziksel sorunlar, sigara, alkol kullanım öyküleri, aldığı ilaç ve tedaviler, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, süresi, erken ve zor doğum öyküsü sorgulandı.

**Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL):** Çalışmaya alınan tüm olgularla psikiyatrik eş tanıları dışlamak ve OSB tanısını koymak amacıyla klinik görüşmeye ek olarak ODKL (Autism Behavior Checklist - ABC) dolduruldu. ODKL, Krug ve arkadaşları tarafından 3-12 yaşları arasındaki bireylerde OSB'yi değerlendirmek amacı ile ilk olarak 1978 yılında oluşturulmuş, 1993 ve 2008'de revize edilmiştir.<sup>29</sup> ODKL'nin 1993 sürümü, 57 maddeden oluşup beş alt ölçeği (duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve özbakım becerileri) içermektedir. Maddeler gözlemlenen çocukta varsa, yanıt anahtarına göre 1-4 arasında puan verilmektedir. ODKL'nin 2008 sürümü araştırmacıların elediği 10 madde dışında aynı maddeleri içermektedir. Eski sürümdeki puanlama sistemi de kaldırılmış olup 2008 sürümünde maddeler '0 (Yok) ve 1 (Var)' şeklinde puanlanmaktadır. Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>30,31</sup>

### 2D:4D oranının belirlenmesi

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin iki ellerinin işaret ve yüzük parmakları dijital kumpas ile ölçülüp, 2D:4D parmak oranları belirlenmiştir. Ölçümü çalışmayı yürüten hekimler yapmıştır. Bu ölçüm, iki elin işaret ve yüzük parmaklarının, metakarpofalangeal eklem volar yüzündeki proksimal kıvrımından, parmak ucuna kadar 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ile yapılarak, işaret parmağı uzunluğunun yüzük parmağın uzunluğuna oranı belirlendi.

### İstatistiksel analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma (SD), sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı ve tablolar halinde verildi. Sayısal tipteki özellikler açısından KAH ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında independent samples t-test, kategorik özelliklerle gruplar arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise tablolardaki frekansların büyüklüğüne bağlı olarak Pearson ki-kare veya Fisher exact test kullanılmıştır. İstatistik sonuçlarının değerlendirilmesinde tip 1 hata yapma olasılığı %5 alınmış ve hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ocak 2010-Ocak 2016 tarihleri arasında Düzce ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi bölümünde izlenen 34 KAH hastası saptanmıştır. İki hasta çalışma için onam verilmediği için çalışmaya alınamamıştır.

**Sosyodemografik bulgular**

Sosyodemografik veri formları değerlendirildiğinde hasta grupları ve kontrol grubu arasında KAH grubunun yaş ortalamasının anlamlı düzeyde düşük olduğu (KAH grubunun yaş ortalaması  $8.84 \pm 4.06$ , KAH grubunun  $10.90 \pm 1.46$ ;  $p=0.009$ )

saptandı. KAH'lı grupta maternal prenatal stres ve zor doğum öyküleri; gebelikte annede fiziksel ve psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara-alkol kullanımı ile gebelik komplikasyonları ve prematüre doğum sıklığında iki grup arasında fark bulunmadı.

**Tablo 1.** Sosyodemografik verilerin sayı ve % olarak gruplara göre dağılımı

	KAH		Kontrol		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					<0.001
Erkek	4	12.5	10	16.9	
Kadın	28	87.5	49	83.1	
Gebelik ilaç kullanımı					0.539
Yok	32	100.0	57	96.6	
Var	0	0.0	2	3.4	
Gebelik madde kullanımı					
Yok	32	100.0	59	100.0	
Gebelikte fiziksel-psikiyatrik hastalık					0.089
Yok	27	84.4	56	94.9	
Fiziksel	5	15.6	2	3.4	
Psikiyatrik	0	0.0	1	1.7	
Gebelikte stres					0.631
Yok	24	75.0	40	69.0	
Var	8	25.0	18	31.0	
Gebelik süresi					0.104
Zamanında	25	78.1	54	91.5	
<38 hf	7	21.9	5	8.5	
Zor doğum					0.718
Yok	28	87.5	50	84.7	
Var	4	12.5	9	15.3	

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

	KAH (s=31) Ort.±SS	Kontrol (s=59) Ort.±SS	p
Sağ el 2D:4D	0.96±0.02	1.00±0.03	<0.001*
Sol el 2D:4D	0.96±0.02	0.99±0.04	<0.001*

Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, \* ki-kare testi

Tablo1'de kategorik özelliklerin sayı ve yüzde olarak gruplara dağılımı yer almaktadır. Buna göre KAH grubunda kadın cinsiyet oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Gebelik ilaç kullanım öyküsü, gebelikte fiziksel-psikiyatrik hastalık öyküsü, gebelik stresi, gebelik süresi ve zor doğum sıklığı açısından KAH ve kontrol grupları arasında anlamlı farka rastlanmadı.

**2D:4D oranları**

KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'lı grupta 2D:4D oranları anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 2).

Maternal prenatal stres ile iki el 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişki açısından KAH grubunda, maternal prenatal stres öyküsü olan çocuk ve ergenlerde sağ el 2D:4D parmak oranları, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p=0.034$ ). Kontrol grubunda prenatal stres öyküsü olan ve olmayan çocuk ve ergenle-

rin iki el 2D:4D parmak oranları karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.64$ ).

### KAH grubu, kontrol grubu ve ODKL puanları arasındaki ilişki

Çalışmamızda ODKL puanları açısından karşılaştırıldığında, KAH grubunun ODKL puanlarının ( $9.17\pm 6.7$ ) kontrol grubu ODKL puanlarından ( $5.5\pm 6.7$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.031$ ).

**Tablo 3.** KAH grubu ODKL puanları ve 2D:4D oranları arasındaki ilişki

			Sol el 2D:4D oranı	ODKL puanı
KAH	Sağ el 2D:4D oranı	Pearson correlation	0.739*	0.247
		Sig (2-tailed)	0.001	0.197
	n	31	29	
	Sol el 2D:4D oranı			0.313
				0.98
				29
Kontrol	Sağ el 2D:4D oranı	Pearson correlation	0.982*	-0.139
		Sig (2-tailed)	0.001	0.419
		n	59	36
	Sol el 2D:4D oranı			-0.158
				0.357
				36

\*  $p<0.01$  (2-tailed)

Tablo 3'te KAH ve kontrol gruplarında ayrı ayrı sağ el 2D:4D ile sol el 2D:4D ve ODKL puan arasındaki ilişki ve sol el 2D:4D ile ODKL puan arasındaki ilişkiler sunuldu. Buna göre hem kontrol, hem de KAH grubunda sağ ve sol el 2D:4D oranları arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Ancak ODKL puanları ile sağ ve sol el 2D:4D oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

### TARTIŞMA

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

Gebeliğin 8-24. haftaları arasında beyin hızlı gelişip organize olduğu, bu dönemde eş zamanlı testosteron pikinin gözlemlendiği bilinmektedir.<sup>32</sup> Gonadal androjenlerin, özellikle testosteronun, hücre göçü, sinaptogenez ve dallanmada önemli rolü vardır.<sup>33</sup> Cinsiyetler arası hormonal farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda, testosteronun beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin iki cinsiyet arasında motor, bilişsel ve dil gelişiminde farklılıklara yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>34</sup> Yapılan bir çalışmada, maternal prenatal stresin, prema-

türe doğum ve prenatal dönemde sinir sisteminde oluşan fiziksel hasarların, annenin gebelik sırasındaki sigara-alkol kullanımının ve doğum komplikasyonlarının OSB için risk oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup> Çalışmamızda KAH grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında, maternal prenatal stres düzeyi ve zor doğum öyküsü, gebelikte annede fiziksel ve psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara-alkol kullanımı, ilaç kullanımı ile gebelik komplikasyonları ve premature doğum sıklığında anlamlı fark bulunamadı. Gruplar arası farklılığın olmayışı, örneklemin sayısının az olması ve olguların hiçbirinde OSB tanısı konmasına yetecek düzeyde belirti bulunmaması nedeniyle olabileceği şeklinde yorumlayabiliriz.

Erişkinlerde, kortizol düzeyi ile testosteron düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu, kortizolün testosteron salınımını baskıladığı bildirilmiş, anne kortizol düzeyi ile fetus kortizol düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu, annenin kortizol düzeyi yükseldiğinde fetus kortizol düzeyinin de arttığı bulunmuştur.<sup>36</sup> Erişkinden farklı olarak fetusta kan kortizol düzeyleri arttıkça testosteron düzeyinin baskılanmadığı, aksine yükseldiği saptanmıştır.<sup>37</sup> Bununla birlikte çalışmalarda özellikle erkeklerde dopamin sisteminin gelişiminin daha yavaş ve hormonal etkilere daha duyarlı olduğu, bu yavaş gelişim nedeniyle testosteron maruziyetinin dopaminerjik gen

ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> Çalışmamızda maternal prenatal stres ve iki el 2D:4D parmak oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KAH grubunda prenatal stres öyküsü olan çocuk ve ergenlerde sağ el 2D:4D parmak oranları olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda prenatal stres öyküsü olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin her iki el 2D:4D parmak oranları karşılaştırıldığında aralarında olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda maternal prenatal stres ve ODKL puanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KAH grubunda prenatal stres öyküsü olan çocuk ve ergenlerde ODKL puanlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda KAH grubunda saptadığımız maternal prenatal stres ve 2D:4D ve ODKL puanları arasındaki ilişki, stres ile tetiklenen kortizol salınımının testosteron üzerinden özellikle erkeklerde OSB belirtileri gelişmesinde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda KAH ve kontrol grubunun iki el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH'li grupta sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olarak saptandı. Sonuçlarımızda KAH grubunun sağlıklı kontrollere göre 2D:4D parmak oranlarının daha küçük olması, daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu.<sup>4,5,24</sup> Sağ ve sol el parmak oranları arasında bu farklılığı bulunmayan çalışmalar da vardır. Düşük 2D:4D oranlarının prenatal dönemde yüksek testosteron maruziyeti ile ilişkilendirildiği göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlarımız bu bulguları destekler niteliktedir.

Çalışmamız sonuçlarında KAH ve kontrol grubunun sağ ve sol el 2D:4D oranları karşılaştırıldığında, KAH grubunda sağ el 2D:4D oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Benzer şekilde çalışmalarda 2D:4D oranları ile ilişkilendirilen fetal testosteron düzeylerinin sosyal gelişim ve empati düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>40</sup> Williams ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, feminize 2D:4D oranlarının erkeklerde emosyonel gelişim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Özdemir ve arkadaşlarının 2D:4D oranları ile empati düzeyinin ilişkisinin incelendiği çalışmada KA-Sİ Çocuk ve Ergen Empati Eğilimleri Ölçeği duygusal ve bilişsel puanları ile 2D:4D oranları arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>30</sup> Eldeki parmak oranları (2D:4D) prenatal androjenlerin bir göstergesi olarak ele alındığında, cinsel yönelimi de içeren birçok cinsiyete bağlı farklılaşmış davranışların, OSB, saldırganlık ve

risk alma davranışlarının bu oranı etkilediğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır.<sup>5,11,14,20-22,24,26,27,41-43</sup>

Manning ve arkadaşları, androjen reseptörleri ileri derecede duyarlı olan erkek bireylerde el 2D:4D oranını daha düşük bulmuşlardır.<sup>44,45</sup> Aksu ve arkadaşları, 63 paramedik öğrenci ile yaptıkları çalışmada, 2D:4D parmak oranı düşük (testosteronu baskın) olan grubun, parmak oranı yüksek olan (östrojeni baskın) gruba göre dikkatli karar verme, düzenlilik, sorumluluk/kararlılık ve analitik düşünme puanlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>26</sup> Bir başka çalışmada ise, sağ el parmak oranlarının prenatal testostereona daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Manning ve arkadaşları otistik kız ve erkek çocuklarla yaptıkları (s=72) çalışmada, otistik çocukların parmak oranlarının beklenenden daha düşük değerler gösterdiğini ve 2D:4D parmak oranının otizm tanısında olası bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>21</sup> Manning ve arkadaşlarının 2D:4D parmak oranı ile ilgili bir başka çalışmasında, androjen reseptör genindeki CAG sıralamalarındaki kısalığın otizmde ve Asperger sendromunda yaygın bir şekilde belirlenebileceğinin öngörüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>44</sup> De Bruin ve arkadaşları, 2D:4D oranının otistik ve Asperger sendromu olan bireylerde, dikkat eksikliği sendromu ve anksiyete bozukluğu olan erkek bireylere göre daha düşük (işaret parmağının yüzük parmağına göre görece daha kısa) olduğunu ortaya koymuştur.<sup>5</sup> De Bruin ve arkadaşları, 35 kız ve 147 erkek çocukta yaptıkları çalışmada, düşük 2D:4D oranının klinikte otizm açısından tanı koydurucu bir belirteç olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir.<sup>20</sup> Bloom ve arkadaşları, otizm spektrum bozukluğu olan 75'i erkek (% 92.6) ve 6'sı kız (%7.4) olmak üzere 81 kişiyle yaptıkları çalışmada kızların erkeklere göre daha düşük 2D:4D oranına sahip olduklarını bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Daha önce yapılan başka çalışmalarda, otizmin tanısının 18 aydan önce güç olabileceği ve 2D:4D parmak oranlarının belki kanıt olarak işe yarayabileceği bildirilmiştir.<sup>15,16,18,24</sup>

Her ne kadar bu çalışmada KAH nedeniyle artmış androjen maruziyetinin bazı otistik özellikleri arttırdığı tespit edilse de (OSB erkeklerde kızlardan daha fazla gözlenir), çalışmamızda KAH grubundaki kız hastaların hiç birinde OSB için cut-off puanlarını aşan bulgu saptanmadı. Bu durum prenatal androjen fazlalığının bazı otistik özelliklerin artmasına neden olabileceği, ancak tanı konabilecek OSB gelişiminde diğer etkenlerin daha önemli olduğuna işaret edebilir. Diğer birçok etken yanında genlerin OSB gelişimi-

minde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Sonuçlarımızın prenatal androjen fazlalığından mı, yoksa KAH klinik özelliklerine mi bağlı geliştiğini ayırt etmek olası olmadığı için yorumu zordur. Çünkü KAH hastası fötüs ek olarak düşük glukokortikoidlere ve yüksek adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına ve postnatal tedavi sonrası aşırı kortizole maruz kalabilmektedir.<sup>2</sup> Bu maruziyetler hem kız, hem de erkek KAH hastalarında oluşmakta iken, bizim çalışmamızda sadece kız KAH hastaların ABC puanlarında yükseklik saptanmıştır. Bundan dolayı çalışma bulgularımız glukokortikoid ve ACTH anormalliği ile ilişkili değil androjen fazlalığı ile ilişkili gibi durmaktadır. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir etkenin de kontrol grubunun sayıca daha düşük olmasının yanı sıra, OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesi ve KAH tedavi başvuru oranlarına bakıldığında çalışmamızla da uyumlu olarak kız cinsiyetin baskın olmasının, çalışmadaki OSB belirti oranları ile ilgili elde edilen sonuçların anlamlı çıkmamasını etkilemiş olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. En önemli sınırlılığı çalışmanın kesitsel olmasıdır, bu nedenle neden-sonuç ilişkisi hakkında yorum

yapmak güçleşmiştir. Çalışmaya katılan bütün deneklerin bir çocuk psikiyatristi tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre değerlendirilerek OSB'nin araştırılması çalışmanın güçlü yanı olmakla birlikte, okuma yazma bilmeyen çocukların da alınabilmesi için çocukların kendisinin doldurduğu bir ölçeğin de ek olarak kullanılamamış olması bir sınırlılıktır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda OSB'li çocuklarda anne-baba 2D:4D parmak oranı ile çocuklardaki 2D:4D parmak oranı arasında bir ilişki olabileceği önerilmediğinden, annenin ve babanın 2D:4D oranı çalışmamızda değerlendirilmemiştir.<sup>4,5</sup>

### Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarının değerlendirilmesi, düşük sağ el 2D:4D oranı, OSB'nin etyolojisinde testosteron hormonunun rolü olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca prenatal androjen maruziyeti ve bazı otistik özellikler arasında saptanan ilişki, gelişmekte olan fetal beyin üzerinde androjenlerin etkisine bağlı olabileceği şeklinde de değerlendirilebilir. Gelecekte olgu sayısı artırılarak ve cinsiyet farklılıkları gözetilerek yapılacak çalışmalar ile bu ilişkilerin daha iyi tanımlanabileceği düşünülmektedir.

**Yazarların katkıları:** G.M.K.: Planlama, literatür taraması, makalenin yazılması; R.Ö.: Planlama, verilerin yorumlanması, makalenin yazılması; Ç.Y.: Verilerin toplanması, literatür taraması, istatistiksel analiz, makalenin yazılması; S.B.: verilerin toplanması, literatür taraması; Y.E.H.: Verilerin toplanması, literatür taraması; A.E.: Çalışmanın planlanması, makalenin yazılması.

### KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2011.
2. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. PR Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky (Eds.) Williams Textbook of Endocrinology, Tenth ed., Philadelphia: Saunders, 2003, p.842–1002.
3. Özkaya BT. Transition from pervasive developmental disorders to autism spectrum disorder: Proposed changes for the upcoming DSM-5. Current Approaches in Psychiatry 2013; 5:127-139.
4. Krajmer P, Spajdel M, Kubranska A, Ostatnikova D. 2D:4D finger ratio in Slovak autism spectrum population. Bratisl Lek Listy 2011; 112:377-379.
5. 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 2006; 48:962-965.
6. Manning J, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. Dev Med Child Neurol 2001; 43:160-164.
7. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P, Taylor K. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. J Child Psychol Psychiatry 2005; 46:198-210.
8. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Fane BA, Wheelwright S, Mathews GA, Conway GS, et al. Androgens and autistic traits: A study of individuals with congenital adrenal hyperplasia. Horm Behav 2006; 50:148-153.
9. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer RC, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. Early Hum Dev 2004; 77:23-28.
10. Falter CM, Plaisted KC, Davis G. Visuo-spatial processing in autism-Testing the predictions of extreme male brain theory. J Autism Dev Disord 2008; 38:507-515.

11. Bloom MS, Houston AS, Mills JL, Molloy CA, Hediger ML. Finger bone immaturity and 2D:4D ratio measurement error in the assessment of the hyperandrogenic hypothesis for the etiology of autism spectrum disorders. *Physiol Behav* 2010; 100:221-224.
12. 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. *Human Reproduction* 1998; 13:3000-3004.
13. Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, Stinson S. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *Am J Phys Anthropol* 1975; 43:327-332.
14. Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev* 2004; 80: 161-168.
15. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Francesca P, Stern D, Golse B et al. Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1239-1245.
16. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Drew A, Nightingale N et al. Psychological markers of autism at 18 months of age in a large population. *Br J Psychiatry* 1996; 168:158-163.
17. Baron-Cohen S, Lutchmaya S, Knickmeyer R. *Prenatal Testosterone in Mind: Amniotic Fluid Studies*. The MIT Press, Cambridge, 2004.
18. Dawson G, Hill D, Spencer A, Galpert L, Watson L. Affective exchanges between young autistic children and their mothers. *J Abnorm Child Psychol* 1990; 18:335-345.
19. Klar AJS. Human handedness and scalp hair-whorl direction develop from a common genetic mechanism. *Genetics* 2003; 165:269-276.
20. De Bruin EI, De Nijs PF, Verheij F, Verhagen D, Ferdinand RF. Autistic features in girls from a psychiatric sample are strongly associated with a low 2D:4D ratio. *Autism* 2009; 13:511-521.
21. Beaton AA, Rudling N, Kissling C, Taurines R, Thome J. Digit ratio (2D:4D), salivary testosterone, and handedness. *Laterality* 2010; 16:136-155.
22. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 26:10.
23. Jackson C. Prediction of hemispheric asymmetry as measured by handedness from digit length and 2D:4D digit ratio. *Laterality* 2008; 13:34-50.
24. Noipayak P. The ratio of 2nd and 4th digit length in autistic children. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:1040-1045.
25. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:160-164.
26. Aksu F, Baykara B, Ergin C, Arman C. Otistik bireylerde fenotipik özellikler: 2D/4D parmak oranları, saç döneri ve el baskınlığının özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2013; 24(2):94-100.
27. Stevenson JC, Everson PM, Williams DC, Hipskind G, Grimes M, Mahoney ER. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. *Am J Hum Biol* 2007; 19:41-50.
28. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J. Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. *Brain Dev* 2010; 32:356-361.
29. Krug DA, Arick JR, Almond PJ. *Autism Screening Instrument for Educational Planning. Examiner's Manual, third ed., Texas, 2008.*
30. Özdemir O, Diken İH, Diken Ö, Şekercioğlu G. Reliability and validity of modified Turkish Version of Autism Behavior Checklist (ABC): Results of Pilot Study. *International Journal of Early Childhood Special Education (INT-JECSE)* 2013; 5:168-186.
31. Özdemir O. *Otizm Davranış Kontrol Listesi Türkçe Versiyonu Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışmaları. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, 2014.*
32. Swaab D. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21:431-444.
33. Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav* 2009; 55:570-578.
34. Witelson SF, Nowakowski RS. Left out axons make men right: a hypothesis for the origin of handedness and functional asymmetry. *Neuropsychologia* 1991; 29:327-333.
35. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:103-115.
36. Chatterton RT, Dooley SL. Reversal of diurnal cortisol rhythm and suppression of plasma testosterone in obstetric residents on call. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6:50-54.
37. Gitau R, Adams D, Fisk NM, Glover V. Fetal plasma testosterone correlates positively with cortisol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:166-169.
38. Andersen SL, Teicher MH. Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000; 24:137-141.
39. Previc FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Med Hypotheses* 2007; 68:46-60.

40. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav* 2007; 51:597-604.
41. Williams JHJ, Greenhalgh KD, Manning JT. Second to fourth finger ratio and possible precursors of developmental psychopathology in preschool children. *Early Hum Dev* 2003; 72:57-65.
42. 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* 2006; 36:225-237.
43. Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* 2010; 151:4116-4122.
44. Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses* 2002; 59:334-336.
45. Manning-Courtney P, Brown J, Molloy CA, Reinhold J, Murray D, Sorensen-Burnworth R, Messerschmidt T, Kent B. Diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33:283-304.