

## ARAŞTIRMA MAKALESİ

# Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü, Sinir Büyüme Faktörü, Nörotrofin-3 ve Glial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü Düzeyleri

## Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Nerve Growth Factor, Neurotrophin-3, and Glial-Derived Neurotrophic Factor in Children with Specific Learning Disorder

Gökçe Sultan UNCU<sup>1</sup> , Ali KARAYAĞMURLU<sup>2</sup> , Tuba BİLBAY KAYNAR<sup>3</sup> , Adile Merve BAKI<sup>4</sup> , Pervin VURAL<sup>4</sup> , Nusret SOYLU<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Van, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Muş Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Muş, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) etiolojisinde nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin rol oynadığı bilinmekle birlikte mekanizmalar açıklığa kavuşturulmamıştır. Nörotrofik faktörlerin birçok nörogelişimsel bozukluğun patofizyolojisindeki olası rolü literatürde tanımlanmıştır. Çalışmamızda ÖÖB tanılı çocuklarda beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF) serum düzeylerinin sağlıklı gelişen çocuklardan farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya ÖÖB tanılı 7 ve 12 yaş arasındaki 44 çocuk hasta grubu, 44 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskısı tabanlı görüşmeler ve Özgül Öğrenme Bozukluğu-Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası ile ÖÖB tanısı ve şiddeti belirlenmiştir. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek nörotrofik faktör düzeyleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** ÖÖB grubunda serum BDNF ( $p=0,032$ ), NGF ( $p=0,029$ ) ve NT-3

( $p=0,025$ ) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte serum GDNF düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, serum GDNF düzeyleri ağır ve hafif ÖÖB grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiş ( $p=0,007$ ), ağır ÖÖB'li olgularda serum GDNF düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Okuma bozukluğunun şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmış ( $p=0,025$ ), okuma hızı daha yavaş olan çocuklarda serum GDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Sonuçlarımız nörotrofik faktörlerin ÖÖB patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur. ÖÖB grubunda serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeylerinin yüksek olması, nörogelişimsel hasara sekonder ve koruyucu bir yanıt olarak bu faktörlerin düzeylerinin artmış olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin kaynaklı büyüme faktörü, glial hücre kaynaklı büyüme faktörü, nörotrofin-3, özgül öğrenme bozukluğu, sinir büyüme faktörü

### ABSTRACT

**Introduction:** Specific learning disorder (SLD) is a neurodevelopmental disorder that involves complex interactions of genetic, neurobiological and environmental factors, but the definite mechanisms remain mostly unknown. The possible role of neurotrophins has been implicated in the pathophysiology of various neurodevelopmental disorders. This study aimed to investigate whether serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), nerve growth factor (NGF), and neurotrophin-3 (NT-3) in children with SLD deviate from those of neurotypical brains.

**Methods:** Forty-four patients with SLD and 44 healthy controls aged between 7 and 12 years were included. SLD diagnosis and severity was determined using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition based interviews and SLD clinical observation battery. Serum neurotrophins were measured using enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** BDNF ( $p=0.032$ ), NGF ( $p=0.029$ ), and NT-3 ( $p=0.025$ ) serum levels were significantly higher in the SLD group compared to the control group; however, serum levels of GDNF did not show any significant difference between groups. On the other hand, GDNF serum levels were significantly lower in severe SLD subjects than in mild cases ( $p=0.007$ ). There was also a significant correlation between patients' reading speeds and serum levels of GDNF ( $p=0.025$ ), and GDNF serum levels were lower in patients with slower reading speeds.

**Conclusion:** These findings suggest that neurotrophins might play a role in the pathophysiology of SLD. Increased serum levels of BDNF, NGF, and NT-3 might reflect compensatory attempts at neuroprotection against neurodevelopmental impairment.

**Keywords:** Brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin 3, Specific learning disorder

**Cite this article as:** Uncu GS, Karayağmurlu A, Bilbay Kaynar T, Baki AM, Vural P, Soylu N. Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü, Sinir Büyüme Faktörü, Nörotrofin-3 ve Glial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü Düzeyleri. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:260–267.

## Öne Çıkan Noktalar

- Özgül öğrenme bozukluğuna (ÖÖB) yol açan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.
- BDNF, NGF ve NT-3'ün nörogelişimsel hasara karşı koruyucu etkisi olabilir.
- GDNF, ÖÖB şiddeti ile ilişkili olabilir.
- Nörotrofinler, ÖÖB patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir.

## GİRİŞ

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), uygun müdahalelere rağmen en az altı ay boyunca devam eden; doğru ve akıcı olarak okuma, yazma, aritmetik hesaplama ve sayısal akıl yürütme gibi akademik alanlarda güçlüklerle tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur. Farklı dil ve kültürlerdeki okul çocuklarında görülme sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir (1). ÖÖB etiolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi rol oynamaktadır (2). Postmortem incelemeler ve hayvan çalışmaları, nöronal migrasyon defektinin ÖÖB'nin nörobiyolojik kökeninde rol oynadığını göstermektedir (3,4). Nöroanatomi ve nörobiyolojik mekanizmaların ÖÖB etiolojisindeki rolünü gösteren kanıtlar artmaktadır, ancak altta yatan mekanizmalar halen açıklığa kavuşturulamamıştır. ÖÖB ile ilişkili biyobelirteçlerin tanımlanması, bu bozukluğun etiopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Nörotrofik faktörler; nörogenez, nöronal sağkalım, nöroplastisite ve nöronal migrasyon gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan polipeptid yapıları büyüme faktörleridir. (5,6). Nörotrofik faktörler kan beyin bariyerini transport sistemleri ile geçebilmektedir, dolayısıyla bu faktörlerin serum düzeylerinin beyindeki miktarlarını yansıttığı düşünülmektedir (7). Beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF) gibi nörotrofik faktörlerin çeşitli nörogelişimsel bozuklukların etiolojisindeki rolü yaygın olarak araştırılmıştır. BDNF merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan nörotrofik faktördür; bu nedenle dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), zihinsel yetersizlik (ZY) ve dil bozukluğu (DB) gibi nörogelişimsel bozukluklarda en çok araştırılan nörotrofin olmuştur (8-15). Çeşitli çalışmalarda DEHB, OSB ve ZY tanılı hastalarda periferik BDNF düzeyleri yüksek saptanmıştır; fakat bununla birlikte bazı çalışmalar ise DEHB hastalarında BDNF düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmiş, buna ek olarak bir çalışmada OSB tanılı hastalarda ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük BDNF seviyeleri saptanmıştır (8-13). Benzer şekilde DB tanılı çocuklarda da düşük periferik BDNF düzeyleri bildirilmiştir (15). NGF, öğrenme, hafıza ve dikkat gibi fonksiyonlarda görev alan kolinerjik nöronların gelişiminde ve fonksiyonel bütünlüğünde önemli rol oynamaktadır (6). NGF'nin DEHB, DB ve genel gelişimsel gecikme (GGG) gibi nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisindeki olası rolü farklı çalışmalarda araştırılmıştır (15-17). Bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda yüksek serum NGF düzeyleri bildirilmekle birlikte farklı çalışmalarda DEHB hastalarında kontrol grubuna kıyasla NGF serum düzeylerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır (9,10,16).

Bir nörotrofin olan NT-3, gelişmekte olan beyinde, özellikle yenidoğanların hipokampusu ve immatür kortikal bölgelerde yaygın olarak bulunmaktadır (18). NT-3'ün de, DEHB, OSB ve DB gibi çeşitli nörogelişimsel bozukluklardaki rolü araştırılmıştır (9-11,15,19,20). Bilgiç ve ark., DEHB'li çocuklarda daha yüksek NT-3 serum düzeyleri bildirmiş, ancak başka bir çalışmada herhangi bir ilişki gösterilememiştir (9,10).

Bazı araştırmacılar OSB hastalarında daha düşük NT-3 serum seviyeleri bildirmişlerdir, ancak bir diğer çalışma ise NT-3 ile OSB arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (11,19,20). Bilgiç ve ark. ise DB hastalarında daha düşük NT-3 serum düzeyleri bildirmişlerdir (15). Beyinde yaygın olarak bulunan GDNF nöroprotektif etkisi ile dopaminerjik ve serotonerjik yolların oksidatif ve enflamatuvar hasara karşı korunmasında önemli bir role sahiptir (21). GDNF'nin DEHB'deki rolünü araştıran farklı çalışmalar, DEHB tanılı olgularda sağlıklı kontrollere kıyasla GDNF'nin periferik dolaşımdaki düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (9,10). Bu bulguları doğrulamak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, güncel kanıtlar GDNF'nin nörogelişimsel bozukluklarda bir rolü olabileceğini göstermektedir.

BDNF, NGF, NT-3 ve GDNF'nin çeşitli nörogelişimsel bozukluklardaki rolleri üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, mevcut bilgilerimize göre ÖÖB tanılı çocuklarda sadece BDNF düzeyleri araştırılmıştır. ÖÖB ve serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, ÖÖB tanılı çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında serum BDNF düzeylerinin farklılık göstermediği bildirilmiştir (22). Öte yandan, çeşitli hayvan çalışmaları BDNF, NGF, NT-3 ve GDNF'nin öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerde önemli rol oynadığını ileri sürmektedir (23-26). Hayvan çalışmalarında nörotrofinlerin öğrenme ve diğer bilişsel işlevlerdeki rolü ileri sürülmüş olmakla birlikte, tek başına bu çalışmalardan yola çıkarak ÖÖB ile nörotrofinler arasında doğrudan bir ilişki kurulamamaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, ÖÖB tanılı çocuklarda BDNF, NGF, NT-3 ve GDNF serum düzeylerinin nörotipik kontrollerden farklı olup olmadığını belirlemek ve nörotrofik faktör düzeyleri ile ÖÖB'nin klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Nörotrofik faktörlerin nörogenez, nöroplastisite ve nöronal migrasyon gibi işlevlerde rol aldığı ve bu işlevlerdeki hataların ÖÖB etiolojisinde rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, ÖÖB tanılı hastalarda nörotrofik faktör seviyelerinin farklı olabileceği varsayılmıştır. Dolayısıyla bu nörotrofik faktörler ÖÖB için potansiyel birer nörobiyolojik belirteç olabilirler.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Hasta grubu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran olgulardan oluşturulmuştur. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskısı (DSM-5) kriterlerine göre ÖÖB tanısı alan çocuklar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri arasında; majör nörolojik/fiziksel hastalık (epilepsi, metabolik/genetik hastalıklar, görme veya işitme engeli vb.) varlığı, DEHB ve/veya OSB tanısının olması, Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WISC-R)'na göre belirlenmiş IQ puanının 80'in altında olması yer almaktadır (27). Ayrıca önceki yıl içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı olan çocuklar da dahil edilmemiştir. Kontrol grubu ise İstanbul Tıp Fakültesi Pediatri Poliklinikleri'ne rutin tıbbi takip için başvuran sağlıklı çocuklar arasından seçilmiştir. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Dosya Numarası: 2019/585, Tarih: 26/04/2019) olup, tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'ndaki standartlara uygundur.

### Ölçekler

**Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T):** Bu yarı yapılandırılmış görüşmenin amacı çocuk ve ergenlerde mevcut ve yaşam boyu psikopatolojiyi belirlemektir. ÇDŞG-ŞY'nin DSM-5 tanı kriterlerine göre güncellenmiş son versiyonunun Ünal ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması yapılmıştır (28).

**Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası:** Bu batarya Korkmazlar tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve yeni alt testler

eklenerek revize edilmiştir (29). Bataryada; matematik, okuma, Gessell gelişim figürleri, yazma, saat çizme, sağ sol ayırt etme, lateralizasyon, öncelik-sonralık ilişkilerinin sorgulanması ve sıralama testi olmak üzere dokuz alt test bulunmaktadır. Bataryadaki her bir alt test, ÖÖB için risk faktörü/destekleyici nitelikte veya değil şeklinde yorumlanmaktadır (29,30). Bu çalışmada ek olarak ÖÖB-KG bataryasından elde edilen verilere göre okuma bozukluğunun şiddetini de değerlendirdik. Çocukların okuma hızlarına göre okuma bozukluğunun şiddeti belirlenmiş olup, çocuğun okuma hızı (bir dakikada okuduğu kelime sayısı) ÖÖB-KG bataryasında norm değerleri belirtilmiş olan sınıflara göre ortalama okuma hızına bölünerek sayısal bir değer elde edilmiştir (31).

#### Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Geliştirilmiş Formu (WISC-R):

Bu zeka ölçeği, 6 ila 16 yaş arasındaki çocukların IQ seviyelerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Savaşır ve Şahin tarafından ülkemize uyarlanmıştır (27). WISC-R, sözel ve performans kategorileri olarak iki ayrı bölümden oluşmaktadır. IQ puanları; sözel IQ, performans IQ ve genel IQ olmak üzere üç ayrı bölümde tanımlanmaktadır.

#### Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CADÖ-YK):

Bu 27 sorudan oluşan dörtlü Likert tipi ölçek, DEHB semptomlarının yanı sıra çocuk ve ergenlerdeki bazı sorunlu davranışları belirlemek için kullanılmaktadır. CADÖ-YK, bilişsel problemler/dikkatsizlik, hiperaktivite ve karşı gelme alt ölçeklerini içermekte, bununla birlikte bilişsel sorunların taranmasına ve DEHB'nin dışlanmasına yardımcı olmaktadır. CADÖ-YK'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması yapılmıştır (32).

#### Tanı ve Semptom Değerlendirmesi

DSM-5 kriterlerine göre ÖÖB tanısı bulunan ve herhangi bir dışlama kriterine uymayan çocuklar, çalışmanın detaylı tanımlanması ve çocuklardan sözel, ebeveynlerinden ise yazılı bilgilendirilmiş onam alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir. DSM tabanlı klinik görüşmelere ek olarak ÖÖB tanıları ÖÖB-KG ile desteklenmiştir. Zihinsel yetersizliği dışlamak için tüm katılımcılara WISC-R uygulanmıştır. Bu testler, spesifik eğitim ve deneyime sahip psikologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılar çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T kullanılarak psikiyatrik bozukluklar açısından taranmıştır. Ebeveynler tarafından CADÖ-YK ve araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Kontrol grubu da ebeveynlerin ve çocukların onamlarından sonra dahil edilmiştir. Olgu grubuna uygulanan psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmelerin tamamı kontrol grubuna da dışlama kriterlerini ve olası psikiyatrik tanılarını belirleyebilmek için uygulanmıştır.

#### Kan Örnekleri

Venöz kan örnekleri sirkadiyen değişiklikten kaçınmak için 08:00-10:00 saatleri arasında alınmıştır. Katılımcılara ayrıca örneklemeden önce ağır egzersiz, yeme ve içmeden kaçınmaları konusunda da bilgi verilmiştir. Venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine alınmıştır. Biyokimya tüpleri 3000-4000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir ve eppendorf tüplerine ayrılan serum örnekleri analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. BDNF, NGF, NT-3 ve GDNF serum düzeyleri, ELISA yöntemi ile üreticilerin protokollerini takiben ticari ELISA test kitleri kullanılarak ölçülmüştür (Sırasıyla; Boster Biological Technology, California, Amerika Birleşik Devletleri; Bioassay Technology Laboratory, Şanghay, Çin; USCN, Hubei, Çin; Bioassay Technology Laboratory, Şanghay, Çin).

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 21.0 istatistik yazılımı ile yapılmıştır (IBM Corp., 2012, Armonk, NY, USA). Kategorik veriler sayı ve yüzde, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca değer (medyan) ve %25-75 persentil, normal dağılım gösteren sürekli veriler ise ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin testi kullanılarak yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi, hastalarda ve kontrollerde

sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren veriler ise Student-t testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde ikiden fazla bağımsız gruba karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edildiğinde, hangi grup çiftlerinin birbirinden farklı olduğunu belirlemek için Dunn-Bonferroni post hoc ikili grup analizi uygulanmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Araştırmanın ilk basamağında 59 ÖÖB tanılı olgu değerlendirildi. Olgu grubunda iki çocuk kan örneği vermeyi reddetmiş, 13 çocuk ise dışlama kriterlerine göre dışlanmıştır. Kontrol grubu için değerlendirilen 53 çocuktan ise biri kan örneği vermeyi reddetmiş ve sekizi dışlama kriterlerine göre dışlanmıştır. Son olarak çalışma 44 ÖÖB tanılı olgu ve yaş ve cinsiyete göre olgu grubu ile eşleştirilmiş 44 nörotipik kontrol ile tamamlanmıştır. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ÖÖB ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

ÖÖB tanısı alan çocukların %56,8'inde (n=25) okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu; %29,5'inde (n=13) okuma ve yazılı anlatım bozukluğu; %9,1'inde (n=4) sadece okuma bozukluğu; %2,3'ünde (n=1) okuma ve matematik bozukluğu, %2,3'ünde (n=1) ise yazılı anlatım ve matematik bozukluğu tespit edilmiştir. Örneklemimizde tek başına matematik bozukluğu ve yazma bozukluğu tanısı alan olgu bulunmamaktadır. Sözel (SIQ), performans (PIQ) ve genel IQ puanları ÖÖB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; t=7,116, p=<0,001; t=2,627, p=0,010; z=-5,131, p=<0,001). Performans-sözel IQ farkı ÖÖB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (z=-2,936, p=0,004). CADÖ-YK kullanılarak bulunan bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçek puanları, kontrol grubuna kıyasla ÖÖB grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (z=-4,969, p=<0,001). Hiperaktivite ve karşı gelme alt ölçek puanları ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. ÇDŞG-ŞY'ne göre, ÖÖB grubunda şimdiki eşlik eden tanılarda en sık görülen komorbid psikiyatrik bozukluk özgül fobi (n=10) olup, bunu sıklık olarak sosyal anksiyete bozukluğu (n=5), enürezis (n=5), ayrılık anksiyetesi bozukluğu (n=2), yaygın anksiyete bozukluğu (n=1) ve majör depresif bozukluk (n=1) izlemiştir. Kontrol grubundaki çocukların şimdiki tanılarına bakıldığında ise en sık görülen psikiyatrik bozukluk özgül fobi (n=9) olurken, bunu yaygın anksiyete bozukluğu (n=2), tik bozuklukları (n=2), enürezis (n=1) ve obsesif kompulsif bozukluk (n=1) izlemiştir. Yaşam boyu tanılarda ÖÖB grubunda sosyal anksiyete bozukluğu ( $\chi^2=5,091$ , p=0,024) ve enürezis ( $\chi^2=7,221$ , p=0,007) kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. ÖÖB ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

ÖÖB grubunda nörotrofin serum düzeyleri ile yaş, cinsiyet ve VKİ arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup ÖÖB grubundaki çocukların serum nörotrofin faktör düzeyleri ile yaş, cinsiyet veya VKİ değerleri arasında anlamlı ilişkili saptanmamıştır. Gruplar arasında nörotrofin faktör serum düzeyleri karşılaştırıldığında, ÖÖB tanılı çocuklarda BDNF (z=-2,149, p=0,032), NGF (z=-2,187, p=0,029) ve NT-3 düzeyleri (z=-2,237, p=0,025) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. GDNF serum düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ÖÖB ve kontrol grubunda serum nörotrofin faktör düzeyleri Tablo 3'te, dağılımlarını temsil eden kutu grafikleri ise Şekil 1'de gösterilmiştir.

ÖÖB'nin mevcut şiddeti DSM-5 kriterlerine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmış olup, ÖÖB tanılı çocukların %45,5'i (n=20) hafif ÖÖB,

**Tablo 1.** Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	ÖÖB grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	z/χ <sup>2</sup>	p
Yaş (yıl olarak)	9,46 (7,96- 10,17)	8,70 (7,75- 9,92)	-0,981 <sup>a</sup>	0,327 <sup>a</sup>
Cinsiyet				
Erkek	34 (%77,3)	34 (%77,3)		
Kız	10 (%22,7)	10 (%22,7)		
Anne Eğitim Düzeyi			33,808 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
Okuryazar değil	7 (%15,9)	0 (%0,0)		
İlkokul mezunu	16 (%36,4)	3 (%6,8)		
Ortaokul mezunu	5 (%11,4)	1 (%2,3)		
Lise mezunu	13 (%29,5)	18 (%40,9)		
Üniversite ve üzeri	3 (%6,8)	22 (%50,0)		
Baba Eğitim Düzeyi			30,192 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
Hiç okula gitmemiş	3 (%6,8)	0 (%0,0)		
İlkokul mezunu	21 (%47,7)	7 (15,9)		
Ortaokul mezunu	11 (%25,0)	3 (%6,8)		
Lise mezunu	5 (%11,4)	11 (%25,0)		
Üniversite ve üzeri	4 (%9,1)	23 (%52,3)		
Gelir Düzeyi			16,565 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
Asgari ücret ve altı	18 (%40,9)	2 (%4,5)		
Asgari ücret üstü	26 (%59,1)	42 (%95,5)		
Doğum Kilosu			0,917 <sup>b</sup>	0,338 <sup>b</sup>
2500 gr altı (düşük doğum ağırlığı)	30 (%68,2)	34 (%77,3)		
2500 gr üstü	14 (%31,8)	10 (%22,7)		
Gebelik Haftası				0,616 <sup>c</sup>
37. hafta ve üstü	43 (%97,7)	41 (%93,2)		
37. hafta altı (prematür)	1 (%2,3)	3 (%6,8)		

Sürekli veriler ortanca değer (medyan) ve %25-75 persentil olarak gösterilmiştir.

a: Mann-Whitney U testi, b: Ki-kare testi, c: Fisher'in kesin testi

**Tablo 2.** Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Değişkenler	ÖÖB grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	t/z	p
WISC-R				
PIQ	103,35 ± 13,870	111,39 ± 13,678	2,627 <sup>a</sup>	0,010
SIQ	89,70 ± 11,665	106,93 ± 10,086	7,116 <sup>a</sup>	<0,001
PIQ - SIQ farkı	13,65 ± 14,852	4,46 ± 13,278	-2,936 <sup>a</sup>	0,004
Genel IQ	95,00 (88,00- 103,00)	108,00 (102,50- 115,75)	-5,131 <sup>b</sup>	<0,001
CADÖ-YK				
BP/D	5,00 (4,00- 8,00)	2,00 (0,25- 3,00)	-4,969 <sup>b</sup>	<0,001
H	1,00 (0,00- 2,00)	1,00 (0,00- 4,00)	-0,792 <sup>b</sup>	0,428
KG	2,00 (1,00- 4,00)	2,50 (0,00- 5,75)	-0,502 <sup>b</sup>	0,616

BP/D: Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik; CADÖ-YK= Conners Anababa Derecelleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa, H: Hiperaktivite; KG: Karşı gelme; PIQ: performans IQ; SIQ: sözel IQ;

WISC-R: Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Geliştirilmiş Formu

Sürekli veriler Mann-Whitney U testinde ortanca değer (medyan) ve %25-75 persentil, Student t testinde ise ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur.

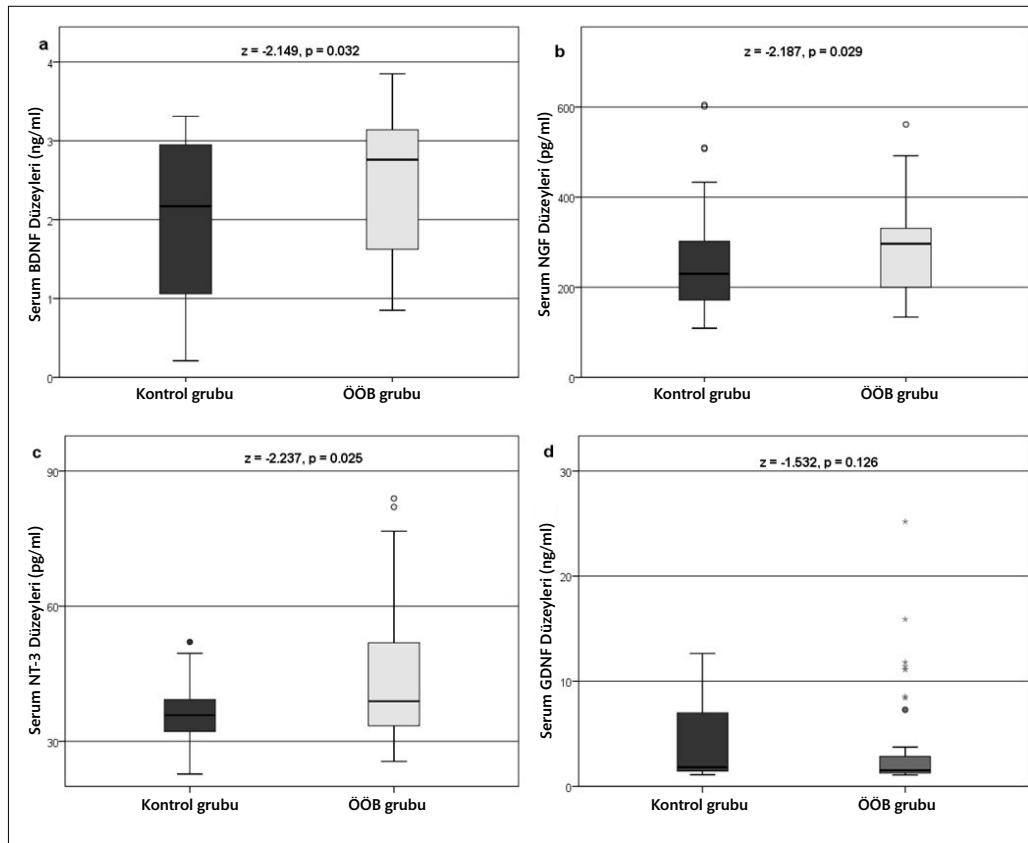
a: Student t testi, b: Mann-Whitney U testi

%25'i (n=11) orta ÖÖB ve %29,5'i (n=13) ağır ÖÖB olarak belirlenmiştir. Belirlenen ÖÖB alt grupları arasında nörotrofik faktör düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak GDNF düzeyleri belirtilen alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (p=0,009) (bkz. Tablo 4). Yapılan post-hoc analizlerle GDNF düzeylerinin hafif ve ağır ÖÖB grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,007). GDNF serum düzeyleri hafif ÖÖB grubunda ağır ÖÖB grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Okuma bozukluğunun şiddeti de çocukların

okuma hızlarına göre değerlendirmiştir. Benzer şekilde, GDNF düzeyleri ile çocukların okuma hızları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,338, p=0,025).

Ek olarak ÖÖB grubunda serum nörotrofin düzeyleri ile IQ ve CADÖ-YK skorları arasındaki olası ilişki korelasyon analizleriyle değerlendirilmiştir. IQ skorları ile BDNF, NGF veya NT-3 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamakla birlikte, GDNF düzeyi ile genel IQ puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,396, p=0,008). CADÖ-YK alt ölçek skorları ile BDNF/NGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmamakla birlikte serum GDNF düzeyleri ile bilişsel problemler/dikkatsizlik (BP/D)





**Şekil 1. a-d.** ÖÖB ve kontrol grubunda serum BDNF (a), NGF (b), NT-3 (c), ve GDNF (d) dağılımları  
BDNF: beyin kaynaklı büyüme faktörü; GDNF: glial hücre kaynaklı büyüme faktörü; NGF: sinir büyüme faktörü; NT-3: nörotrofin-3; ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu  
İki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

**Tablo 3.** ÖÖB ve kontrol grubunda serum nörotrofik faktör düzeyleri

Değişkenler	ÖÖB grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	z	p
BDNF (ng/ml)	2,760 (1,573- 3,160)	2,170 (1,045- 2,960)	-2,149 <sup>a</sup>	0,032
NGF (pg/ml)	296,505 (200,100- 331,212)	229,705 (170,070- 305,750)	-2,187 <sup>a</sup>	0,029
NT-3 (pg/ml)	38,910 (33,440- 52,600)	35,795 (32,180-39,353)	-2,237 <sup>a</sup>	0,025
GDNF (ng/ml)	1,520 (1,263- 2,875)	1,821 (1,445- 7,071)	-1,532 <sup>a</sup>	0,126

BDNF: beyin kaynaklı büyüme faktörü; GDNF: glial hücre kaynaklı büyüme faktörü; NGF: sinir büyüme faktörü; NT-3: nörotrofin-3; ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu  
Sürekli veriler ortanca değer (medyan) ve %25-75 persentil olarak gösterilmiştir.  
a: Mann-Whitney U testi

**Tablo 4.** ÖÖB alt grupları arasında serum nörotrofik faktör düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hafif ÖÖB (n=20)	Orta ÖÖB (n=11)	Ağır ÖÖB (n=13)	p
BDNF (ng/ml)	2,615 (1,558-3,080)	2,850 (1,300-3,850)	2,810 (2,185-2,970)	0,790 <sup>a</sup>
NGF (pg/ml)	301,520 (202,983-335,050)	232,130 (200,00-314,360)	318,990 (232,610-355,700)	0,266 <sup>a</sup>
NT-3 (pg/ml)	37,665 (33,435-50,470)	44,790 (33,120-54,570)	39,430 (33,910-54,890)	0,931 <sup>a</sup>
GDNF (ng/ml)	2,550 (1,455-8,513)	1,520 (1,330-2,665)	1,290 (1,195-1,485)	0,009 <sup>a</sup>

BDNF: beyin kaynaklı büyüme faktörü; GDNF: glial hücre kaynaklı büyüme faktörü; NGF: sinir büyüme faktörü; NT-3: nörotrofin-3; ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu  
Sürekli veriler ortanca değer (medyan) ve %25-75 persentil olarak gösterilmiştir.  
a: Kruskal-Wallis testi

alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon ( $r=-0,315$ ,  $p=0,037$ ) ve serum NT-3 düzeyleri ile karşı gelme (KG) alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon ( $r=0,339$ ,  $p=0,025$ ) saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Bu vaka kontrol çalışmasında nörotrofik faktörler ile ÖÖB arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan analizler ÖÖB tanılı çocuklarda serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu

ortaya koymuştur. Ayrıca ÖÖB şiddeti ile serum nörotrofik faktör düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, serum GDNF düzeylerinin hafif ÖÖB grubunda ağır ÖÖB grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, ÖÖB grubunda okuma hızı daha yüksek olan çocuklarda serum GDNF düzeylerinin de daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sosyodemografik özellikler değerlendirildiğinde, aile gelir düzeyleri ve her iki ebeveynin eğitim düzeyleri ÖÖB grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Büyük ölçekli bir ulusal araştırmada ÖÖB ile hem düşük

anne eğitim düzeyi hem de düşük aile gelir düzeyi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (33). Düşük ebeveyn eğitim düzeyleri, ebeveynlerde de olası ÖÖB tanısı olması ve ÖÖB ile ilgili güçlükler nedeniyle eğitimin aksaması ile ilgili olabilir. Gelir ve eğitim düzeyleri ilişkili olduğundan dolayı, ÖÖB tanılı çocukların ailelerinde daha düşük gelir düzeyleri gözlemlenmiş olması olasıdır.

Çalışmamızda ÖÖB tanılı çocuklarda nörotipik kontrollere kıyasla daha yüksek serum BDNF düzeyleri tespit edilmiştir. Bazı hayvan çalışmaları beyinde azalmış BDNF'nin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozulmalarla ilişkili olduğunu öne sürse de yeni yapılan bir çalışmada ÖÖB ve serum BDNF düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı ortaya konulmuştur (22,23). Disleksiyetiyolojisinde; normalde asimmetrik olan planum temporale'nin simetrisi veya ters asimmetrisi, kortikal displaziler ve nöronal ektopti gibi yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri rol almaktadır. Mevcut bilgilerimize göre bu kortikal anomaliler, embriyonik dönemde nöronal migrasyondaki defektler sonucunda oluşmaktadır (3,34). Ek olarak, ÖÖB ile ilişkili KIAA0319, DYX1C1 ve DCDC2 gibi aday genlerin neokorteksin gelişimi sırasında nöronal migrasyonun düzenlenmesinde rol oynadıkları hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (4,35,36). BDNF de nörogenез ve nöronal migrasyonda kritik bir rol oynamaktadır (37). Nöronal migrasyondaki defektlerin disleksik beyinde yapısal anormalliklere neden olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ÖÖB'li hastalarda daha düşük BDNF düzeylerinin gözlemlenebileceği düşünülebilir. Ancak, ÖÖB hastalarında daha yüksek BDNF düzeyleri saptanmış olması, nöronal korunma sağlamak için kompensatuar bir mekanizma oluşumu ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde, çok sayıda çalışma DEHB ve OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda periferik dolaşımda yüksek BDNF seviyeleri bildirmişlerdir (8,11,12). Nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB'de yüksek periferik BDNF düzeyleri tespit edilen araştırmalara ek olarak Kasarpalkar ve ark., klinik olarak daha hafif bir fenotip olan atipik otizm tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek serum BDNF düzeyleri bildirmiş, ancak klinik olarak daha ağır fenotipte olan tipik otizm ve Rett sendromlu vakalarda aynı sonucu saptamamışlardır (11,12,14). Yazarlar Rett sendromu/tipik otizm tanılı kız hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük serum BDNF düzeyleri bildirmişlerdir. Çalışmamızla benzer şekilde yazarlar bu sonuçları, yüksek BDNF düzeylerinin koruyucu bir yanıtı işaret edebileceği, düşük BDNF düzeylerinin ise nöroprotektif mekanizmada bozulma sonucu ortaya çıkabileceği şeklinde yorumlamışlardır (14).

Bildiğimiz kadarıyla NGF dolaşım düzeylerini ilk defa inceleyen çalışma olarak sonuçlarımız, serum NGF düzeylerinin ÖÖB'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. NGF'nin öğrenme ve hafıza işlevlerindeki rolünü araştırılan hayvan çalışmaları, düşük NGF düzeylerinin öğrenme ve hafızada bozulmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (23,24). NGF'nin öğrenme fonksiyonundaki rolü göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda gözlenen yüksek NGF serum seviyelerinin nörogelişimsel hasara karşı korunma için kompensatuar bir mekanizma olarak oluşmuş olabileceği öne sürülebilir. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Güney ve arkadaşları nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB tanılı olgularda yüksek NGF serum düzeyleri bildirmişlerdir (16). Bu çalışmanın yazarları da, DEHB ile ilişkili beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere kompensatuar ve nöroprotektif bir mekanizma olarak NGF seviyelerinin artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (16). Disleksik beyinde de yapısal ve fonksiyonel anormallikler olduğu iyi bilinmekte olup, çalışmamızda gösterilen yüksek NGF serum seviyeleri de benzer bir mekanizma sonucu ortaya çıkmış olabilir (3,34,38). NGF'nin rolü GGG gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarda da araştırılmıştır. İntrauterin antiepileptik maruziyetinin gelişim üzerindeki etkilerini ve NGF ile ilişkisini araştıran yakın tarihli bir çalışmada, intrauterin dönemde antiepileptiklere maruz kalındığında GGG riskinin arttığı, çocukta daha düşük genel gelişim skorlarının gözlemlendiği ve genel gelişim skorları ile NGF serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur

(17). NGF'nin nörogelişimsel bozuklukların gelişimindeki rolü hala kesin olmasa da, NGF'nin gelişimsel gecikmedeki rolünü inceleyen bu araştırmada NGF düzeylerinde azalma gösterilmiştir (17). Sonuçlardaki bu farklılık, nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında aynı kategoride olsalar bile, her nörogelişimsel bozukluk için farklı etiyolojik kökenlerin olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, ÖÖB grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek NT-3 serum düzeyleri saptanmıştır. Bilgimiz dahilinde şimdiye kadar ÖÖB hastalarında dolaşımdaki NT-3 düzeyleri araştırılmamıştır. Ancak, NT-3'ün öğrenme ve hafızadaki rolünü araştıran bazı hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar, NT-3 genlerinin eksikliğinin sıçanlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında eksikliklere neden olduğunu göstermiş ve NT-3'ün nöroprotektif etkisi ile öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki bozukluğu azaltabileceği öne sürülmüştür (25,39). Bu kanıtlara dayanarak, ÖÖB hastalarında nörogelişimsel dönemdeki bozulmaya karşı nöroprotektif bir mekanizma olarak NT-3 düzeylerinin artmış olduğu ileri sürülebilir. Benzer şekilde, nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB tanılı hastalarda daha yüksek NT-3 serum düzeyleri bildirilmiştir (9). Bilgiç ve ark., perinatal ve psikolojik stres gibi stresli koşullara maruz kalmanın, stres durumlarında homeostazı sürdürmede önemli bir role sahip olan NT-3'ün üretimini ve/veya salgılanmasını tetikleyebileceğini öne sürmüştür. Bu tür stres durumlarının, perinatal ve psikolojik stres ile ilişkisi iyi bilinen DEHB ve yüksek NT-3 düzeyleri arasındaki patofizyolojik bağlantı olabileceği belirtilmiştir (9). ÖÖB etiopatogenezinde de preterm doğum, prenatal nikotin maruziyeti ve perinatal asfiksi gibi perinatal risk faktörlerinin rolü olduğu gösterilmiştir (40-43). Bu nedenle çalışmamızda ÖÖB hastalarında saptanan yüksek NT-3 düzeyleri de benzer bir mekanizmanın sonucu oluşmuş olabilir. Ancak araştırmamızın perinatal faktörler, NT-3 düzeyleri ve ÖÖB arasındaki ilişkiyi değerlendirmede göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın kapsamı dahilinde sonuçlarımızın bu mekanizma ile ilişkili olup olmadığını doğrulamak mümkün değildir.

Çalışmamızda GDNF serum düzeyleri ÖÖB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, ÖÖB şiddeti ile GDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ağır ÖÖB grubunda GDNF serum düzeylerinin hafif ÖÖB grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, okuma bozukluğunun şiddeti ile GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur; okuma hızı daha düşük olan hastalarda GDNF serum düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar ÖÖB hastalarında GDNF düzeyleri araştırılmamıştır. Ağır ÖÖB grubundaki daha düşük GDNF düzeyleri nöroprotektif mekanizmada defekte işaret ederken, hafif ÖÖB grubundaki daha yüksek GDNF düzeyleri ise protektif yanıtın yansıması olabilir. DEHB gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarda GDNF'nin rolü araştırılmıştır. Çeşitli vaka kontrol çalışmaları da DEHB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek GDNF serum düzeyleri saptamıştır (9,10). Şimdiye kadar, artmış GDNF düzeylerine yol açan mekanizmanın patolojik bir süreç ve/veya kompensatuar bir yanıt olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (9).

Çalışmamızda ayrıca, ÖÖB hastalarında GDNF serum düzeyleri ile genel IQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Daha yüksek IQ'ya sahip hastalarda GDNF seviyelerinin yüksek olduğunun gözlenmiş olması, GDNF'nin gelişimde nöroprotektif bir role sahip olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Benzer bulgular GDNF ile gelişimsel problemler arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada da bildirilmiştir (44). İbili Ucuz ve ark., tanı anında ve eğitim müdahalesinin başlamasından altı ay sonra, GGG tanılı çocukların Denver Gelişimsel Tarama Testi-II (DDST-II) puanlarını ve serum GDNF düzeylerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, eğitim müdahalesinden sonra hem DDST-II puanlarında hem de GDNF seviyelerinde artış gözlenmiştir; bu veriler GDNF'nin GGG'de rol oynuyor olabileceğini desteklemektedir

(44). Bu bağlamda GDNF ve IQ düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili bulgularımız mevcut literatür ile uyumlu görünmektedir.

Şu anki bilgilerimize göre bu çalışma ÖÖB ve nörotrofik faktörlerin arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalardan birisidir. Çalışmamızın güçlü noktası literatürde bu alandaki boşluğu doldurmasıdır. Nörolojik/metabolik/genetik hastalıklara ek olarak DEHB ve OSB tanıları olan olgu ve kontrollerin dışlanmış olması başlıca karıştırıcı faktörleri hariç bırakmış ve dolayısıyla ÖÖB için özgül sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Ancak çalışmamızın, görece küçük örnekleme sahip olması da dahil olmak üzere bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bir diğer kısıtlılık, halihazırda birçok dışlama kriteri olması sonucunda görece küçük bir örnekleme olması nedeniyle anksiyete bozukluğu gibi internalizan bozukluklara sahip olan olguları çalışmadan dışlayamamış olmamızdır. Fakat psikiyatrik tanısı olan çocukların çoğunda sadece özgül fobi tanısı bulunmakta ve psikiyatrik tanılar hem görece az sıklıkta olup hem de hafif şiddette seyretmekteydi. Ek olarak, çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış olup, bu nedenle ÖÖB ve nörotrofik faktörler arasında nedensel bir ilişki belirlenmesi mümkün değildir. Ayrıca, WISC-R ve ÖÖB klinik gözlem bataryası gibi çeşitli psikometrik testler kullanmış olmamıza rağmen, bu testlerin en güncel sürümlerini kullanamamış olmamız da bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Son olarak, nörotrofik faktörlerin ölçümü için en güvenilir yöntemin halen tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle çalışmamızda sadece ELISA yöntemi ile kan örneklerinden elde edilen serum nörotrofin düzeylerini ölçmüş olmamız bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, bulgularımız nörotrofik faktörlerin ÖÖB patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceğini göstermektedir. Artmış BDNF, NGF ve NT-3 serum düzeyleri nörogelişimsel hasara karşı nöronal korunma sağlamak için kompanseuar bir yanıt olabilir. Bulgularımızın doğrulanması için daha geniş örneklemlerde (mevcut çalışmanın kısıtlılıkları da göz önünde bulundurularak) tekrarlayan çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, ÖÖB'li olgularda nörogörüntüleme ve genetik değerlendirmeleri de bununla birleştiren ileri çalışmalar etiyopatogenezi aydınlatmak için faydalı olabilir.

**Teşekkür:** Bu araştırmaya katılan tüm hastalara, ailelerine ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederiz. Ayrıca, bu çalışmaya finansal destek sağladığı için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimizi sunarız.

**Önceki Sunumlar:** Bu çalışmanın ön sonuçları (Özgül öğrenme bozukluğu olan olguların ve sağlıklı kontrollerin NGF serum düzeyleri) 33. ECNP Kongresi'nde (12-15 Eylül 2020 - Sanat) e-poster olarak "Serum nerve growth factor levels in children with specific learning disorder" başlığıyla sunulmuştur. Bu yazı daha önce başka bir bilimsel dergide basılmamıştır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Dosya Numarası: 2019/585, Tarih: 26/04/2019) olup, tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'ndaki standartlara uygundur.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın detaylı tanımlanmasının ardından çocukların sözel, ebeveynlerin ise yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- GSU, AK; Tasarım- GSU, AK, NS; Denetleme- GSU, NS, AK, PV; Kaynaklar- GSU, NS, PV; Malzemeler- AMB, GSU, TBK; Veri Toplama ve/veya İşleme- GSU, TBK, AMB; Analiz ve/veya Yorumlama- AK, NS; Literatür Tarama- GSU, TBK, AMB; Yazıyı Yazan- GSU, NS, AK; Eleştirel İnceleme- NS, AK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje kodu: TTU-2019-34718) tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, DC. American Psychiatric Pub; 2013. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

2. Kovas Y, Haworth CMA, Dale PS, Plomin R. The genetic and environmental origins of learning abilities and disabilities in the early school years. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2007;72(3):vii-144. [Crossref]
3. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol.* 1985;18(2):222-233. [Crossref]
4. Wang Y, Paramasivam M, Thomas A, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J ve ark. DYX1C1 functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience.* 2006;143(2):515-522. [Crossref]
5. Lang UE, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: Implications and limitations. *J Neural Transm.* 2004;111(3):387-411. [Crossref]
6. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: From the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med.* 2012;10:239. [Crossref]
7. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553-1561. [Crossref]
8. Shim S-H, Hwangbo Y, Kwon Y-J, Jeong HY, Lee B-H, Lee H-J ve ark. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2008;32(8):1824-1828. [Crossref]
9. Bilgiç A, Tokar A, Işık Ü, Kılınç İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(3):355-363. [Crossref]
10. Yurteri N, Şahin İE, Tufan AE. Altered serum levels of vascular endothelial growth factor and glial-derived neurotrophic factor but not fibroblast growth factor-2 in treatment-naive children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry.* 2019;73(4-5):302-307. [Crossref]
11. Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N ve ark. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: A pilot study. *Brain Dev.* 2004;26(5):292-295. [Crossref]
12. Wang M, Chen H, Yu T, Cui G, Jiao A, Liang H. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder. *Neuroreport.* 2015;26(11):638-641. [Crossref]
13. Francis K, Dougalis A, Sideri K, Kroupis C, Vasdekis V, Dima K, Douzenis A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with ASD and their parents: a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(5):433-441. [Crossref]
14. Kasarpalkar NJ, Kothari ST, Dave UP. Brain-derived neurotrophic factor in children with Autism Spectrum Disorder. *Ann Neurosci.* 2014;21(4):129-133. [Crossref]
15. Bilgiç A, Ferahkaya H, Kılınç İ, Energin VM. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Glial-Derived Neurotrophic Factor, Nerve Growth Factor and Neurotrophin-3 Levels in Preschool Children with Language Disorder. *Arch Neuropsych.* 2021;58(2):128-132. [Crossref]
16. Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Senses Dinc G ve ark. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett.* 2014;560:107-111. [Crossref]
17. Karayağmurlu A, Dursun OB, Esin İS, Coşkun M. Serum NGF levels may be associated with intrauterine antiepileptic exposure-related developmental problems. *Epilepsy Behav.* 2019;97:60-66. [Crossref]
18. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM ve ark. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991;10(3):558-568. [Crossref]
19. Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G ve ark. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: Developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *Int J Dev Neurosci.* 2006;24(1):73-80. [Crossref]
20. Tostes MH, Teixeira HC, Gattaz WF, Brandão MA, Raposo NR. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(6):241-243. [Crossref]
21. Naumenko VS, Bazovkina D V., Semenova AA, Tsybko AS, Il'chibaeva TV, Kondaurova EM ve ark. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res.* 2013;91(12):1628-1638. [Crossref]
22. Şenses Dinç G, Çöp E, Göker Z, Şahin A, Beğli S, Hekim Ö ve ark. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level in Children with Specific Learning Disabilities [English, Turkish]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2020;31(3):185-191. <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=1050>

23. Aloe L, Properzi F, Probert L, Akassoglou K, Kassiotis G, Micera A ve ark. Learning abilities, NGF and BDNF brain levels in two lines of TNF- $\alpha$  transgenic mice, one characterized by neurological disorders, the other phenotypically normal. *Brain Res.* 1999;840(1-2):125–137. [Crossref]
24. Fiore M, Angelucci F, Alleva E, Branchi I, Probert L, Aloe L. Learning performances, brain NGF distribution and NPY levels in transgenic mice expressing TNF-alpha. *Behav Brain Res.* 2000;112(1-2):165–175. [Crossref]
25. Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R ve ark. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem.* 2006;13(3):307–315. [Crossref]
26. Pertusa M, García-Matas S, Mammeri H, Adell A, Rodrigo T, Mallet J ve ark. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiol Aging.* 2008;29(9):1366–1379. [Crossref]
27. Savaşır, I. Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği uygulama kitapçığı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 1995.
28. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D ve ark. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T) [Turkish]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2019;30(1):42–50. <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=104>
29. Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkököl çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1992.
30. Turgut S, Erden G, Karakaş S. The Profiles of Specific Learning Disability (SLD), Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Comorbid with SLD and Control Group Through the SLD Battery [Turkish]. *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2010;17(1):13–26. <http://psikiyatridizini.net/viewarticle.aspx?articleid=8579&tammetinvar=yes>
31. Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. Development of Grade Level Norms for Reading Speed and Writing Errors of Turkish Elementary School Children [Turkish]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13(1):5–13. <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=127>
32. Kaner S, Büyükoztürk Ş, İşeri E. Conners parent rating scale-revised short: Turkish standardization study [Turkish]. *Arch Neuropsychiatry.* 2013;50:100–109. <https://www.noropsikiyatrisivi.com/sayilar/416/buyuk/100-109.pdf>
33. Carroll JM, Maughan B, Goodman R, Meltzer H. Literacy difficulties and psychiatric disorders: Evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(5):524–532. [Crossref]
34. Richlan F, Kronbichler M, Wimmer H. Structural abnormalities in the dyslexic brain: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(11):3055–3065. [Crossref]
35. Peschansky VJ, Burbridge TJ, Volz AJ, Fiondella C, Wissner-Gross Z, Galaburda AM ve ark. The effect of variation in expression of the candidate dyslexia susceptibility gene homolog Kiaa0319 on neuronal migration and dendritic morphology in the rat. *Cereb Cortex.* 2010;20(4):884–897. [Crossref]
36. Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK ve ark. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(47):17053–17058. [Crossref]
37. Snappyan M, Lemasson M, Brill MS, Blais M, Massouh M, Ninkovic J ve ark. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci.* 2009;29(13):4172–4188. [Crossref]
38. Richlan F, Kronbichler M, Wimmer H. Functional abnormalities in the dyslexic brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(10):3299–3308. [Crossref]
39. Liu D-B, Yang J-S, Lu Q-B, Zhu Z-F, Fang Q. Effect of NT-3 on infection-induced memory impairment of neonatal rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2182–2187. [Crossref]
40. Kovachy VN, Adams JN, Tamaresis JS, Feldman HM. Reading abilities in school-aged preterm children: a review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):410–419. [Crossref]
41. Cho K, Frijters JC, Zhang H, Miller LL, Gruen JR. Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance. *J Pediatr.* 2013;162(4):713–718. e2. [Crossref]
42. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):645–654. [Crossref]
43. Liu L, Wang J, Shao S, Luo X, Kong R, Zhang X ve ark. Descriptive epidemiology of prenatal and perinatal risk factors in a Chinese population with reading disorder. *Sci Rep.* 2016;6:36697. [Crossref]
44. İbili Ucuz İ, Dursun OB, Esin İS, Özgeriş FB, Kurt N, Kızıltunç A ve ark. The relationship between Vitamin D, autistic spectrum disorders, and cognitive development: Do glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor play a role in this relationship? *Int J Dev Disabil.* 2015;61(4):222–230. [Crossref]