



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA  
NÖROTROFİK FAKTÖR SERUM DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Gökçe Sultan UNCU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Nusret SOYLU**

**İstanbul, 2020**

## **BEYAN**

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

Dr. Gökçe Sultan Uncu

2020

## ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık sürecim boyunca tecrübe ve bilgisiyyle eğitimime katkı sağlayan, sağladığı çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan değerli hocam, anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Murat Coşkun'a,

Tez sürecim boyunca bana yol gösteren, bu tez çalışmasının oluşturulması, tamamlanması ve değerlendirilmesinde çok büyük emeği olan, vizyonu ve rehberliği ile klinik gelişimime çok büyük katkı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nusret Soylu'ya,

Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan, hasta değerlendirme süreçlerinde de kendisinden çok şey öğrendiğim ve her daim desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Ali Karayağmurlu'ya,

Asistanlığım boyunca eğitimimde ve hasta değerlendirme süreçlerinde yardım ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya'ya,

Asistanlığımın son döneminde tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bu kısa sürede dahi eğitim ve hasta değerlendirme süreçlerinde destek sağlayan Doç. Dr. Abdurrahman Cahid Örengül ve Uzm. Dr. Yaşar Tanır'a,

Tez sürecimizi beraber geçirdiğimiz, her anında desteği ve arkadaşlığı ile yanımda olan Dr. Tuba Bilbay Kaynar'a,

Asistanlığım süresince sevgi, anlayış ve desteklerini hep hissettiğim, iyi ve kötü çok şey paylaştığım dostlarım Dr. Nurgül Bakman, Dr. A. Tuğçe Varlı, Dr. Berna Aygün, Dr. Melodi Dinçel, Dr. Aydan Galandarova, Dr. Fırat Öz ve adını sayamadığım asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimin veri toplama aşamasında yardımını esirgemeyen Psikolog Yusuf Arslan'a, güler yüzleri ve anlayışlarıyla veri toplama aşamasında destek sağlayan sevgili hemşirelerimiz Canan Önder ve Hülya Yılmaz'a ve bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagoğ, sekreter ve personelimize,

### III

Tezimin biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Pervin Vural'a ve tezimdeki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Araş. Gör. A. Merve Baki'ye,

TTU-2019-34718 proje kodu ile bu çalışmanın gerçekleşmesinde maddi imkân sağlayan ve destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Tez için katkıda bulunmayı kabul eden tüm çocuklar ve ailelerine, klinikte geçirdiğim dört yıl boyunca kendilerinden çok fazla şey öğrendiğim tüm çocuk ve gençlere,

Bugüne gelmemdeki katkısı en büyük olan, en uzaktayken bile destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama,

Her aşamada sabrı, sevgisi, anlayışı ve desteği ile yanımda olan sevgili eşim Ulaş Yalım Uncu'ya,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Gökçe Sultan Uncu

İstanbul, 2020

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
BEYAN.....	I
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU .....	5
2.1.1. Tanım .....	5
2.1.2. Tarihçe .....	5
2.1.3. DSM ve Özgül Öğrenme Bozukluğu .....	6
2.1.3.1. Özgül Öğrenme Bozukluğu DSM-5 Tanısal Ölçütleri .....	7
2.1.4. Epidemiyoloji.....	9
2.1.5. Etiyoloji.....	10
2.1.5.1. ÖÖB Etiyolojisini Açıklamaya Yönelik Kuramlar .....	11
2.1.5.1.1. Fonolojik Kuram .....	11
2.1.5.1.2. Görsel ve Magnoselüler Kuram .....	11
2.1.5.1.3. Serebellar Kuram.....	11
2.1.5.1.4. Bilgi İşleme Modeli.....	12
2.1.5.2. Genetik Etmenler.....	12
2.1.5.3. Merkezi Sinir Sisteminin Yapısal ve İşlevsel Bozuklukları.....	13
2.1.6. Klinik Özellikler .....	15
2.1.6.1. Okul Öncesi (Erken Dönem) Belirtileri .....	15
2.1.6.2. Okul Dönemi Belirtileri .....	16
2.1.6.3. Ergenlik ve Erişkinlik Dönemi Belirtileri .....	17
2.1.7. ÖÖB’de Görülen Psikiyatrik Eş Tanılar .....	17
2.2. NÖROTROFİK FAKTÖRLER (NÖROTROFİNLER) .....	20
2.2.1. BEYİN KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (BDNF) .....	21

2.2.1.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda BDNF Çalışmaları.....	22
2.2.2. GLİAL HÜCRE KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (GDNF) .....	25
2.2.2.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda GDNF Çalışmaları.....	26
2.2.3. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF) .....	27
2.2.3.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda NGF Çalışmaları.....	28
2.2.4. NÖROTROFİN-3 (NT-3) .....	29
2.2.4.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda NT-3 Çalışmaları.....	30
<b>3. YÖNTEM VE ARAÇLAR .....</b>	<b>32</b>
3.1. ÖRNEKLEM .....	32
3.1.1. Hasta Grubu .....	32
3.1.1.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	32
3.1.1.2. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	33
3.1.2. Kontrol Grubu .....	33
3.1.2.1. Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	33
3.1.2.2. Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....	33
3.2. YÖNTEM .....	34
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI .....	35
3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu.....	35
3.3.2. Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CADÖ-YK) .....	35
3.3.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T).....	35
3.3.4. Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası .....	36
3.3.4.1. Matematik Testi (MT).....	36
3.3.4.2. Okuma Testi (OT) .....	36
3.3.4.3. Gessell Gelişim Figürleri Testi.....	36
3.3.4.4. Yazma Testi (YT).....	37
3.3.4.5. Saat Çizme Testi (SÇT).....	37
3.3.4.6. Sağ-Sol Ayırt Etme Testi .....	37
3.3.4.7. Lateralizasyon Testi .....	37
3.3.4.8. Öncelik-Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması Testi.....	37
3.3.4.9. Sıralama Testi.....	37
3.3.5. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Geliştirilmiş Formu (Wechsler Intelligence Scale for Children-WISC-R).....	38
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	38

3.4.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması.....	38
3.4.2. Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeylerinin Ölçümü .....	38
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
4.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİ .....	41
4.2. KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	44
4.2.1. Olguların ÖÖB Alt Tipleri Dağılımı.....	44
4.2.2. Olguların ÖÖB-KG Bataryasına İlişkin Bulgular .....	44
4.2.3. ÖÖB ve Kontrol Grubunda WISC-R Bulguları ve Karşılaştırılması.....	45
4.2.4. ÖÖB ve Kontrol Grubunda CADÖ-YK Bulguları ve Karşılaştırılması .....	45
4.2.5. ÖÖB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması.....	46
4.3. BİYOKİMYASAL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	48
4.3.1. Nörotrofik Faktörler .....	48
4.3.2. Biyokimyasal Verilerde Nörotrofik Faktörler Arası Korelasyon.....	49
4.3.3. Biyokimyasal Veriler ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arası Korelasyon .....	50
4.3.3.1. Biyokimyasal Veriler ile Yaş ve BKİ Değerleri Arası Korelasyon.....	50
4.3.3.2. Okuma Bozukluğu Şiddeti ile Nörotrofik Faktör Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ve Hafif, Orta, Ağır ÖÖB Grupları Arasında Nörotrofik Faktör Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	50
4.3.3.3. Biyokimyasal Veriler ile WISC-R ve CADÖ-YK Bulguları Arası Korelasyon .....	52
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR .....	54
5.2. KLİNİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BULGULAR.....	56
5.3. NÖROTROFİK FAKTÖRLER.....	57
5.3.1. BDNF.....	57
5.3.2. NGF.....	59
5.3.3. NT-3.....	61
5.3.4. GDNF.....	63
<b>6. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLARI .....</b>	<b>65</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>67</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>68</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>87</b>

## VII

Ek-1: Sosyodemografik Bilgi Formu .....	87
Ek-2: Yenilenmiş Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği – Kısa (3 – 17 yaşı).....	90
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	92
Ek-4: Etik Kurul Onayı.....	97
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>98</b>



## SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AAB</b>	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
<b>APA</b>	: Amerikan Psikiyatri Birliği
<b>BAD</b>	: Bcl-2 Associated Death Promotor Protein
<b>BDNF</b>	: Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>C2Orf3</b>	: Kromozom 2 Açık Okuma Çerçevesi 3 Geni
<b>CADÖ-YK</b>	: Connors Anababa Dereceleme Ölçeği Yenilenmiş Kısa
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
<b>CREB</b>	: sAMP Yanıt Elemanı Bağlayan Protein
<b>ÇDŞG-ŞY</b>	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
<b>DB</b>	: Davranım Bozukluğu
<b>DCDC2</b>	: Doublecortin Domeni İçeren Protein 2
<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DSM</b>	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
<b>DYX</b>	: Disleksi Yatkınlık Geni
<b>DYX1C1</b>	: Disleksi Yatkınlık 1 Aday Geni 1
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GDNF</b>	: Glial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>GFR</b>	: GDNF reseptör ailesi alfa 1
<b>GKB</b>	: Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu
<b>GWAS</b>	: Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları
<b>HPA</b>	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
<b>KOKGB</b>	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
<b>LTP</b>	: Long Term Potentiation
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
<b>MB</b>	: Matematik Bozukluğu
<b>MDB</b>	: Major Depresif Bozukluk
<b>MeCP2</b>	: Metil-CpG-Bağlayıcı protein 2

<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRPL19</b>	: Mitokondriyal Ribozomal Protein 19 Geni
<b>MT</b>	: Matematik Testi
<b>NGF</b>	: Sinir Büyüme Faktörü
<b>NT-3</b>	: Nörotrofin-3
<b>NT-4/5</b>	: Nörotrofin-4/5
<b>OB</b>	: Okuma Bozukluğu
<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OSB</b>	: Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>OT</b>	: Okuma Testi
<b>ÖF</b>	: Özgül Fobi
<b>ÖÖB</b>	: Özgül Öğrenme Bozukluğu
<b>ÖÖB-KG Bataryası</b>	: Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem Bataryası
<b>P75NTR</b>	: Pan-nörotrofik Reseptör
<b>PB</b>	: Panik Bozukluk
<b>PI3K</b>	: Fosfotidil İnozitol 3 Kinaz
<b>PLC<math>\gamma</math></b>	: Fosfolipaz C Gamma
<b>RET</b>	: Reseptör Tirozin Kinaz
<b>ROBO1</b>	: Roundabout Homolog 1 Geni
<b>SAB</b>	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
<b>SÇT</b>	: Saat Çizme Testi
<b>SNP</b>	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$
<b>TRK</b>	: Tirozin Kinaz Reseptör
<b>TSSB</b>	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
<b>VEGF</b>	: Vazoendotelyal Büyüme Faktörü
<b>WISC-R</b>	: Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu
<b>YAB</b>	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
<b>YDDB</b>	: Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu
<b>YT</b>	: Yazma Testi
<b>ZY</b>	: Zihinsel Yetersizlik

**TABLolar LİSTESİ****Sayfa No:**

<b>Tablo 1.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunun Sayısal Sosyodemografik Verileri .....	41
<b>Tablo 2.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sosyodemografik Verileri .....	42
<b>Tablo 3.</b> Gebelik ve Doğum Öyküsüne İlişkin Bulgular .....	43
<b>Tablo 4.</b> ÖÖB-KG Bataryası Alt Testlerine İlişkin Bulgular .....	44
<b>Tablo 5.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunda WISC-R Puanları ve Karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 6.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunda CADÖ-YK Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 7.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 8.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunda Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3 Düzeyleri ve Karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 9.</b> ÖÖB Grubunda Nörotrofik Faktörler Arasındaki Korelasyonlar.....	49
<b>Tablo 10.</b> Kontrol Grubunda Nörotrofik Faktörler Arasındaki Korelasyonlar.....	49
<b>Tablo 11.</b> ÖÖB ve Kontrol Grubunda Yaş ve BKİ ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar .....	50
<b>Tablo 12.</b> Hafif, Orta ve Ağır ÖÖB Grupları Arasında Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması ve OB Şiddeti ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon .....	52
<b>Tablo 13.</b> ÖÖB Grubunda WISC-R Zekâ Puanları ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar .....	53
<b>Tablo 14.</b> ÖÖB Grubunda CADÖ-YK Alt Ölçek Puanları ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar .....	53

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Sayfa No:**

<b>Şekil 1.</b> Sandviç ELISA yöntemi .....	39
<b>Şekil 2.</b> Hafif, Orta, Ağır ÖÖB Grupları Arasında Serum GDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	51

## ÖZET

**Amaç:** Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) etiyolojisinde nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin rol oynadığı bilinmekle birlikte mekanizmalar açıklığa kavuşturulmamıştır. Sinir sisteminde nörogenez, nöronal migrasyon, nöroplastisite gibi fonksiyonlarda rol oynayan nörotrofik faktörlerin, bazı nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmekle birlikte, ÖÖB etiopatogenezindeki rolü araştırılmamıştır. Çalışmamızda ÖÖB tanılı çocuklarda beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) serum düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve nörotrofik faktör düzeyleri ile ÖÖB'nin klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya 7-12 yaş arası ÖÖB tanılı 44 çocuk hasta grubu, 44 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. DSM tabanlı görüşmeye ek olarak Özgül Öğrenme Bozukluğu-Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası ile de tanı desteklenmiştir. Katılımcıların zekâ puanları Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WISC-R) ile belirlenmiş ve psikiyatrik hastalıkların varlığı Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) ile taranmıştır. Ayrıca tüm gruplara sosyodemografik bilgi formu ve Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CADÖ-YK) verilmiştir. Her iki gruptan yaklaşık 5-8 ml venöz kan alınmıştır. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek nörotrofik faktör düzeyleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** ÖÖB grubunda serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. DSM-5'e göre sınıflandırılmış ağır ve hafif ÖÖB grupları arasında serum GDNF düzeyleri anlamlı düzeyde farklılık göstermiş, ağır ÖÖB'li olgularda serum GDNF düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Okuma bozukluğunun şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmış, okuma hızı daha yavaş olan çocuklarda serum GDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.

**Sonuçlar:** 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. Nörotrofik faktör düzeyleri ile ÖÖB arasındaki ilişkinin daha fazla araştırma ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

**Objective:** Evidence suggests that interactions of neurobiologic, genetic and environmental factors play role in etiology of specific learning disorder (SLD), but the definite mechanisms underlying SLD remain mostly unknown. Neurotrophic factors have important roles in nervous system such as neurogenesis, neuronal migration and neuroplasticity and possible role of neurotrophic factors have implicated in the the pathophysiology of various neurodevelopmental disorders. However, to our knowledge, there are no previous studies investigating the role of neurotrophic factors in SLD. The aim of this study was 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 differ from healthy controls and to evaluate relations between neurotrophic factor levels and clinical features of SLD.

**Methods:** 44 patients with diagnosis of SLD and 44 controls consisting of healthy volunteers between ages of 7-12 were included in this study. SLD diagnosis was supported by SLD clinical observation battery in addition to the DSM based interview. All participants were screened for psychiatric disorders using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 and IQ levels of all participants were evaluated using the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. Parents completed sociodemographic questionnaire and Conners' Parent Rating Scale-Revised Short (CPRS-RS). 5-8 ml venous blood samples are obtained from both groups and neurotrophic factor levels were measured with ELISA using commercial human ELISA kits.

**Results:** Serum BDNF, NGF and NT-3 levels of SLD patients were significantly higher than those of the controls. Serum GDNF levels were significantly different between mild and severe SLD groups classified according to DSM-5 criteria and serum GDNF levels were lower in severe SLD group. There was also significant correlation between severity of reading disorder and serum GDNF levels, serum GDNF levels were lower in children whose reading speed were slower.

**Conclusions:** Our findings suggest that neurotrophic factors might play a role in the pathophysiology of SLD. The elevation of serum levels of BDNF, NGF and NT-3 might be a compensatory attempt at neuroprotection against neurodevelopmental impairment. Further studies are necessary to confirm the relationship between neurotrophic factors and SLD.

## 1.

**GİRİŞ VE AMAÇ**

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), düşük akademik performansa yol açan, okuma, yazılı anlatım ve matematik gibi akademik alanlardan en az birinde öğrenme ve okul becerilerini kullanma ile ilgili güçlükleri içeren, uygun müdahalelere rağmen en az altı aydır devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur. Sıklığı hastalığın tanımına, tanı ölçütlerine ve örneklem özelliklerine göre değişmekle birlikte DSM-5 kriterlerine göre farklı coğrafyalarda okul çağındaki çocuklarda %5-15 oranında bildirilmektedir(1). ÖÖB ile ilgili çalışmalar çoğunlukla okuma bozukluğuna (OB) odaklanmıştır, OB'nun yaygınlığı farklı çalışmalarda %5-12 arasında bulunmuştur(2). ÖÖB'nin nörogelişimsel bir hastalık olduğu ve etyopatogenezinde genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin rol oynadığı konusunda ortak görüşler mevcuttur. ÖÖB'de genetik etmenlerin %63, çevresel faktörlerin ise yaklaşık %14-22 etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(3).

Nörotrofik faktörler, nörogenez, nöronal migrasyon ve nöral yolaklardaki nöronal farklılaşmada rol oynayan polipeptid yapıda büyüme faktörleridir(4,5). Bunlar ayrıca nöroplastisite ve sinaptik bağlantılarda da rol oynamaktadır(4,5). Beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin-3 (NT-3) nörotrofik faktör ailesine bağlı büyüme faktörleridir. Nöronal migrasyondaki eksikliklerin ÖÖB etyopatogenezindeki rolü yaklaşık 30 yıl önce disleksi tanılı hastaların postmortem histopatolojik çalışmalarında kortikal anomaliler bulunduğu öne sürülmüştür(6,7). Bulunan ÖÖB ilişkili aday genlerin kortikal gelişim sırasında nöronal migrasyon ve aksonlara rehberlik etmede rol oynadıkları gösterilmiştir(8,9). Nörotrofik faktörlerin nöronal migrasyon, nöronal differansiyasyon gibi beyin gelişiminin basamaklarında rol oynadığı özellikle ÖÖB'de de nöronal migrasyon ve differansiyasyon ile ilgili basamaklardaki bozulmanın suçlandığı göz önünde bulundurulduğunda nörotrofik faktörlerin ÖÖB'nin etyopatogenezinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Nörogelişimsel bozukluklarda bir takım nörotrofik faktörlerin etyopatogeneizde rol oynadığı ile ilgili gen aileleri ya da serum düzeylerine bakılarak yapılmış literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Nörotrofik faktörler taşıyıcı sistem ile kan beyin bariyerini geçebilmektedir ve kan dolaşımındaki düzeylerin beyindeki düzeylerini yansıttığı düşünülmektedir(10). Yapılan bazı çalışmalarda nörogelişimsel bir bozukluk olan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) BDNF gen polimorfizmi ile ilişkisi(11-13) ve bu bozuklukta artmış plazma BDNF düzeylerinin varlığı(12,14)gösterilmiştir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı olgularda da

yüksek serum BDNF düzeylerinin varlığı(15–17) ve artmış BDNF gen ekspresyonu(18) saptanmıştır. Francis ve arkadaşlarının çalışmasında ise OSB’li çocuklarda BDNF serum düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur(19). Diğer bir nörotrofik faktör olan GDNF’nin, DEHB’li olgularda kontrol grubuna kıyasla yüksek serum düzeyleri bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (20–22). DEHB etiolojisinde NGF’nin rolünü inceleyen iki ayrı çalışmada ise NGF serum düzeyleri DEHB’li olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve DEHB’nin NGF gen polimorfizmi ile ilişkisi gösterilmiştir (23,24). Benzer şekilde DEHB’li olgularda yüksek serum NT-3 düzeylerinin varlığı gösterilmiş ve NT-3 gen polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21,25). ÖÖB de nörogelişimsel bir bozukluktur ancak birçok nörogelişimsel bozuklukta nörotrofik faktörlerin serum düzeyleri ve gen ekspresyon profilleri incelenmesine rağmen bildiğimiz kadarıyla ÖÖB’li çocuklarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **Araştırmanın amacı**

Bu çalışmanın temel amacı, ÖÖB tanısı alan çocuklarda nörotrofik faktörler olan BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve nörotrofik faktör düzeyleri ile ÖÖB’nin klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

#### **Hipotez**

DEHB, OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda nörotrofik faktörlerin serum düzeylerini inceleyen çalışmalarda bu faktörlerin serum düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda ÖÖB tanısı alan grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 serum düzeylerinin anlamlı düzeyde farklılık göstermesini beklemekteyiz.

#### **Araştırmanın önemi**

Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB’nin etyopatogenezinde genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin rol oynadığı konusunda ortak görüşler mevcut olmakla birlikte halen etiolojinin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. DEHB, OSB gibi birçok nörogelişimsel bozuklukta nörotrofik faktörlerin etiolojideki olası rolü araştırılmış olmakla birlikte ÖÖB’li çocuklardaki nörotrofin serum düzeyleri ile ilgili araştırmalara rastlanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızın ÖÖB etiolojisinin aydınlatılması konusunda literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU

#### 2.1.1. Tanım

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), ilköğretim dönemindeki çocuklarda en sık karşılaşılan nörogelişimsel bozukluklardan birisidir. Akademik başarısızlık, ödevle ilgili sık çatışma, davranış problemleri gibi yakınmalarla kliniğe başvuran çocuklarda sıklıkla ÖÖB tespit edilmektedir(26). DSM-5'e (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) göre kişinin eğitim dönemi boyunca sürekli olarak, kelimeleri doğru ve akıcı olarak okuma, okuduğunu anlama, yazma, aritmetik hesaplama ve sayısal akıl yürütme gibi akademik alanlarda güçlük yaşaması olarak açıklanmaktadır(1).

APA (Amerikan Psikiyatri Birliği), ÖÖB'de görülen bu akademik güçlüğü uygun müdahalelere rağmen en az 6 aydır devam ettiğini, okuma, yazma ve matematik alanlarında en az bir belirti ile gözlendiğini, okul yıllarında başladığı ve bireyin takvim yaşına göre beklenenden anlamlı düzeyde düşük akademik becerilere sahip olmasına yol açtığını, başka bir bozukluk veya nedenle daha iyi açıklanamadığını belirtmiştir(1).

#### 2.1.2. Tarihçe

Özgül öğrenme bozukluğu ilk olarak 19. yüzyılın ikinci yarısında araştırmacılar tarafından tanınmaya başlanmıştır. 1872 yılında William Broadbent beyin hasarı sonrası öncesinde zihinsel kapasitesi normal olan bir erişkin hastada okuma, yazma ve konuşma sorunlarının geliştiğini bildirmiştir. 5 yıl sonra Adolph Kusmaull, daha öncesinde tıpta afazi olarak adlandırılan, zihinsel kapasitesi, görme ve konuşmada problemi olmayan sadece okuma güçlüğü olan bireyler için "kelime körlüğü" tanımını yapmıştır(27). Disleksi terimi ise ilk olarak 1887 yılında Rudolph Berlin tarafından beyin hasarına bağlı okuma güçlüğü olan bir erişkin hastanın sorunlarını tanımlamak için kullanılmıştır(28).

Literatürde ilk olarak İngiliz hekim Pringle Morgan (1896) çocuklardaki kelime körlüğünü tanımlanmıştır. Herhangi bir beyin hasarı olmayan, görme problemi olmayan ve zihinsel kapasitesi normal olan 14 yaşındaki bir erkek çocuğundaki okuma güçlüğüne doğuştan geldiğini ve bu duruma beyindeki sol angular girus bölgesinin kusurlu gelişiminin neden olduğunu öne sürmüştür. Aynı yıllarda bir oftalmolog olan Hinshelwood kelime körlüğü tanısı ile ölümüne dek takip ettiği bir erişkin hastasının otopsi raporunda Wernicke alanının posteriorundaki sol angular girusun etkilenmiş olduğunu göstermiştir. Hinshelwood

kendi vaka deneyimlerinde edindiği bulgular ve Morgan'ın makalesinden edindiği fikri vurgulayarak 1917'de "kongenital kelime körlüğü" tanımını yapmıştır. Ayrıca kelime körlüğünün erkeklerde daha sık görüldüğüne ve aynı ailede iki kuşakta gözlemlendiği bozukluğun kalıtsal yönüne vurgu yapmıştır(27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ÖÖB alanındaki çalışmaların başlamasında anahtar rolü oynayan Samuel Orton (1925), okuma bozukluğu olan çocukların harfleri ters çevirdiğini ya da heceleri veya kelimeleri sağdan sola ters okuduğunu gözlemlemiş, bu durumun serebral lateralizasyonla ilgili olduğunu savunmuştur. Orton, Yunanca'da dönme, bükülme anlamına gelen "stropho" ve sembol anlamına gelen "symbolon" kelimelerini birleştirerek "strophosymbolia" terimini bu tersliğe ve serebral hemisferler arasındaki bağlantıya atıfta bulunmak için tanımlamıştır(27). Sonraki çalışmalarda bu çocukların beyin hasarı geçiren bireylere benzer problemler yaşadığını ancak hasarın tespit edilemeyecek kadar küçük ve belirsiz olduğunu öne süren Strauss ve Lehtiner tarafından 1947 yılında "minimal beyin hasarı" terimi kullanılırken(29), Clements ise bu bireylerde hasardan ziyade beyin bağlantılarının gelişiminde farklılıklar bulunduğu ve bunun öğrenme güçlüğüne yol açtığını öne sürerek "minimal beyin disfonksiyonu" olarak tanımlamıştır(30).

"Öğrenme güçlüğü" terimi ilk olarak 1962 yılında Samuel Kirk tarafından kullanılmıştır. Kirk bu terimi konuşma, dil, okuma, yazma, matematik veya diğer akademik beceri alanlarından bir veya daha fazlasında görülen gelişimde gecikme ya da bozulmayı tanımlamak için kullanmıştır. Bu güçlüğü duygusal-davranışsal sorunlar ya da beyin disfonksiyonu sonucu oluştuğunu; zekâ geriliği, duyuşsal kusurlar veya kültürel faktörlerle açıklanamayacağını ifade etmiştir. Bateman ise 1965 yılında, öğrenme güçlüğüne her zaman merkezi sinir sistemi disfonksiyonunun eşlik etmeyebileceğini, yetersiz eğitim ve ağır duygusal bozukluklara ikincil oluşmadığını eklemiştir(31).

Tanısal alanda gelişmeler devam ederken ve hem tanım hem de bu güçlüğü olan çocukların belirlenmesi ile ilgili görüş birliğine doğru yol alınırken, bu çocuklar için uygun eğitsel yaklaşımların düzenlenmesi gerekliliği ile ilgili adımlar atılmıştır. 1975 yılında ABD'de Tüm Engelli Çocukların Eğitim Yasası (Education of All Handicapped Children Act, Public Law 94-142) okul çağındaki engelli çocukların ve ailelerinin haklarının korunması, bireysel ve eğitsel ihtiyaçlarının karşılanması için kabul edilmiştir(27).

### **2.1.3. DSM ve Özgül Öğrenme Bozukluğu**

ÖÖB, DSM tanı sisteminde ilk kez üçüncü yayınında (DSM-III, 1980) ikinci eksen tanıları arasında "Özgül gelişimsel bozukluklar" içerisinde, dil ve artikülasyon bozuklukları

ile birlikte “gelişimsel okuma bozukluğu” ve “gelişimsel aritmetik bozukluğu” tanıları ile yer almıştır(32). Yenilenmiş DSM-III-R’de “Özgül gelişimsel bozukluklar” başlığı altında akademik becerilerle ilgili grupta gelişimsel okuma ve aritmetik bozukluğu tanılarının yanına “gelişimsel yazılı anlatım bozukluğu” tanısı da eklenmiştir(33).

DSM-IV (1994) ve DSM-IV-TR (2000)’de birinci eksen tanıları arasında, “genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar” kategorisinde yer almıştır. DSM-IV’te “gelişimsel” terimi kullanılmayıp “öğrenme bozukluğu” başlığında okuma, matematik, yazılı anlatım ve başka türlü adlandırılmayan öğrenme bozukluğu olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmıştır(34,35).

2013 yılında yayınlanan DSM-5’te ise ÖÖB, gelişimsel veya yaşam boyu odaklı yaklaşımdan yola çıkılarak “nörogelişimsel bozukluklar” başlığı altında değerlendirilmiştir. Tanı ölçütlerinde iki major değişiklik yapılmıştır. Birincisi, okuma, matematik, yazılı anlatım ve başka türlü adlandırılmayan öğrenme bozukluğu alt tanı kategorileri bırakılarak, “özüml öğrenme bozukluğu” adıyla tek başlık haline getirilmiştir. Bu alt kategorilerin aslında tek bir bozukluğun farklı görünümleri olduğunu belirtmek amacıyla ise “okuma bozukluğu ile giden”, “yazılı anlatım bozukluğu ile giden” ve “sayısal (matematik) bozukluk ile giden” olarak sorun yaşanan akademik alanlarla ilgili belirteçler tanımlanmıştır. Bu belirteçlerin yanı sıra boyutsal yaklaşım kapsamında hafif, orta, ağır şeklinde bozukluğun şiddeti tanımlanmış ve tanıda belirtilmesi istenmiştir. Ayrıca disleksi ve diskalkuli terimlerine ilk kez yer verilmiş olup, bu terimlerin alternatif olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir. İkinci önemli değişiklik ise, DSM’nin önceki yayınlarında öncelikli tanı kriteri olan psikometrik test ile ölçülen zekâ düzeyi (IQ) ve akademik başarı arasındaki uyumsuzluk vurgusunun azaltılmış olmasıdır. Ancak psikometrik test gerekliliği aranmamakla birlikte “etkilenen okul becerilerinin kronolojik yaşa göre beklenenden anlamlı olarak düşük olması” ifadesi ile yer almış ve D kriterinde dışlama ölçütü olarak “bilişsel yetersizlik ile açıklanamaz” ibaresi eklenmiştir. Ayrıca, en az 6 aydır uygun yaklaşıma rağmen tanımlanan güçlüklerin devam ediyor olması ve öğrenme güçlüğüünün okul yıllarında başlamış olması ölçütleri getirilmiştir(1).

### **2.1.3.1. Özgül Öğrenme Bozukluğu DSM-5 Tanısal Ölçütleri**

A. Gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren, aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli, öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleri:

1. Sözcük okumanın yanlış ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması (örn. tek tek sözcükleri yüksek sesle okurken, yanlış ya da yavaş ve duraksayarak okur, sıklıkla yazılıandan ziyade tahmin ederek okur, sözcükleri seslendirmede güçlükler yaşar).

2. Okunanların anlamını anlama güçlüğü (örn. düzyazıyı düzgün okuyabilir ancak sırayı, ilişkileri, çıkarımları ya da derin anlamları anlamaz).

3. Sözcük/harfleri doğru yazma güçlükleri (ünlü ya da ünsüz harfleri ekleyebilir, çıkarabilir ya da bunların yerini değiştirebilir).

4. Yazılı anlatım güçlükleri (örn. cümleler içinde birden çok dil bilgisi ya da noktalama yanlışları yapar, paragraf düzenlemesi kötüdür, görüşlerinin yazılı anlatımı açık değildir).

5. Sayı algısı, dört işlem ya da hesaplama güçlükleri (örn. sayıları, bunların büyüklüğünü ve ilişkilerini anlaması kötüdür; yaşitlarından farklı olarak tek rakamlı sayıları eklerken parmak hesabı yapar; sayısal hesaplamaların ortasında kaybolur ve işlemleri değiştirebilir).

6. Sayısal akıl yürütme güçlükleri (örn. nicel sorunları çözmede, matematikle ilgili kavramları, kuralları ya da işlemleri uygulamakta belirgin düzeyde zorlanır).

B. Etkilenen okul becerileri, kişisel olarak uygulanan standart başarı ölçümleri ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kişinin kronolojik yaşına göre beklenenden önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede düşüktür ve okul ya da işle ilgili başarıyı ya da günlük yaşam etkinliklerini önemli derecede bozar. On yedi yaş ve üzerinde olan bireylerde, standart değerlendirmelerin yerine, işlevselliği bozan, belgeli öğrenme güçlükleri öyküsü kullanılabilir.

C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak etkilenen okul becerileriyle ilgili ihtiyaç, kişinin sınırlı kapasitesini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir (örn. zamanla sınırlı sınavlar, dar bir zamanda uzun ve karmaşık raporları okuma ya da yazma, akademik yükün ağırlaşması gibi durumlar).

D. Öğrenme güçlükleri, entelektüel yeti yitimleri, düzeltilmemiş görme ya da duyma keskinliği sorunları, diğer mental ve nörolojik bozukluklar, psikososyal güçlükler, okulda kullanılan dili tam bilmeme ya da eğitsel yönergelerin yetersizliği ile daha iyi açıklanamaz.

Not: Dört tanı ölçütü, kişinin öyküsü (gelişimsel, sağlık, aile, eğitim), okuldan edinilen bilgiler ve psikoeğitsel değerlendirmenin klinik olarak bir araya getirilmesiyle karşılanacaktır.

Kodlama notu: Bozulan tüm akademik alanları ve alt becerileri tanımlayın. Birden çok alanda bozukluk varsa, her biri aşağıdaki belirleyicilere göre kodlanmalıdır.

Varsa belirtiniz:

315.00 (F81.0) Okuma bozukluğu ile giden:

- Sözcük okuma doğruluğu
- Okuma hızı ve akıcılığı
- Okuduğunu anlama

315.2 (F81.1) Yazılı anlatım bozukluğu ile giden:

- Harf harf söyleme/yazma doğruluğu
- Dilbilgisi ve noktalama doğruluğu
- Yazılı anlatımın açıklığı ya da düzeni

315.1 (F81.2) Sayısal (matematik) bozukluk ile giden:

- Sayı algısı
- Aritmetik gerçeklerin ezberlenmesi
- Doğru ve akıcı hesaplama
- Doğru sayısal akıl yürütme

Ağırlık düzeyine göre;

**Hafif:** Bir ya da iki eğitsel alandaki öğrenme becerilerinde bazı güçlükler olabilir, ancak özellikle okul yıllarında uygun düzenlemeler ya da destek ile bu güçlüklerin üstesinden gelebilir ve işlevselliğini koruyabilir.

**Orta:** Bir ya da iki eğitsel alandaki öğrenme becerilerinde belirgin güçlükler vardır, dolayısıyla okul yıllarında yoğun ve özel eğitim almadan kişinin yeterlilik gösterme olasılığı düşüktür. Aktivitelerini doğru ve etkin bir biçimde tamamlayabilmesi için, okulda, işyerinde ya da evde, en azından günün bir bölümünde, bazı düzenlemelerin yapılması ya da destek verilmesi gerekebilir.

**Ağır:** Öğrenme becerilerinde birçok eğitsel alanı etkileyen ağır güçlükler vardır, okul yıllarının çoğunda yoğun, bireysel ve özel eğitim almadan kişinin bu becerileri öğrenme olasılığı düşüktür. Evde, okulda ya da işyerinde uygun düzenlemeler yapılması ya da destek verilmesi durumunda bile kişi tüm aktivitelerini etkin bir biçimde tamamlayamayabilir(1).

#### 2.1.4. Epidemiyoloji

ÖÖB sıklığını belirleyen epidemiyoloji araştırmaları, genel kabul görmüş ÖÖB tanımının yokluğu, ayrıca tanı kriterlerini ve okul başarısını değerlendiren yöntemlerin çeşitliliğinden ötürü farklı sonuçlar vermektedir. Örnek olarak, on farklı ülkede yapılan

epidemioloji çalışmalarını bir araya getiren bir gözden geçirme çalışmasında ÖÖB sıklığının %1.2-20.0 gibi geniş bir aralıkta olduğu gösterilmiştir(36). DSM-5'te farklı dil ve kültürlerdeki okul çocuklarında görülme sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir(1).

ÖÖB ilgili çalışmalar çoğunlukla okuma bozukluğuna (OB) odaklanmış ve OB sıklığı farklı çalışmalarda %5-12 sıklıkta bildirilmiştir(2). Matematik bozukluğu ise okul çağındaki çocukların yaklaşık %5'inde bildirilmiştir(37). Yazılı anlatım bozukluğu ise çoğunlukla diğer öğrenme bozuklukları ile birlikte saptanmakla birlikte okul çağındaki çocukların yaklaşık %4'ünü etkilediği düşünülmektedir(38). Ülkemizde yapılan sıklık çalışmalarına bakıldığında yakın zamanda Edirne ilinde yapılan bir çalışmada ÖÖB sıklığı 2-4. sınıf öğrencileri arasında %13.6 (erkeklerde %17.0, kızlarda %10.4) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada okuma bozukluğu %3.6, yazılı anlatım bozukluğu, %6.9 ve matematik bozukluğu ise %6.5 oranında saptanmıştır(39). Sivas ilinde ilkökul örnekleminde yapılan başka bir çalışmada ise öğrenme bozukluğu sıklığı öğretmen gözlemine göre %36.8 (okuma bozukluğu %18.8, yazma bozukluğu %18.0, matematik bozukluğu %24.1) ve ebeveyn gözlemine göre %37.9 (sırayla %26.5, %6.0, %21.0) oranlarında belirtilmiştir(40).

ÖÖB'de cinsiyet açısından dağılıma bakıldığında farklı çalışmalarda değişken oranlar bildirilmekle birlikte erkeklerde yaklaşık 2-3 kat daha sık gözlenmektedir(1). Okuma bozukluğu ve yazma bozukluğunda erkeklerin kızlardan daha yüksek oranda etkilendikleri belirtilmektedir(41,42). Yapılan çalışmalarda büyük oranda matematik bozukluğunda cinsiyet farklılığı gözlenmemekle birlikte(43,44), az sayıda çalışmada kızlarda erkeklerden daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir(41,45).

### **2.1.5. Etiyoloji**

ÖÖB, genetik, çevresel ve biyolojik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluktur. ÖÖB nedenlerini açıklamaya yönelik birçok görüş ve kuram geliştirilmekle birlikte günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve etiyojiye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Üzerinde en fazla durulan etmenler; genetik etmenler, merkezi sinir sisteminin yapısal ve işlevsel sorunları ve bilgi işleme sorunlarıdır (girdi sorunları, bütünleme sorunları, bellek sorunları, çıktı sorunları). Nörolojik açıdan ise farklı kuramlar mevcuttur. Bunlar; fonolojik kuram, işitsel kuram, görsel ve magnoselüler kuram, serebellar kuramdır(46,47).

### **2.1.5.1. ÖÖB Etiyolojisini Açıklamaya Yönelik Kuramlar**

#### **2.1.5.1.1. Fonolojik Kuram**

Dil, özellikle de fonolojik alanda defisit varlığı ÖÖB etiolojisinde üzerinde en çok durulan ve en çok görüş birliği sağlanan kuramdır. Fonolojik farkındalık (phonological awareness), duyulan bir kelimenin içerisinde bulunan farklı seslerin algılanması, bölümlere ayrılması ve değişikliklerin yapılabilmesidir. Birbirinden bağımsız olarak kelimeleri tek tek fonem (sesbirim) düzeyinde anlama becerisi olarak da tanımlanabilir(48). Fonolojik eksiklik kuramına göre dildeki fonolojik süreçlerin bozulması okuma ve heceleme zorluklarına neden olmaktadır. Okuma becerilerinin sağlanması için görsel (yazılı) ve işitsel (sözel) semboller arasında hem doğru hem hızlı bir ilişkilendirmenin (multisensory integration) sağlanması gerekmektedir. Okuma bozukluğunda kelimeleri sesbirimlere ayırma becerisinde bozulma olduğu ile ilgili güçlü bir görüş birliği mevcuttur(49–51). Yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında heceleme gibi fonolojik işlemler sırasında ÖÖB’li çocuklarda sol temporoparietal kortekste aktivasyonun çok az olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir(50). Araştırmalar sıklıkla fonolojik farkındalığın okuma becerisi ile olan ilişkisine odaklanmakla birlikte birçok çalışmada yazma başarısı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir(48,52–54).

#### **2.1.5.1.2. Görsel ve Magnoselüler Kuram**

Görsel uyaranların işlenmesindeki güçlüğü ileri sürüldüğü bu kurama göre okuma sırasında bir harften diğer harfe geçerken önceki harflerin devam ettiği ve bu nedenle harflerin net görülemediği düşünülmektedir. Okuma bozukluğu olan kişilerde talamusun lateral genikulat çekirdeğinin magnoselüler tabakasında gelişimin anormal olduğu, bu durumun binoküler görmede bozulma ve harekete duyarlılıkta azalmaya neden olarak görsel algıyı bozduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak harfler hareket ediyormuş gibi görünmekte ve bu durum ortografik işleme bozmaktadır(55).

#### **2.1.5.1.3. Serebellar Kuram**

Yapılan çalışmalarda serebellumun denge ve motor becerilerin yanı sıra dil ve okumayla ilgili becerilerde de rol oynadığı gösterilmiştir. Nicolson ve arkadaşlarının yaptıkları bir pozitron emisyon tomografisi çalışmasında ÖÖB tanılı bireylerde sağ serebellar korteks ve sol singulat girusta daha az aktivasyon olduğu gözlenmiştir(56). ÖÖB tanılı bireylerde akademik güçlüklerin yanı sıra denge, koordinasyon, ince motor beceriler ile ilgili

sorunlar, zaman değerlendirme kusurları ve tekrarlama ile otomatizasyonun beklendiği işlerde yaşanan problemler serebellar disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur(56,57). Fawcett, Nicolson ve Dean yaptıkları bir çalışmada ÖÖB tanılı bireylerin serebellar testlerde kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediğini göstermiştir(58).

#### **2.1.5.1.4. Bilgi İşleme Modeli**

Bilgi işleme süreci birden fazla parçadan oluşmakta ve birçok dış faktörden etkilenebilmektedir. Bilgi işlemenin hatasız olması ve öğrenmenin gerçekleştirilebilmesi için duyu organlarına gelen bilginin beyindeki merkezlere doğru aktarılması (girdi), alınan uyarının bu merkezlerde uygun bir şekilde sıraya konulması ve yorumlanması (bütünleme), daha sonra bilginin istendiğinde geri ağırılabilmesi için kısa süreli bellekte tutulabilmesi (bellek) ve son olarak bilginin motor sistemlerde beceriye dönüştürülebilmesi (ıktı) gerekmektedir. ÖÖB tanılı çocuklarda bu basamakların bir ya da birden fazlasında sorun olabileceği ve bu sorunların ÖÖB'deki klinik görünüme yol açabileceği bildirilmektedir(47).

#### **2.1.5.2. Genetik Etmenler**

ÖÖB hem ailesel hem kalıtsal nedenlere dayanan bir bozukluktur(59). Aile hikayesi en önemli risk faktörlerinden birisi olup yapılan çalışmalarda ÖÖB tanılı ebeveynlerin çocuklarının %23-65 aralığındaki bir oranda ÖÖB tanısı aldığı bildirilmiştir(60). İviz çalışmalarından elde edilen bilgilere göre ÖÖB'de kalıtılabilirlik tek yumurta ikizlerinde %68-83, çift yumurta ikizlerinde %23-38 oranlarında gözlenmektedir(61). ÖÖB'de klasik X'e bağlı ya da otozomal resesif geçişin fazla etkili olmadığı ancak otozomal dominant geçişin önemli yere sahip olabileceği bildirilmiştir(62). Pennington ve arkadaşları segragasyon analizi ile dört büyük örneklemin üçünde cinsiyetin etkilediği dominant bir loküs tespit etmişlerdir(63). Bunun yanı sıra yapılan aile ve ikiz alışmaları ÖÖB'nin heterojen ve karmaşık bir kalıtıma sahip olduğunu, klasik Mendelyan kalıtım göstermediğini ortaya koymuştur(63,64). Günümüzde ÖÖB ile ilişkili çok sayıda genetik bölgenin olduğu ve çevresel faktörlerin de gen-çevre ilişkisi ile ÖÖB'nin kalıtılabilirliğini etkilediği bilinmektedir.

Bağlantı analizi çalışmalarında okuma bozukluğu (OB, disleksi) ile ilişkili olduğu belirtilen çok sayıda kromozom bölgesi mevcut olmakla birlikte, en sık replike edilebilen dokuz aday bölge (DYX1-9: disleksi yatkınlık genleri) tanımlanmıştır. Bunlardan güçlü kanıtları olanlar 1p (DYX8), 2p (DYX3), 6p (DYX2), 15q (DYX1), orta düzeyde kanıtları olanlar ise 3p (DYX5), 6q (DYX4), 11p (DYX7) ve Xq (DYX9) olarak belirtilmektedir(65).



Son yirmi yılda bu bölgelerdeki olası aday genler tanımlanmaya çalışılmış ve bu dokuz bölgenin dört tanesi üzerinde altı adet aday gen tespit edilmiştir. Bu aday genler: 15q21 kromozomu üzerindeki DYX1 loküsündeki DYX1C1 (disleksi yatkınlık 1 aday geni 1); 6p21 kromozomu üzerindeki DYX2 loküsündeki DCDC2 (doublecortin domeni içeren protein 2 geni) ve KIAA0319 geni; 2p16-p15 kromozomu üzerindeki DYX3 loküsündeki C2Orf3 (kromozom 2 açık okuma çerçevesi 3 geni) ve MRPL19 (mitokondriyal ribozomal protein 19 geni); 3p12-q12 kromozomu üzerindeki DYX5 loküsündeki ROBO1 (roundabout homolog 1 geni)'dir. Yapılan hayvan çalışmalarında DYX1C1, DCDC2 ve KIAA0319'nin ekspresyonu engellendiğinde nöronal migrasyonun bozulduğu; ROBO1'in ise aksonların doğru yönelimi (axon guidance) için gerekli olduğu gösterilmiştir(66,67). Bu aday genlerin özellikle nöronal migrasyon ve erken dönem beyin gelişimi ile ilişkili olması daha önce tespit edilmiş nöropatolojik bulgular ile uyumludur. Galaburda ve arkadaşları (1985) OB olan kişilerin postmortem histopatolojik incelemelerinde ektopik nöron alanları tespit etmiş olup bu durum nöron göçünün normal bir şekilde gelişmemiş olduğuna işaret etmektedir(7). C2Orf3 ve MRPL19'nin ise fonolojik kısa süreli bellekle ve genel bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir(68).

Matematik bozukluğunda (MB) ile ilgili olarak yakın tarihli bir çalışmada MB ile ilişkisi gösterilen sayı algısının düşük oranda (yaklaşık %32) kalıtılabilir olduğu gösterilmiştir(69). Bununla birlikte okuma bozukluğu olan bireylerde gösterilen genetik değişikliklerin bazıları matematik bozukluğu olan kişilerde de mevcut olup matematik ve okuma becerileri arasındaki ilişkinin yaklaşık yarısının bu paylaşılan genetik etkiler ile açıklanabileceği bilinmektedir(70). GWAS (genome wide association studies: genom çapı ilişkilendirme çalışmaları) çalışmalarında matematik becerilerinin farklı birçok genin küçük etkilerinin bir araya gelmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genler öğrenmenin yanı sıra genel bilişsel beceriler ile ilişkilendirilmiş olup, nörotransmitter sistemlerini, çalışma belleğini ve sinaptik plastisiteyi düzenleyerek etki göstermektedirler. Yakın tarihli bir çalışmada bu genlerden matriks metalloproteinaz 7 geni (MMP7), glutamat iyonotropik kainat reseptör 1 geni (GRIK1) ve dinein aksonemal ağır zincir 5 geninin (DNAH5) MB gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir(71).

### **2.1.5.3. Merkezi Sinir Sisteminin Yapısal ve İşlevsel Bozuklukları**

Okuma bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilen yapısal anormallikler hem gri hem de beyaz maddede mevcut olup, fonolojik, ortografik ve artikülasyon işleme ile ilgili beyin alan ve ağlarında yer almaktadır. Yapısal bozuklukları araştıran postmortem makroskopik

çalışmalarda okuma bozukluğu (OB) olan bireylerde planum temporale simetrisi ya da ters asimetri en sık rastlanan değişikliklerden olup bu değişikliklerin embriyonel dönemdeki nöronal migrasyon defektine bağlı olduğu savunulmaktadır. Bu bölge superior temporal girusun arka bölümünde yer alan işitsel asosiyasyon alanına karşılık gelmekte olup işitsel uyaranların işlenmesi ve fonemlerin görsel grafemlere çevrilmesinde rol oynamaktadır. Histolojik olarak en sık rastlanan bozukluklar ise sol sylvian fissür etrafında ektojik nöronal hücreler, displaziler ve mikroglia kümelenmeleridir(7,72). Postmortem çalışmalar ile benzer olarak yapılan yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları da OB'li bireylerde planum temporalede azalmış simetri ya da sağda daha geniş olmak üzere ters asimetri olduğunu göstermiştir(73,74). Ayrıca yapısal MRG çalışmalarında posterior temporal, oksipitotemporal, temporoparietal bölgeler ve serebellumda gri maddede azalma tespit edilmiştir(75–77).

OB'de fonksiyonel MRG çalışmaları genel olarak yapısal nörogörüntüleme verilerini desteklemektedir. Okuma görevi sırasında OB'li bireyler ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran 17 çalışmanın meta-analizinde sol hemisferin inferior parietal, inferior frontal, inferior-orta ve superior temporal ve fusiform bölgelerinde belirgin düzeyde aktivasyon azalması saptanmış olup; solda primer motor korteks ve anterior insulada aşırı aktivasyon gözlenmiştir(78). Bu bölgelerle ilgili OB'de temporoparietal (dorsal) okuma sistemi, oksipitotemporal (ventral) okuma sistemi ve inferior frontal (ön) okuma sistemi olmak üzere 3 temel disfonksiyonel alan tespit edilmiştir (75,78,79). Üst temporal girusun arka bölümü ile birlikte inferior parietal lobülün supramarginal ve angular girusları dorsal okuma sistemini oluşturmaktadır. Bu bölge okumayı yeni öğrenen bireylerde ve uzun süredir okuyanlarda ise yeni kelimelerle karşılaşma sırasında işlev göstermektedir. Bu bölge ayrıca bir kelimedeki harf ve harf zincirlerini fonolojik parçalara dönüştürmekte (grafeme-phoneme decoding) işlev görür. Dorsal okuma sisteminin düşük aktivasyonu OB olan bireylerde fonolojik yetersizliğe işaret etmektedir. Ventral okuma sistemi ise okumanın daha sonraki evrelerinde etkinlik kazanmaktadır. Ventral okuma sistemi inferior temporal ve fusiform girustan oluşmaktadır. Bu bölge tanıdık kelimeler ve harf dizilerinin hızlı ve otomatik bir şekilde işlenmesi ile görevlidir. Ventral okuma sisteminin hipoaktivasyonunun görsel kelime tanıma ile ilgili yetersizliği gösterdiği düşünülmektedir. Ventral sistemdeki yetersizliğin dorsal sistemdeki yetersizliğe ikincil gelişmekte olduğu bazı yazarlar tarafından ileri sürülmektedir(26,75). Son olarak ise ön sistemi oluşturmakta olan sol inferior frontal bölgedeki aşırı aktivasyon ise okuma sırasında artmış telafi çabasını yansıtmaktadır(80). Ayrıca sağ temporoparietal

bölgede gözlemlenen bazı anormal bağlantıların da sol temporoparietal bölgedeki yetersizliği telafi etmek için oluştuğu öne sürülmektedir(78).

Matematik bozukluğundaki (MB) yapısal ve işlevsel değişiklikler okuma bozukluğuna göre daha az araştırılmış olmakla birlikte, sayısal çokluk (numerosity) gibi becerilerle ilişkili olan intraparietal sulkusta ve diğer parietal alanların yanı sıra genel becerilerle ilişkili olan frontal ve subkortikal alanlarda beyaz ve gri madde hacminde azalma tespit edilmiştir(81,82). Matematik becerilerinin normal gelişimi her iki taraftaki parietal loblar (özellikle interparietal sulkus), prefrontal korteks, ön ve arka görme yolları, subkortikal alanlar ve serebellumu kapsayan oldukça karmaşık fronto-parietal korteks işlevleri ile sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda MB olan bireylerde bu bölgelerin beyaz ve gri cevher hacimlerinin yanı sıra beyaz cevher bağlantıları ve aktivasyon paternlerinde de sağlıklı kontrollere göre farklılıklar gözlenmiştir(81).

### **2.1.6. Klinik Özellikler**

Genel olarak ÖÖB'deki klinik belirtiler, öğrenme süreçlerinin ve akademik beceri alanlarının etkilenmesine ilişkin belirtiler ve eşlik eden veya sekonder gelişen diğer bozukluklara ilişkin klinik belirtilerden oluşmaktadır. ÖÖB'li bireyler görsel ve işitsel bilgiyi algılamak ve işlemek, dikkat ve organizasyon, bellek, soyutlama becerileri, ince-kaba motor beceriler ve sosyal yetenek gibi alanlarda zorluk yaşamaktadırlar. Yani ÖÖB'de akademik beceri dışında yürütücü işlev, bellek, sosyal beceri, motor koordinasyon ve duygu düzenlenmesi gibi alanların da etkilendiği bilinmektedir(83).

#### **2.1.6.1. Okul Öncesi (Erken Dönem) Belirtileri**

Okul öncesi dönemde ÖÖB tanısını kesin olarak koymak mümkün olmasa da riskli olguların bu dönemde tanınması erken müdahalenin faydası kanıtlanmış olduğu için oldukça önemlidir. Okul öncesi dönemde dil ve konuşma, motor beceriler, bilişsel yetiler, dikkat, bellek, organizasyon ve sosyal davranış gibi alanlarda sorunlar gözlenebilmektedir(26). Dil ve konuşma alanında okul öncesi dönemde konuşma gecikmesi ve sözcük dağarcığının yaşa uygun olmaması dikkat çeker. Bilinen nesnelere isimlendirmekte zorluk yaşayabilir, nesne ve eylem isimlerini sıklıkla karıştırabilirler. Sıklıkla ses veya hecelerdeki ardışıklığı (kitap-kıpat vb.) öğrenmekte zorlanmakla birlikte sözcüklerdeki seslerin yerlerini değiştirdikleri ve telaffuz güçlükleri gözlenir. Ayrıca bu çocukların çoğunlukla öykü anlatılmasına veya anlatmaya ilgi duymaması, dinleseler bile ses ve sözcüklere ilgi göstermemeleri dikkat çekicidir(84). Sakarlık, denge güçlüğü, lego gibi küçük nesnelere bir şeyler yapmakta

zorlanma, düğme iliklemede zorlanma, yardımsız giyinmekte zorlanma, kalemi hatalı tutma, geometrik şekillerin çiziminde güçlük yaşama gibi motor ve koordinasyon becerileriyle ilgili sorunlar yaşanabilir(26). ÖÖB’li çocuklarda okul öncesi dönemde, aynı ya da farklı görevlerde sağ ve sol eli karışık kullanmaları şeklinde el tercihinde gecikme gözlenebilir(84). Bilişsel alanda ise, geometrik şekilleri, renkleri, sayıları öğrenmekte güçlük yaşadıkları gözlenir. Sebep-sonuç ilişkisi kurmakta, sıralama ve sınıflandırma yapma gibi becerilerde yetersizlik gözlenebilir; şekil, büyüklük, zaman ve yön gibi kavramları öğrenmekte zorlanabilirler(26). Öğrendiği şarkıları ve şiirleri unutma, arkadaşlarının isimlerini, işittiklerini ve gördüklerini (öykü, film gibi) hatırlamakta güçlük çekme, rutin tekrarlanan günlük işleri hatırlayamama ya da uygun şekilde yerine getirememe gibi bellek alanıyla ilgili güçlükler de dikkat çekicidir(84). Sosyal ipuçlarını yakalama ve duygularını düzenlemekte güçlük yaşayabileceklerinden yaşıt ilişkilerinde sorun yaşayabilirler(26).

#### **2.1.6.2. Okul Dönemi Belirtileri**

ÖÖB belirtilerinin fark edilmesi ve tanı konulması sıklıkla bu dönemde olmaktadır. Okuma, yazma ve matematik gibi temel akademik becerilerin edinilmesinde süreklilik gösteren bir güçlük mevcuttur(85). Klinik görünüm, çocuğun güçlüklerinin hangi alanlarda ve hangi düzeyde olduğuna, zekâ düzeyine, akademik yükün ağırlığına, çevresel beklentilere, ulaşılabilinen destek sistemlerine ve eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların varlığına göre değişkenlik göstermektedir(26). ÖÖB tanılı çocukların okul performansı önemli ölçüde bozulmuştur(1). Okuma ve yazmayı öğrenmede çoğunlukla yaşıtlarına göre gecikme gözlenmektedir. Sesler ve harfler arasındaki bağlantıyı kurmakta, sözcükleri oluşturan sesleri algılamakta, doğru heceleme ve telaffuzda zorluk yaşayabilirler. Sözcüklerdeki benzeşen sesleri (kız-kıs, kar-gar vb.) algılamakta güçlük yaşarlar. Harf karıştırma (b-d-p, f-v, m-n vb.), gördüğü harf, sayı ya da sözcükleri ters okuma veya yazma (51-15, ev-ve, 9-6 vb.), kelimelerde harflerin sırasını okurken ya da yazarken karıştırma (elma-empla vb.) ve okurken veya yazarken harf, hece, bağlaç, kelime veya satır atlama gözlenebilir. Yeni sözcükleri öğrenmekte, okuduğunu ve dinlediğini anlamakta, not almakta, tahtadan veya defterden yazıları kopya etmekte zorlanırlar(84). Düzgün cümle oluşturma, olayları doğru sırayla anlatma ve kendini ifade etme becerileri ile ilgili güçlükler yaşayabilirler(85). Algısal ve kavramsal alanda, matematik sembolleri ve terimlerini anlama, problem çözerken uygun işlemi bulma, dört işlemi öğrenme, saatleri öğrenme gibi konularda sıklıkla güçlük yaşamaktadırlar(84). Motor ve koordinasyon alanlarında da güçlükler yaşayan bu çocukların motor becerileri zayıf olabilir, bu durum sakarlık ve ardışık hareketleri gerektiren sportif

faaliyetlerde başarısızlık şeklinde görülebilir. Ayakkabı ve kravat bağlamakta, sağ-sol ayrımında güçlük yaşarlar. Kalem kontrol etme becerileri genellikle zayıf olduğu için el yazıları çoğunlukla kötüdür(84,85). Bellek alanında ise sayılar, aylar, günler ve alfabe gibi ardışık bilgileri akılda tutmakta zorlanma, okul eşyalarını sıkça kaybetme, tarihleri, telefon numaralarını ve isimleri sıklıkla unutma ve öğrendiği bilgileri hatırlarken zorlanma gibi sorunlar görülebilir. Aynı zamanda dikkati sürdürmekte, bir işe odaklanmakta, sıralı komutları takip etmekte, organizasyonda güçlük yaşayabilirler(84). Sosyal alanda ise sosyal durumları anlamakta güçlük, diğerlerinin davranışlarını yanlış yorumlama, ilişkilerde kolay yönlendirilme gibi nedenlerle arkadaşlık kurmakta zorlanmaktadır(26).

### **2.1.6.3. Ergenlik ve Erişkinlik Dönemi Belirtileri**

Ergenlikte kısmi bir düzelme olsa da çoğunlukla okuma yazma hızı yaşlılarından daha düşüktür. Özellikle uzun cümleler kurmakta ve öyküleştirmekte zorluk yaşayabilirler. Bir kısmında okuduğunu anlama ve yorumlamada, yazılı ifadede ve matematiksel hesap yapmada güçlükler vardır. Kavramlarla ilgili güçlükler devam edebilir, yer, yön ve zamanı saptamada sorun yaşayabilirler. Soyut düşünce sorunları ve mecaz anlamakta güçlük yaşayabilirler. Bazı çocuklarda ÖÖB ortaokula ya da liseye kadar farkedilmemiş olabilir. Ergenlikte ortaya çıkan fiziksel değişiklikler ve ortaokul-lise yıllarında artan akademik yük yetersizlikleri ortaya çıkarabilir(26,85). Ergenlikte sosyal kabul ile kaygıların da artış göstermesi ile başarısızlığa ve eleştirilmeye karşı aşırı duyarlılık ve kişilerarası arası ilişkilerde kırılganlık belirgin hale gelmektedir(84). Erişkinlerde akademik becerilerin gerektiği işlerden kaçınma davranışı gözlenebilir. İş performansları ve özellikle akademik becerileri gerektiren günlük yaşam etkinlikleri olumsuz yönde etkilenebilir(85).

### **2.1.7. ÖÖB’de Görülen Psikiyatrik Eş Tanılar**

ÖÖB tanılı çocuklarda psikiyatrik eş tanı görülme sıklığı oldukça fazla olup yapılan çalışmalarda bu çocukların farklı psikopatolojiler ve nörogelişimsel bozukluklar açısından risk altında oldukları gösterilmiştir. Bu eş tanıların bir kısmı dil ve konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB) gibi diğer nörogelişimsel bozukluklardır. Bu diğer nörogelişimsel bozukluklar ÖÖB ile genetik ve çevresel faktörler gibi ortak etiyolojik zemine sahip olabilir. Nörogelişimsel bozukluklara ek olarak içe vurum bozukluklarından duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları başta olmak üzere diğer psikopatolojiler de sık görülmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada ÖÖB tanılı çocuk ve ergenlerin yaşadıkları akademik, davranışsal, sosyal ve

duygusal güçlükler gösterilmiştir. Özellikle depresyon olmak üzere duygudurum bozuklukları, sosyal beceri defisitleri ve akran ilişkilerinde sorunlar gibi birçok sosyoemosyonel güçlük ÖÖB ile ilişkili bulunmuştur(86).

ÖÖB’de en sık görülen psikiyatrik eş tanılar dil ve konuşma bozuklukları, DEHB, diğer öğrenme bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, anksiyete bozukluğu, depresyon ve davranım bozukluğudur. ÖÖB’deki nöropsikopatolojik komorbiditeleri inceleyen bir çalışmada, olguların %58.3’üne ek tanının eşlik ettiği, DEHB’nin %33, anksiyete bozukluğunun %28.8, gelişimsel koordinasyon bozukluğunun %17.8, konuşma bozukluğunun %11 ve duygudurum bozukluğunun %9.4 oranında eşlik ettiği bulunmuştur(87). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ÖÖB’li olguların %92.5’inde eşlik eden psikiyatrik bozukluk saptanmış olup bu olguların %82.3’ünde DEHB, %46.3’ünde özgül fobi, %26.3’ünde KOKGB, %25’inde enürezis ve %22.5’inde tik bozuklukları tespit edilmiştir(88).

Literatürde özgül dil bozukluğu görülen çocukların %30-40’ında daha OB geliştiği ve OB tanısı alan çocukların %55-77’sinin eşlik eden özgül dil bozukluğu tanısı aldığı bildirilmiştir(89–91). Özgül dil bozuklukları ve OB arasındaki bu birliktelik her iki bozukluğun ortak genetik ve etiyolojik faktörlerle bağlantılı olabileceğini veya aynı bilişsel yetersizliğin farklı görünümleri olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir(92).

ÖÖB ve DEHB sıklıkla bir arada gözlenmekte olup, yapılan bir gözden geçirme çalışmasında ÖÖB ve DEHB arasında komorbidite oranı %31-45 olarak bildirilmiştir(93). ÖÖB alt kategorileri arasında en fazla çalışılmış olan OB’de DEHB komorbiditesi ile ilgili yapılmış klinik çalışmalarda olguların yaklaşık üçte birinde (%15-45) DEHB tespit edildiği, DEHB’li olgularda da benzer oranda OB eşlik ettiği bildirilmiştir. DEHB ve OB arasındaki benzerlikler incelendiğinde her iki bozuklukta da işlem hızı, dikkat, konsantrasyon, sözel çalışma belleği, planlama becerileri, görsel mekansal çalışma belleği gibi alanlarda yetersizlikler tespit edilmiştir(94). DEHB ve OB’nin ortak genetik etkenler ve görüntüleme bulgularına sahip olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(95). Her iki bozuklukta da MRG görüntülemelerinde serebellumda, frontal ve parietal kortekste yapısal ve işlevsel sorunlar bulunmakla birlikte; OB’de bunlar çoğunlukla sol hemisferde görülmekteyken DEHB’de ise iki taraflıdır(96). Klinik özelliklerine bakıldığında ise OB kızlarda daha çok dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, erkeklerde ise hem bileşik hem dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm ile ilişkili görünmektedir. Eşlik eden DEHB tanısı olan OB olgularının OB ile ilgili müdahalelere daha az yanıt verdiği, okul başarılarının daha kötü

olduğu ve OB belirtilerinin daha fazla devamlılık gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca çalışmalar OB'ye eşlik eden karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğunun (DB) daha çok DEHB ile ilişkili olduğunu; depresyon, anksiyete ve somatik belirtiler gibi içe atım semptomlarının ise genellikle OB ile daha doğrudan bir ilişki gösterdiğini belirtmektedir(94).

Depresyon ve eşik altı depresif belirtiler ÖÖB tanılı çocuk ve ergenlerde yaygın olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar ÖÖB'nin depresif belirtiler ve genel olarak diğer içe vurum semptomları için risk faktörü olduğunu; ÖÖB şiddetinin, DEHB eş tanısının, sosyal destek yetersizliğinin ve kadın cinsiyetin depresyon riskini artıran faktörler olduğunu göstermektedir(97). Farklı çalışmalarda, okul başarısızlığının hem depresif belirtileri artırdığı hem de depresif belirtileri tetikleyen bir stres faktörü olabildiğini; sekiz yaşında akademik problemlere sahip olmanın erişkin dönemdeki depresif bozuklukları yordadığı gösterilmiştir(98,99). Ayrıca ÖÖB tanılı çocuklar okulda daha çok akran zorbalığına maruz kalmakta(100) ve daha sık intihar girişiminde bulunmaktadır(101). Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla ÖÖB tanılı ergenlerde hem intihar düşüncesi hem de intihar girişimlerinin üç kat daha sık olduğu bildirilmekle birlikte(102) DSM-5'in genişletilmiş baskısında çocuk, ergen ve yetişkinlerde ÖÖB'nin intihar riskini artıran bir faktör olduğunun üzerinde durulmuştur(1).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ÖÖB tanılı çocuk ve ergenlerde eşlik eden anksiyete bozukluğu belirtilerinin çok yaygın olduğu bildirilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında incelenmiş olan 58 çalışmanın 55 tanesinde ÖÖB tanılı bireylerin kontrol grubundan daha yüksek anksiyete düzeyine sahip olduğu, cinsiyet ve sınıf düzeyinin önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir(103). ÖÖB'li bireylerdeki anksiyetenin bozukluk düzeyinde olup olmadığını araştıran daha az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte, literatürde ÖÖB tanısı alan çocukların yaklaşık %25'inin komorbid anksiyete bozukluğu tanısı aldığı bildirilmiştir(87,104). Anksiyete için özgül bir risk faktörü olarak kabul edilen ÖÖB'de(97) anksiyete komorbiditesi üç farklı teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki ve en fazla kabul göreni anksiyetenin akademik güçlüklerle sekonder olarak oluşmasıdır. İkinci teori ise ÖÖB'li bireylerin temelde anksiyete düzeylerinin yüksek olduğunu ve bunun sonucu olarak öğrenme güçlüklerinin oluştuğunu öne sürmektedir. Üçüncü teori ise her iki bozukluğun da genetik/yapısal ya da merkezi sinir sistemi kaynaklı ortak bir etkenin sonucu olarak ortaya çıktığı ve bu nedenle sık birliktelik gösterdiğini savunmaktadır(103).

Agresyon, davranış problemleri ve suç işleme gibi sorunlara da ÖÖB'li olgularda topluma kıyasla daha sık rastlanmakta(105) ve bu sorunlar genellikle yetişkinlikte de devam etme eğilimi göstermektedir(106,107). İngiltere'de yapılan geniş örneklemli bir çalışmada, ciddi okuma bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde davranım bozukluğuna üç kat daha sık rastlandığı bildirilmiştir(108). ÖÖB'de davranış problemleri erkeklerde ve DEHB eş tanısı olanlarda daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yıkıcı davranış bozuklukları ve OB arasındaki ilişkiye temelde aracılık eden faktörün DEHB'deki dikkat eksikliği belirtilerinin olduğunu, hiperaktivite ve dürtüselliğin ise daha az etkili olduğu gösterilmiştir(109).

## 2.2. NÖROTROFİK FAKTÖRLER (NÖROTROFİNLER)

Nörotrofinler; nöronların sağ kalım, büyüme, çoğalma ve diğer fonksiyonları üzerinde etki gösteren, sinaps yapılarının fonksiyonlarını ve nöroplastisiteyi kontrol eden, akson ve dendritlerin dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesi olarak tanımlanmışlardır. Merkezi sinir sisteminden, periferik sinir sistemindeki nöronlardan ve periferik dokulardaki diğer non-nöronal hücrelerden sentezlenmektedirler(4,5,110). Nörotrofik faktörlerin kan beyin bariyerini transport sistemleri ile geçebildiklerinin gösterilmesi, bu faktörlerin serum düzeylerinin beyindeki miktarlarını yansıttığını ortaya koymuştur(10). Nörotrofik faktörler, nörotrofin süper ailesi (BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4/5), glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), vazoendotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi dahil yapısal ve işlevsel olarak ilişkili molekül ailelerini içermektedir(4).

Nörotrofik faktörler etkilerini hücre yüzeyinde bulunan iki ayrı reseptör sınıfı üzerinden göstermektedirler. Bunlar, yüksek bağlanma gösterdikleri Trk (tirozin kinaz reseptör) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri p75NTR (pan-nörotrofik reseptör) olarak bilinmektedir. P75NTR, Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle etmektedir. NGF TrkA reseptörüne bağlanırken, BDNF ve NT-4/5 TrkB reseptörüne, NT-3 ise TrkC reseptörüne bağlanır(110,111). Trk reseptörlerinin sitoplazmik kısmında, tirozin rezidüleri üzerinde bulunan proteinleri fosforile eden bir protein tirozin kinaz yer almaktadır. Nörotrofik faktörün Trk reseptörüne bağlanması ile Ras aktivasyonu gerçekleşir. Ras proteini aktive olduğunda MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) aracılığı ile protein fosforilasyonunu gerçekleştirirken aynı zamanda pro-apoptotik proteinlerin üretimini de inhibe eder ve hücrelerin zarar görmesine engel olur(112,113).



### 2.2.1. BEYİN KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) topluca nörotrofin de denilen sinir büyüme faktör (NGF) ailesinin beyinde en çok üretilen üyesidir. Beyinde en fazla bulunan ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenen bir nörotrofik faktördür. Yoğunlukla hipokampus ve serebral kortekste üretilmekle birlikte; serebellum, amigdala, hipotalamik çekirdekler ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde de bulunmaktadır(114).

BDNF; nöronal migrasyon, nöronların büyümesi ve sağ kalımı, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi, nörotransmitter reseptörlerinin modülasyonu ve nöroplastisite gibi pek çok aşamada rol oynamaktadır(115–117). BDNF'nin uzun süreli potensiyalizasyon (LTP:Long Term Potentiation) ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı nöronal plastisitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir(118). BDNF'nin kolinerjik(119), serotonerjik(120) ve dopaminerjik(121) nöronların gelişim ve sağ kalımında rol oynadığı prelinik çalışmalarda in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Rat mesensefalik dopaminerjik nöron kültüründe spontan hücre ölümünü engellediği(122) ve nörotoksik etkilerden koruduğu(121), ayrıca nigral ve striatal dopaminerjik nöronları(123,124) ve serotonerjik nöronları(125) nörotoksik etkilerden koruduğu gösterilmiştir.

BDNF kan beyin bariyerini her iki yönde geçebilmektedir(10,126). Merkezi sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunduğu dair kanıtlar bulunmaktadır(127). BDNF düzeyleri tam kan, plazma, serum veya kan hücrelerinde ölçülebilmektedir. Kan dolaşımındaki BDNF'nin büyük bir miktarının trombositlerde depolanmış halde bulunduğu ve buna bağlı olarak serumdaki BDNF düzeyinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Trombositler BDNF üretimi gerçekleştirilmemekte fakat merkezi sinir sisteminden kan-beyin bariyerini geçerek gelen BDNF'yi belirli uyarılarla dolaşıma salmaktadır(128,129). Plazmadaki BDNF düzeylerinin nörotrofinlerin sinir sistemine hemen geri verilmesi ile ilişkili olduğu, serumdaki düzeylerinin ise bu aktivasyon üzerine salınabilen trombosit havuzu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle plazmadaki BDNF düzeyleri daha kısa süreli BDNF düzeylerini yansıtmaktayken, serum düzeyleri ise kıyasla daha uzun ömürlü BDNF düzeylerini yansıtmaktadır(130).

BDNF, TrkB reseptörüne yüksek affinite, p75NTR reseptörüne ise düşük affinite göstermektedir(118). BDNF TrkB reseptörüne bağlandığında reseptör dimerize olur; daha sonra sitoplazmik bölgedeki tirozinin fosforillenmesi ile MAPK/ERK, PI3K (fosfotidil inozitol 3 kinaz)/AKT ve PLC $\gamma$  (fosfolipaz C gamma) gibi nöronal differansiyasyon, sağ

kalım ve sinaptik plastisitede önemli rol oynayan hücre içi sinyal yolları aktif hale gelir(131). MAPK'nin aktivasyonu pro-apoptotik bir protein olan BAD (Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durması ve anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2 üretiminin artmasını sağlayarak apoptozun inhibisyonunu sağlamaktadır. Bu etkilerin ortaya çıkmasında CREB (cAMP response element binding protein: sAMP yanıt elemanı bağlayan protein) önemli role sahiptir. CREB nöronal differansiyasyon, nöron sağ kalım ve sinaptik plastisite ile ilişkili genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. CREB fosforillendiğinde aktifleşerek uyarılara karşı cevap oluşturur, ayrıca Bcl-2 seviyesini de arttırarak apoptozun önlenmesine destek olur (132)

### 2.2.1.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda BDNF Çalışmaları

BDNF; nöronal migrasyon, nöronların gelişimi ve sağ kalımı, nörotransmitter ve nöropeptid sentezi ve indüklenmesi, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyonda görev almaktadır ve bu fonksiyonlarda aksaklıkların bilinen birçok nörogelişimsel bozukluğun etiyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Çocuk ve ergenlerde ÖÖB ve BDNF ilişkisini gösteren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamakla birlikte nöronal migrasyondaki eksikliklerin ÖÖB gelişiminde rol oynadığını gösteren birçok postmortem histopatolojik ve genetik çalışma bulunmaktadır(6-9).

Yapılan gen hedefli ve fizyolojik çalışmalar, BDNF'nin hafıza ve öğrenme için hücresel bir model oluşturan LTP'de önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle bu alanda yapılacak ileri çalışmaların çocuk ve erişkinlerdeki öğrenme bozukluklarının daha iyi tanımlanması ve tedavisinde yol göstereceği düşünülmektedir(133). Ratlarda yapılan bazı prelinik in vivo çalışmalarda BDNF gen ekspresyonu ve öğrenme becerileri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Perinatal dönemde BDE-99 (2,2,4,4,5-pentaBDE, polibromlu difenil ester sınıfından) maruziyeti olan rat yavrularında BDNF gen ekspresyonunun azaldığı ve bununla ilişkili olarak bu yavruların hafıza ve öğrenme işlevlerini değerlendirmek için yapılan su labirenti testlerinde uzamsal bellek ve öğrenme görevlerinde gecikme gösterdiği tespit edilmiştir(134). Bir diğer çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın (tümör nekroz faktörü -  $\alpha$ ) beyindeki NGF, BDNF düzeyleri ve öğrenme becerilerine etkisini incelemek için 2 grup (nörolojik hastalığı olan ve fenotipik olarak normal grup) genetik yapısı değiştirilmiş merkezi sinir sistemlerinde TNF- $\alpha$  overekspresyonu gösteren fare kullanılmış; bu farelerde NGF ve BDNF sentezinin etkilendiği, ilişkili olarak bu farelere uygulanan su labirenti testlerinde öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozulmaların olduğu gösterilmiştir(135). BDNF ve öğrenme becerileri

arasındaki ilişki bazı hayvan çalışmalarında gösterilmiş olsa da BDNF'nin ÖÖB ile doğrudan ilişkisi bildiğimiz kadarıyla herhangi bir çalışmada gösterilmemiştir. Ancak yakın tarihli bir erişkin vaka bildiriminde ÖÖB tanılı bir erişkinde BDNF gen ekspresyonu incelenmiştir. Disleksi tanılı erişkin bir bireyde, disleksi gelişiminde predispozan bir faktör olarak erken yaşam döneminde stres ve stresli öğrenme deneyimlerinin rolünü araştıran çalışmada, stresli yaşam olaylarında etkilendiği bilinen HPA aksı ile ilişkili genler ve nöroplastisite ilişkin bir gen olan BDNF gen ekspresyonu incelenmiştir. Ekspresyon düzeyleri sağlıklı ve normal okuma becerileri olan oğlu ile kıyaslandığında, disleksi tanılı babada BDNF gen ekspresyonu anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(136). Eicher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ÖÖB ile ortak etiyolojik zemine sahip olduğu düşünülen ve yaygın komorbidite gösteren konuşma sesi bozukluğunun, DYX2 loküsünde bulunan DCDC2 geni ve bir nörokimyasal sinyal geni olan BDNF geni ile ilişkisi tanımlanmış ve BDNF ailesinin disleksi gibi ilişkili bozukluklarda rol oynayabileceği tartışılmıştır(137).

BDNF'nin DEHB ve OSB gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezindeki rolünü araştırmak için BDNF geni ile ilişkisini ve bu hastalardaki periferik BDNF düzeylerini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Preklinik çalışmalar orta beyindeki dopaminerjik nöronların sağ kalım ve differansiyasyonunda BDNF'nin anahtar role sahip olduğunu in vivo ve in vitro olarak göstermiştir(121,138). Orta beyin dopaminerjik sistemi DEHB patogenezinde önemli rol oynadığından(139), orta beyinde azalmış BDNF aktivitesinin orta beyin dopaminerjik disfonksiyonuna bunun sonucunda da DEHB'ye yol açabileceği önerilmiştir(140). Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP: single nucleotide polymorphism) amino asit sekansı ve proteinin ekspresyonunu etkileyerek BDNF geninde polimorfizme yol açmaktadır(141). DEHB patogenezinde rs6265 (Val66Met polimorfizmi), rs11030101, rs11030104, rs2030324, rs2049046, rs56164415 (C270T polimorfizmi), rs7103873 ve rs10835210 gibi birçok farklı gen polimorfizminin rolü araştırılmıştır(13). Bu çalışmaların çoğu Val66Met polimorfizmine odaklanmıştır. Çocukluk dönemi DEHB'de bir çalışma özellikle babadan geçtiğinde Val66Met alleli ile pozitif ilişki(142), başka bir çalışma Val66Met ve C270T polimorfizmi ile DEHB arasında pozitif ilişki saptamıştır(143). Yakın tarihli bir çalışmada rs12291186 gen polimorfizminin azalmış DEHB riski, rs10835210 gen polimorfizminin artmış DEHB riski ile ilişkili olduğu bulunmuş; rs6265, rs7103411, rs7103873 gen polimorfizmleri ile DEHB arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır(13). Bergman ve arkadaşları Val66Met polimorfizminin DEHB semptomlarının devamlılığı ile ilişkisini araştırmış olup, Met alleli ve DEHB semptomları arasında ilişki olduğunu, Met

alleli olan hastalarda hiperaktivite ve impulsivite semptomlarının devamlılık gösterdiğini saptamıştır(11). DEHB'li çocuklarda plazma BDNF düzeyleri ile Val66Met polimorfizminin ilişkisini araştıran bir çalışmada, DEHB tanılı çocuklarda plazma BDNF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmakla birlikte; Val alleli sadece kız cinsiyetteki DEHB hastalarında sağlıklı kontrollerden daha sık bulunmuş, Val alleli taşıyan DEHB'li kızlarda Met alleli taşıyanlara kıyasla daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır(12). DEHB ve periferik BDNF düzeylerinin ilişkisini araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastaları ile sağlıklı kontrollerin plazma BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma BDNF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş, ayrıca plazma BDNF düzeyleri dikkat eksikliği belirtilerinin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada artmış periferik BDNF düzeyleri DEHB patogeneğinde öne sürülmüş olan dopaminerjik ve serotonerjik disfonksiyona kompensatuar bir cevap olarak yorumlanmıştır(14). Yakın tarihli iki çalışmada daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastaları ile sağlıklı kontrollerin plazma BDNF düzeyleri karşılaştırılmış ve tüm hastalarla yapılan analizlerde anlamlı farklılık bulunmamış olmakla birlikte, her iki çalışmada da DEHB'li erkeklerde plazma BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış; bu çalışmalardan birinde DEHB'li kızlarda plazma BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş(144), ancak diğerinde DEHB'li kızlar ve kontrol grubundaki plazma BDNF düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır(145). Ülkemizde yapılan iki çalışmada ise DEHB ile farklı nörotrofik faktörler arasında pozitif ilişki saptanmakla birlikte, DEHB'li çocuklar ve sağlıklı kontrollerin serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir(21,22).

Birçok çalışmada OSB ile BDNF geni arasındaki ilişki incelenmiştir. OSB'li olgularda artmış BDNF ekspresyonu varlığı tespit eden farklı çalışmalar mevcuttur(18,146). OSB ve BDNF gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada rs988748, rs2049046, C270T ve rs6265 gen polimorfizmleri incelenmiş; OSB ile C270T (rs56164415) gen polimorfizmi arasında pozitif ilişki saptanmıştır(147). Plazma BDNF düzeyleri yüksek saptanan OSB'li olgularda yapılan bir çalışmada, BDNF gen varyasyonlarının OSB gelişiminde belirgin bir risk oluşturmadığı ancak ancak TrkB (Trk tip 2) reseptörünü kodlayan NTRK2 geninin OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(148). OSB ve periferik BDNF düzeylerinin ilişkisini inceleyen farklı çalışmalar mevcuttur. OSB'li çocuklar ve OSB'nin eşlik etmediği zihinsel yetersizlik (ZY) tanısı olan çocuklarda nörotrofik faktörlerin neonatal kan düzeyleri araştırılmış; sağlıklı kontrol grubuna göre her iki grupta da BDNF ve NT-4/5

düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, NGF ve NT-3 düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir(149). Yine OSB ve ZY tanılı çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde her iki grupta da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum BDNF düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu, NT-4'ün ise sadece ZY tanılı grupta sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir(150). Bu çalışmalardan yola çıkarak, OSB ve ZY tanılı olgularda bebeklik döneminde TrkB reseptörünün ekspresyonu veya salınımının daha yüksek miktarda olduğu öne sürülmüştür(151). Başka bir çalışmada ise OSB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla artmış plazma BDNF düzeyleri saptanmasının yanı sıra, ZY tanısının eşlik ettiği OSB'li çocuklarda sadece OSB tanılı gruba kıyasla daha da yüksek BDNF düzeyleri gözlenmiştir(15). Başka çalışmalarda da OSB tanılı çocuklarda serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur(17,152,153). Öte yandan OSB'li çocuklardaki serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunduğu çalışmalara da literatürde rastlanmıştır(19,154,155). Kasarpalkar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, kliniği daha hafif olan atipik otizm tanılı hastalarda serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanırken; kliniği daha ağır olan tipik otizm tanılı vakalarda bu durum saptanamamış, hatta tipik otizm ve Rett sendromu tanısı olan kız çocuklarında serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada düşük BDNF düzeylerinin nöroprotektif mekanizmada defektin göstergesi olduğu, yüksek BDNF düzeylerinin ise koruyucu bir yanıt olduğu öne sürülmüştür(16). Mutasyonunun Rett sendromuna yol açtığı bilinen MeCP2 geni BDNF transkripsiyonunda rol oynamakta olup, BDNF ekspresyonu ve salınımında değişime neden olabileceği düşünülmektedir. MeCP2 geni transkripsiyonel reseptör gibi işlev gören bir proteini kodlar. Bu proteinin seçici olarak BDNF promoter III'e bağlanarak BDNF ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur(156). Bu mekanizma ile MeCP2 gen mutasyonlarının kortekste BDNF ekspresyonunu, dendritik büyümeyi ve dallanmayı etkileyerek OSB için risk oluşturabileceği ileri sürülmüştür. OSB ve MeCP2 gen mutasyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 2 kız olguda de novo gen mutasyonu saptanmıştır(157).

### **2.2.2. GLİAL HÜCRE KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (GDNF)**

GDNF ve GDNF ailesi ligandları olan artemin, neurturin ve persephin, bir sitokin olan TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta: dönüştürücü büyüme faktörü beta) süper ailesine aittir(158). GDNF ilk olarak bir rat glial hücre soyunun süpernatanından izole edilmiş ve orta beyindeki dopaminerjik nöronların sağ kalımı üzerinde belirgin etkisi olduğu

bulunmuştur(159,160). İleri çalışmalarda lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların büyümesi ve korunması ile ilgili etkileri olduğu gösterilmiştir(161). GDNF nöroinflamatuvar ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkisi ile ayrıca serotonerjik nöronların sağ kalımı ve korunması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(162). Hayvan deneylerinde serotonerjik nöronların yanı sıra GABAerjik nöronlar üzerinde de GDNF'nin benzer etkiler oluşturduğu gözlenmiştir(163). Merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal sağ kalım için önemli rol oynayan GDNF'nin duyuşal ve otonomik ganglionlar, serebellumun purkinje hücreleri ve hipokampal nöronlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir(161,164,165). GDNF'nin ayrıca hem nöronlar hem glial hücreler üzerinde oksidatif strese karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır(166). Yapılan hayvan çalışmalarında GDNF'nin hafıza ve öğrenme gibi kognitif becerilerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir(167).

GDNF, GFR $\alpha$ 1 reseptörlerine bağlanarak Ret (reseptör tirozin kinaz) aktivasyonuna yol açmaktadır. Ret bir tirozin kinaz ve bir proto-onkojen ürünüdür(168). Ret mRNA'sının, GDNF'nin nöroprotektif etkisinin gözlendiği yetişkin ratların substantia nigra'sında yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur(169). Ret, tirozin kalıntılarının transfosforilasyonu ile, nöronların sağ kalımında ve büyümesinde önemli rollere sahip olduğu düşünölen MAPK ve PI3K yolları dahil olmak üzere bir dizi hücre içi sinyal kaskadını tetiklemektedir(170).

### **2.2.2.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda GDNF Çalışmaları**

GDNF'nin dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişmesinde, sağ kalımında ve korunmasında önemli rol oynadığı gösterildiğinden GDNF ekspresyonu bozulduğunda şizofreni, depresyon gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıktığı düşünölmektedir(168). Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'nin GDNF ile ilişkisini gösteren bildiğimiz kadarıyla bir çalışma bulunmamakla birlikte yapılan hayvan çalışmalarında GDNF'nin öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir(167):(171).

Nörogelişimsel bozukluklardan DEHB'nin etiyopatogenezinde GDNF'nin rolünü, GDNF gen polimorfizmi ve periferik GDNF düzeylerini inceleyerek araştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Az miktarda çalışmada GDNF gen polimorfizmi ve DEHB arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(23,172). DEHB ve periferik GDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastaları ile sağlıklı kontrollerin plazma GDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma GDNF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş; ayrıca plazma GDNF düzeyleri dikkat eksikliği, hiperaktivite ve

impulsivite belirtilerinin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir(20). Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada, daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum GDNF düzeyleri karşılaştırıldığında serum GDNF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ancak DEHB semptomlarının şiddeti ve GDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır(21,22). Bu sonuçlar DEHB'li çocuklarda GDNF sentezinin ya da salınımının artmış olduğunu göstermektedir(20). Yapılan çalışmaların sonucunda, artmış GDNF düzeylerine patolojik ya da kompensatuar mekanizmaların hangisinin yol açtığı açıklığa kavuşturulamamıştır. GDNF'nin DEHB patofizyolojisindeki olası rolünü dolaylı olarak da gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Niitsu ve arkadaşlarının çalışmasında serum GDNF düzeyleri ve şizofreni hastalarındaki ağır dikkat eksikliği arasındaki ilişki bildirilmiştir(173). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; geç başlangıçlı depresyon hastalarında hafıza problemleri, dikkat eksikliği ve yürütücü işlevlerde bozulma ile birlikte seyreden kognitif disfonksiyon varlığında artmış plasma GDNF düzeyleri olduğu gösterilmiştir(174). Hayvan çalışmalarında ise endojen GDNF'nin GDNF +/- mutant farelerin kognitif yeteneklerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Kognitif yetersizliği olan farelerin dorsal CA1 hipokampal astrositlerine uzun süreli GDNF verilmesi sonrasında, lokal kolinerjik, dopaminerjik ve serotonerjik iletimin artmasıyla farelerin uzamsal öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir(171). Mevcut çalışmalar DEHB patofizyolojisinde GDNF'nin rolü ile ilgili bazı kanıtlar sunmakla birlikte nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde GDNF'nin rolünün aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.2.3. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF)**

NGF, nörotrofin ailesinin ilk tanımlanan üyesidir(175). NGF etkisini yüksek afiniteli reseptörü TrkA ve düşük afiniteli reseptörü p75NTR olmak üzere iki ayrı hücre yüzey reseptörü aracılığıyla göstermektedir(110,111). Başlıca görevleri; periferik sinir sistemindeki nöronların gelişimi, sağ kalımı ve merkezi sinir sistemindeki kolinerjik nöronların fonksiyonel bütünlüğünün sağlanmasıdır(5,176). NGF, sempatetik ve duyuşal nöronlar ayrıca nöral krest kaynaklı hücreler için güçlü ve selektif bir büyüme faktörü olarak bu hücrelerdeki nörotransmitter ve nöropeptid sentezini kontrol etmektedir(177,178). Sempatetik nöronlarda norepinefrin üretimi, tirozin hidroksilazın selektif uyarımı yoluyla NGF tarafından düzenlenmektedir(179). Dorsal kök ganglionlarında, primer duyuşal nöronlar tarafından Substans P ve CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid) gibi nöropeptidlerin üretimi de NGF tarafından kontrol edilmektedir(180).

NGF, merkezi sinir sisteminde en yüksek oranda korteks, hipokampus ve hipofiz bezinde üretilmekle birlikte basal ganglion, retina, talamus, spinal kord gibi bölgelerde de önemli miktarda üretilmektedir(181). Dikkat, öğrenme, hafıza, motivasyon ve uyarılma gibi işlevlerde rol oynayan basal ön beyin kompleksindeki (basal forebrain complex) kolinerjik nöronların hayatta kalması ve fonksiyonlarını yerine getirmesinde NGF merkezi bir rol oynamaktadır(182). NGF ayrıca HPA (hipotalamik-pitüiter-adrenal aks) aksının düzenlenmesinde ve otonomik yanıtların merkezi regülasyonunda rol oynayarak beyin sapı ve hipotalamustaki noradrenerjik nükleusların fenotipik özelliklerinin düzenlenmesini sağlamaktadır(183,184). Nöral ağın bağlantılarında ve organizasyonunda önemli değişikliklerin yaşandığı erken postnatal dönemde nöroplastisitenin düzenlenmesinde de NGF önemli rol oynamaktadır(185,186). Merkezi ve periferik sinir sistemi dışında immün ve hematopoietik sistem de NGF üretimini sağlamakta ve NGF bu sistemlerin gelişimi ve düzenlenmesinde rol oynamaktadır(176,187). NGF; hematopoietik kök hücre(188), granülosit(189), lenfosit(190,191) ve monositlerin(192,193) sağ kalımı ve farklılaşmasını etkilemektedir. İnflamasyon sırasında dokulardaki NGF miktarları değişmekte ve inflamatuvar mediatörler farklı hücrelerde NGF sentezini artırmaktadır(194).

### **2.2.3.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda NGF Çalışmaları**

Nöronal gelişimde önemli bir rol oynayan NGF'nin bipolar bozukluk(195), depresyon(196) ve şizofreni(197) gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'nin NGF ile ilişkisini gösteren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda NGF'nin öğrenme, hafıza ve dikkat gibi işlevlerde önemli rol oynayan hipokampus ve basal ön beyin kompleksindeki kolinerjik nöronların fonksiyonunda ve gelişiminde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir(182). Bununla birlikte yapılan hayvan çalışmalarında NGF'nin öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir(135,198–200).

Merkezi sinir sisteminin gelişiminde önemli bir rol oynamakla birlikte NGF'nin nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasındaki rolü henüz anlaşılamamıştır(201). Ülkemizde yapılan bir çalışmada intrauterin antiepileptik maruziyetinin çocukların gelişimi üzerindeki etkisi ve serum NGF düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Denver II gelişimsel tarama testiyle değerlendirilen çocuklarda, intrauterine antiepileptik maruziyetinin artmış genel gelişimsel gecikme riski ve daha düşük genel gelişim skorları ile ilişkili olduğu bulunmuş olup genel gelişim skorları ve serum NGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon



saptanmıştır(202). Başka bir çalışmada ise genel gelişimsel gecikmenin eşlik ettiği nörogelişimsel bir bozukluk olan Rett Sendromunun patofizyolojisinde nörotrofik faktörlerin rolü incelenmiş, Rett sendromu tanılı çocukların BOS NGF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır(203).

Nörogelişimsel bozukluklardan DEHB'nin etiopatogenezinde NGF'nin rolünü, NGF gen polimorfizmi ve periferik NGF düzeylerini inceleyerek araştıran bazı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Syed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 120 DEHB tanılı çocuk indeks vaka ve ebeveynlerinde NGF gen polimorfizmlerine bakılmış, NGF genindeki C/T tek gen polimorfizminde C allelinin daha fazla aktarıldığı (over-transmission: etkilenen çocuğa riskli allelin riskli olmayan allele göre daha yüksek oranda aktarılması) bulunmuştur(23). Bununla birlikte DEHB ve NGF gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada ise her ikisi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(204). Ülkemizde yapılan daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum NGF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum NGF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki artmış serum NGF düzeyleri dört farklı şekilde yorumlanmıştır. Birincisi, hayvan çalışmalarında agresyon ile ilişkili olduğu bulunan NGF'nin, DEHB'li çocuklarda agresif ve impulsif davranışların normal popülasyona göre daha sık görülmesi nedeniyle daha yüksek saptanmış olabileceğidir. İkinci olarak, stres durumunda yanıt olarak periferik düzeyinin arttığı bilinen NGF'nin, etiolojisinde perinatal stresin rol oynadığı bilinen DEHB'de bu durum sonucunda yüksek saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Üçüncü olarak, nöroplastisitede kritik bir rol oynayan NGF'nin, DEHB'li çocukların beyinlerindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere kompensatuar bir yanıt olarak artış gösterebileceği ileri sürülmüştür. Dördüncü ve son olarak ise oksidatif stresin ve buna kompensatuar bir yanıt olarak antioksidan düzeylerinin arttığı bilinen DEHB'de, oksidatif strese karşı koruyucu bir rolü olan NGF'nin artmış düzeylerinin gözlenebileceği öne sürülmüştür(24). Ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada ise DEHB ile farklı nörotrofik faktörler arasında pozitif ilişki saptanmış olmakla birlikte, DEHB'li çocuklar ve sağlıklı kontrollerin serum NGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır(21,22).

#### **2.2.4. NÖROTROFİN-3 (NT-3)**

NT-3, nörotrofin ailesinin bir üyesidir. NT-3 etkisini yüksek afinite ile bağılandığı TrkC reseptörleri üzerinden gösterir(110). Merkezi sinir sisteminde en yüksek oranda hipokampus, serebellum, basal ganglionlar ve lokus seruleusta bulunmaktadır(205). Ek

olarak, gelişmekte olan beyinde NT-3 mRNA bol miktarda bulunmakta, özellikle yenidoğan hipokampusu ve fetustaki immatür kortikal bölgelerde yüksek oranda ekspres edilmektedir(206). Mesolimbik dopaminerjik nöronların gelişimi, sağ kalımı ve korunmasında, lokus seruleustaki noradrenerjik nöronlar ve hipokampustaki glutamaterjik nöronların farklılaşmasında NT-3 önemli bir rol oynamaktadır(205). Ancak NT-3 merkezi sinir sisteminin gelişiminde nöronların gelişimi ve sağ kalımını desteklerken, patolojik koşullarda ise hücre ölümünü artırabilmektedir(207).

#### **2.2.4.1. Nörogelişimsel Bozukluklarda NT-3 Çalışmaları**

NT-3; nöronal gelişim, sağ kalım, nöroplastisite, öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyonda görev almaktadır ve bu fonksiyonlarda aksaklıkların bilinen birçok nörogelişimsel bozukluğun etiyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'nin NT-3 ile ilişkisini gösteren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamakla birlikte yapılan bazı hayvan deneylerinde NT-3'ün öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir(199,200,208,209).

NT-3'ün DEHB ve OSB gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezindeki rolünü, NT-3 gen polimorfizmleri ve periferik NT-3 düzeylerini inceleyerek araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. NT-3; fronto-striatal yolaklar ve hipokampusta bulunmakta, dopaminerjik ve adrenerjik nöronlar üzerinde etki göstermekte olup, bu yolaklar ve bölgelerin DEHB patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir(210,211). Yapılan bazı çalışmalarda NT-3'ün bazı gen polimorfizmleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulunmuş olmakla birlikte(25,204), bir kısım çalışmada ise NT-3 gen polimorfizmleri ve DEHB arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır(23,212). Bir çalışmada ise, indeks DEHB vakalarındaki NT-3 gen polimorfizmlerinden birindeki tek genotip ile selektif dikkat eksikliği arasında pozitif ilişki saptanmıştır(212). DEHB'li çocuklarda periferik NT-3 düzeylerini araştıran ilk çalışmada serum NT-3 düzeyleri DEHB grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, ancak DEHB semptom şiddeti ve NT-3 düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmadaki artmış NT-3 düzeyleri, stres durumunda NT-3'ün homeostazı sağlamakta önemli rol oynadığını ve bu durumlarda NT-3 konsantrasyonlarının arttığını gösteren farklı insan ve hayvan çalışmalarından yola çıkarak, etiyojisinde perinatal ve psikolojik stresin rol oynadığı bilinen DEHB'de artmış NT-3 düzeylerinin gözlenebileceği şeklinde yorumlanmıştır(21). Ülkemizde yapılan DEHB'li çocuklarda nörotrofik faktör düzeylerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise DEHB ile farklı

nörotrofik faktörler arasında pozitif ilişki saptanmış olmakla birlikte, DEHB'li çocuklar ve sağlıklı kontrollerin serum NT-3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır(22).

NT-3'ün OSB etiopatogenezindeki rolünü inceleyen bazı çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda OSB'li çocuklarda serum NT-3 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu gözlenmiştir(213,214). OSB'li çocuklardaki düşük NT-3 düzeylerinin nörotrofin genlerindeki değişmiş ekspresyonun sonucu olduğu ileri sürülmüştür(215). OSB'li çocuklar, OSB'nin eşlik etmediği sadece zihinsel yetersizlik tanısı olan çocuklar ve sağlıklı kontrol grubunda nörotrofik faktörlerin neonatal kan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada ise NT-3 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır(149). OSB'li çocuklarda nörotrofik faktörlerin kan düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da kontrol grubu ile OSB grubu arasında NT-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır(216). Çalışmalar arasındaki bu farkın kullanılan yöntemlerin farklılığından (ELISA, recycling immunoaffinity chromatography vb.) kaynaklanabileceği öne sürülmüştür(214).

NT-3'ün hangi mekanizmalarla OSB gelişiminde rol oynuyor olabileceği ile ilgili farklı açıklamalar öne sürülmüştür. NT-3, serebellumdaki Purkinje hücreleri ve inferior olive çekirdek hücrelerinin gelişimi, migrasyonu, dendritik dallanmasında ve hipokampal glutamaterjik nöronların olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır(217,218). Hipokampal nöronların yapısı ve fonksiyonu NT-3 ekspresyonundaki azalma ile değişmektedir(219). NT-3 ekspresyonundaki azalma glutamaterjik sinapslarda azalmaya yol açmakta ve bu durum gelişmekte olan nöronal yolların uyarımında azalmaya, sinapsların yapı ve fonksiyonunda bozulmaya yol açarak nöronların olgunlaşmasını ve sağ kalımını olumsuz etkilemektedir. Doğal olarak süreç içinde düşük aktivite gösteren nöron ve sinapslar ortadan kalkacağından dolayı bu mekanizmanın OSB gelişmesinde bir etken olabileceği öne sürülmüştür(213,214). Ayrıca NT-3'ün bazı nöronlarda BDNF kaybına ikincil olarak geçici süreyle artmış düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir(220). NT-3 infüzyonunun kortekste BDNF mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve BDNF benzeri etki oluşturarak TrkB'yi fosforilleyerek aktifleştirdiği bildirilmiştir(221). OSB'li çocuklarda tespit edilen azalmış NT-3 düzeylerinin BDNF ekspresyonda da azalmaya yol açtığı ve böylece beyin gelişimini etkileyerek OSB gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür(214).

### 3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

Çalışmamız, 2019/585 dosya numarası ile 26.04.2019 tarih ve 08 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2019-34718 proje kodu ile 30.09.2019 tarihli 24 sayılı toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir. Ağustos 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'nde yürütülmüştür.

#### 3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmanın, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takipli, DSM-5 tanı sistemine ve uygulanan ÖÖB bataryasına göre Özgül Öğrenme Bozukluğu teşhisi almış, yaş, cinsiyet ve sınıf açısından rastgele seçilen, 7-12 yaş arası 44 gönüllü çocuk ve 44 cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile yapılması planlanmıştır.

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken, %95 güven aralığında, %90 güçle, OSB olgularının serum BDNF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı Kasarpalkar N.J ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada hasta grubunun BDNF serum konsantrasyonu ortalama ve standart sapması  $306.68 + 85.93$ , kontrol grubunun  $225.16 + 79.54$  olarak alındığında, çalışma ve kontrol grubu için örneklem büyüklüğü minimum 22 olarak hesaplanmıştır. ÖÖB'li olgularla daha önce yapılan bir çalışma olmadığından çalışma ve kontrol grubu için örneklem sayısının 44 olarak alınması planlanmıştır(16).

Çalışmaya katılımda gönüllülük şartı aranarak, aday katılımcılar ve aileleri Helsinki Deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılmayı kabul eden ebeveynlerden hem sözel hem de Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu ile yazılı, örnekleme oluşturan 12 yaş altındaki olgulardan ise sadece sözel onayın beyan edilmesi istenmiştir.

#### 3.1.1. Hasta Grubu

##### 3.1.1.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 7-12 yaş aralığında olması

- DSM-5 tanı kriterlerine ve Özgül Öğrenme Bozukluğu Bataryasına göre ÖÖB tanısı almış olması
- Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WISC-R) toplam puanının 80 ve üzeri olması
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin/vasinin yazılı ve sözlü, çocuğun sözlü onamının olması

### **3.1.1.2. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylamaması
- Tanımlanmış bir metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olması
- DSM-5 tanı sistemine göre nörogelişimsel bozukluklar olan zihinsel yetersizlik (ZY), OSB, DEHB tanılarında birini alıyor olması
- Tanımlanmış bir görme/işitme engelini olması
- Son bir hafta içerisinde enfeksiyon öyküsünün olması
- Kronik tıbbi hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi

### **3.1.2. Kontrol Grubu**

#### **3.1.2.1. Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 7-12 yaş aralığında olması
- DSM-5 tanı kriterlerine ve Özgül Öğrenme Bozukluğu Bataryasına göre ÖÖB tanısı almıyor olması
- WISC-R toplam puanının 80 ve üzeri olması
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin/vasinin yazılı ve sözlü, çocuğun sözlü onamının olması

#### **3.1.2.2. Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılmayı onaylamaması
- Tanımlanmış bir metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olması
- DSM-V-5 tanı sistemine göre ZY, OSB ve DEHB tanılarında birini alıyor olması
- Tanımlanmış bir görme/işitme engelini olması
- Son bir hafta içerisinde enfeksiyon öyküsünün olması

- Kronik tıbbi hastalık veya başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı olması
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi

### 3.2. YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Ağustos 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran, çalışma için dâhil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olguların kendilerine ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların ailelerinden imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ve kontrol grubunun, öncelikle yürütmeyi yapan araştırmacılar tarafından DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre ÖÖB tanısı alıp almadığı ve ÖÖB tanısı alan olguların ÖÖB şiddeti DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirme sonrasında Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası uygulanması ile psikometrik araçla da ÖÖB tanısı alıp almadıkları desteklenmiştir. Klinik görüşmede, hasta ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin sosyodemografik özelliklerinin detaylı olarak sorgulandığı sosyodemografik veri formu ve Yenilenmiş Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa (CADÖ-YK) görüşmeye gelen ebeveyn tarafından klinisyen eşliğinde doldurulmuştur. Çocuk ve ebeveynlerin katılımıyla gerçekleşen muayenede, Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) ile yarı yapılandırılmış tanısız görüşme çizelgesi uygulanarak değerlendirmeleri yapılmış ve varsa komorbid tanılar da tespit edilmiştir.

Toplanan form ve ölçekler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirmeye alınmıştır. Ebeveyn tarafından klinisyen eşliğinde doldurulan sosyodemografik veri formu ve CADÖ-YK sonuçları alınmış ve araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Psikometrik değerlendirmelerin sonrasında hem ÖÖB hem de kontrol grubundaki çocukların boy ve kilo ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir. Araştırmanın ilk basamağı 46 ÖÖB tanılı olgu ve 45 kontrolle sonuçlanmış olup kan örneği vermek istemeyen 2 hasta ve 1 kontrol grubuna ait katılımcının tüm değerlendirmeleri tamamlanmasına rağmen çalışmaya dahil edilememiştir. Her iki gruptaki çocuklardan serum nörotrofik faktör düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla 5 ila 8 ml arası periferik damardan venöz kan numuneleri alınmış olup çalışma 44 ÖÖB tanılı olgu ve 44 kontrol ile tamamlanmıştır.

### 3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

#### 3.3.1. Sosyodemografik Bilgi 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, adres-telefon bilgisi, bilinen kronik hastalık öyküsü, bilinen psikiyatrik hastalık/psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsü, ebeveynlerin sağ olup olmadığı, aile bütünlüğü, ebeveynlerin yaşı, ebeveynlerin eğitim durumu, ailede bilinen psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü, ailenin ortalama aylık geliri öğrenildi. Ayrıca gebelikteki anne ve baba yaşı, annenin gebelik başlangıcında 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.

#### 3.3.2. Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa (CADÖ-YK)

Connors dereceleme ölçekleri, DEHB semptomlarının yanı sıra çocuk ve ergenlerdeki bazı sorun davranışları belirlemek için kullanılmaktadır. CADÖ-YK, ebeveynler tarafından çocukların değerlendirilmesine dayalı 27 sorudan oluşmaktadır(222). Her soruda 0-3 aralığında puanlanan dört cevap seçeneği bulunmaktadır (hiç doğru değil:0, biraz doğru:1, oldukça doğru:2, çok doğru:3). Karşı gelme (KG), bilişsel problemler/dikkatsizlik (BP-D), hiperaktivite (H) ve DEHB indeksi (DEHB) alt ölçeklerine ayrılan ölçeğin Türkiye standardizasyon çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(223).

#### 3.3.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Çocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik belirtilerin değerlendirilip, geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerinin saptanması amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesidir. İlk olarak Chambers ve arkadaşları (1985) tarafından hazırlanan Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, Kaufman ve arkadaşları tarafından DSM-III ve DSM-IV tanı kriterlerine göre “Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli” olarak düzenlenmiştir(224,225). DSM-5 tanı kriterlerine göre güncellenmiş son versiyonunun Ünal ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması yapılmıştır(226).

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, anne-baba ve çocuğun kendisiyle bire bir görüşmeler yoluyla uygulanır ve tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirilerek sonuçlandırılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk mevcutsa görüşmeci klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T'nin ilk kısmındaki yapılandırılmamış başlangıç görüşmesinde çocuğun sosyodemografik özellikleri, gelişim hikayesi, yakınmaları, genel olarak günlük yaşamdaki işlevselliği ve sağlık durumu sorgulanır. İkinci kısımda, tarama soruları ile şimdi ve geçmişte olan psikiyatrik belirtiler saptanır. Üçüncü kısımda ise duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar açısından tamamlayıcı kontrol listesi sorgulanır.

### **3.3.4. Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem (ÖÖB-KG) Bataryası**

Özgül Öğrenme Bozukluğu Klinik Gözlem Bataryası, Korkmazlar (1992) tarafından geliştirilen ilk ÖÖB bataryasına yeni alt testlerin eklenmesiyle birlikte oluşturulmuştur. 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. Uygulanması tahmini 45-50 dakika sürmektedir(227–232). Bataryadaki her bir alt test, ÖÖB için risk faktörü/destekleyici nitelikte veya değil şeklinde yorumlanmaktadır.

#### **3.3.4.1. Matematik Testi (MT)**

Sınıf düzeyine uygun olarak çocuğun öğrenmesi gereken sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpma gibi temel matematik becerileri değerlendirilmektedir.

#### **3.3.4.2. Okuma Testi (OT)**

Çocuğun bulunduğu sınıf seviyesine uygun ve Türkçedeki kelime ve hece yapısına göre hazırlanmış hikâye metinleri ile çocuğun okuma hızı, okuma hataları ve okuduğunu anlama performansı ölçülmektedir(230). 1 ve 2. sınıf için ‘‘Baloncu Amca’’, 3.sınıf için ‘‘Kardan Adam ve Hayali’’, 4 ve 5. sınıf için ‘‘Uçamayan Kuş’’ adlı hikaye metinleri yer almaktadır(229).

#### **3.3.4.3. Gessell Gelişim Figürleri Testi**

Test, kolaydan zora doğru sıralanmış 9 geometrik figürden oluşur. Çocuktan şekillere bakarak kâğıda çizmesi istenir. Şeklin bozulması, birleştirme ve döndürme gibi çizim hataları



değerlendirilmekte olup çocuğun çizdiği figürler yaş düzeyiyle uyumlu değil ise ÖÖB lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

#### **3.3.4.4. Yazma Testi (YT)**

Bu testte çocuğun anlatım becerileri, işittiğini yazma, gördüğünü yazma ve serbest yazma ile değerlendirilir. Çocuğun yazdığı cümleler, harf, hece ve sözcük atlama, ekleme, karıştırma, ayırma, ters yazma (ayna görüntüsü), birleşik yazma, noktalama işaretlerini kullanmama, büyük/küçük harfi doğru kullanmama, yavaş yazma ve yazamama gibi hata türleri açısından yorumlanmaktadır.

#### **3.3.4.5. Saat Çizme Testi (SÇT)**

Çocuktan kâğıda çizilmiş 6 cm çapındaki yuvarlak şekli saat kadranı olarak kabul ederek onun üzerine sayıları yerleştirmesi ve belirtilen saati gösterecek şekilde kollarını çizmesi istenir. Test puanlanırken, saatteki sayıların pozisyonuna, sayıları yerleştirme biçimine ve istenen saatin nasıl gösterildiğine dikkat edilmektedir.

#### **3.3.4.6. Sağ-Sol Ayırt Etme Testi**

Çocuğun sağ ve sol kavramlarıyla ilgili farkındalığı, kendi bedeninde ve karşısındaki uygulayıcı üzerinde sağ-sol ayırt etme yeteneği değerlendirilmektedir.

#### **3.3.4.7. Lateralizasyon Testi**

Bu test, Harris'in 1947 yılında geliştirdiği el ve göz lateralizasyon testinden yola çıkılarak geliştirilmiş olup, çocuğun silgi tutma, diş fırçalama, makasla kesme, saç tarama ve çivi çakma gibi görevlerde hangi elini kullanıldığı tespit edilir. Ortası delik kağıtla fotoğraf çekme, rulo şeklinde kıvrılmış kâğıdı dürbün olarak kullanma gibi görevlerde ise hangi gözle baktığı gözlenir. Lateralizasyonun karışık olması durumu, ÖÖB için risk faktörü kabul edilmektedir.

#### **3.3.4.8. Öncelik-Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması Testi**

Çocuktan ardışık sıra ile günleri ve ayları sayması istenir, bu görevin ardından bunların öncelik-sonralık ilişkilerini bilme durumu sorgulanır.

#### **3.3.4.9. Sıralama Testi**

Çocuğun ritmik sayma ve alfabenin harflerini sıralama gibi becerileri bulunduğu sınıf düzeyine göre değerlendirilmektedir.

### **3.3.5. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Geliştirilmiş Formu (Wechsler Intelligence Scale for Children-WISC-R)**

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu'nun gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R, çalışmamızda yer alan klinik olarak ÖÖB tanısı konulan çocukların bilişsel düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. 1939 yılında Wechsler yetişkinler için Wechsler-Bellvue adlı bir ölçek oluşturmuş, bundan yola çıkılarak 1949 yılında çocuklar için WISC uyarlanmıştır. 1974 yılında gözden geçirilerek 6-16 yaş arası için WISC-R geliştirilmiştir(233). WISC-R, 1995 yılında ise Savaşır ve Şahin tarafından 1639 kişilik bir örneklem üzerinde ülkemize uyarlanmıştır(234).

WISC-R sözel ve performans düzeyini ölçmek üzere oluşturulan iki bölümden oluşmaktadır. Sözel bölüm; genel bilgi, yargılama, sayı dizisi, aritmetik, benzerlikler ve sözcük dağarcığı alt testlerinden oluşmaktadır. Performans bölümü ise resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirentler alt testlerinden oluşmaktadır. Test, uygulanan bireyin zekâ düzeyine ilişkin “genel zekâ bölümü”, “sözel zekâ bölümü” ve “performans zekâ bölümü” olmak üzere üç ayrı sonuç vermektedir. Zekâ bölümleri standart puan olarak elde edilmektedir. Sayı dizisi ve labirent testleri yedek alt testler olup, diğer alt testlerin uygulanmadığı durumlarda verilmektedir(233).

## **3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ**

### **3.4.1. Örneklerin Alınması ve Saklanması**

Hasta ve kontrol grubuna dâhil olan çocuklardan antekübital venden 5-8 ml venöz kan antikoagülan içermeyen tüplere alınmıştır. Alınan kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine ayrılmış ve elde edilen örnekler BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır. Tüm serum örnekleri toplandıktan sonra hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

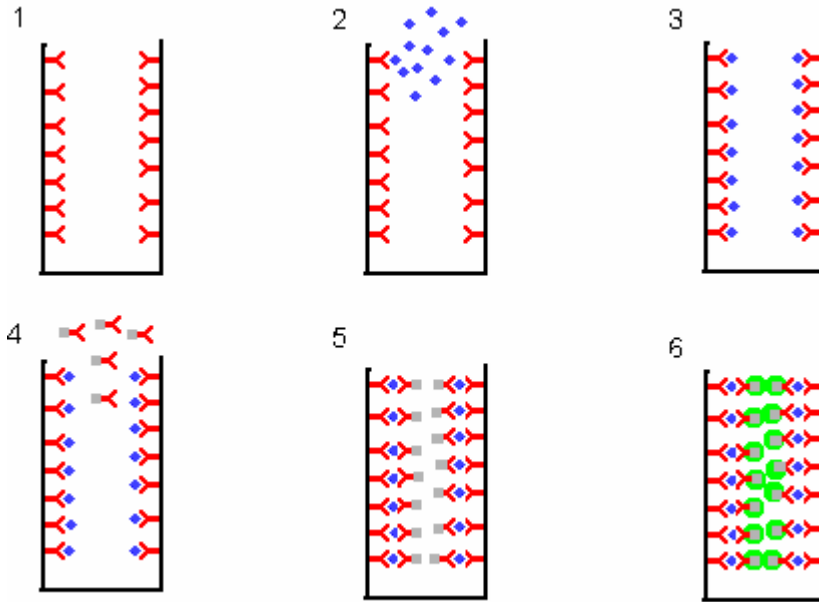
### **3.4.2. Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeylerinin Ölçümü**

Serum BDNF düzeyinin ölçümü Boster Human GDNF ELISA (Boster Biological Technology, California, USA), serum NGF ve GDNF ölçümü Bioassay Technology

Laboratory (Shangai, China), NT-3 ölçümü ise USCN (Hubei, China) ELISA kitleleri ile sandviç ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

### **Sandviç ELISA yönteminin prensibi**

ELISA yönteminin temelinde antijen/antikor reaksiyonu yer alır. Antijen, ölçümünü yaptığımız (BDNF, NGF, GDNF ve NT3) maddedir. Anti-BDNF, anti-NGF, anti- GDNF ve anti-NT3 poliklonal antikorları (1.antikor) ELISA kuyucuklarının duvarlarına yapıştırılmıştır. Örnek ve standartlarda bulunan antijen kuyucuk duvarlarındaki antikora bağlanır. 2. antikor deney ortamına pipetlenir ve antijene bağlanır. İnkubasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış (2.antikor) uzaklaştırılır; enzim pipetlenir ve 2. antikora bağlanır. İnkubasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış enzim uzaklaştırılır, deney ortamına enzimin etkili olduğu substrat pipetlenir. Enzimin etkisiyle renksiz substrat renkli ürüne dönüşür. Reaksiyonun durdurulması için asit veya baz pipetlenir. Oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak saptanır ve standart eğri çizilerek antijen konsantrasyonu hesaplanır. Bu yöntemde oluşan ürün miktarı örnekteki antijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sandviç ELISA yönteminin çalışma prensibi şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sandviç ELISA yöntemi

Çalışma günü kitlerde bulunan tüm ayıraçlar, standart solüsyonları, kontrol grubu ve hastalara ait örnekler (her bireyden 1 eppendorf tüpü) oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitin standart solüsyonları, renklendirici (kromojen) içeren substrat ayıracı A-B,

ayrıca antijen ve antikor içeren kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından manuelde anlatılan adımlar izlenerek örneklerin renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) kuyucukların absorbans değerleri okunmuş, sonuçlar kaydedilmiştir. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Deney kitlerinin çalışma aralığı BDNF için 31.2-2000 pg/ml, NGF için 7-1500 pg/ml, GDNF için 0.05-20 ng/ml, NT-3 için ise 15.6-1000 pg/ml olup sensitivite (duyarlılığı) sırasıyla BDNF 15 pg/ml, NGF 3.48 pg/ml, GDNF 0.02 ng/ml ve NT-3 6.1 pg/ml'dir.

### 3.5. 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. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ( $X^2$ ) kullanılmıştır. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin karşılaştırılması için dağılım özelliklerine göre Mann-Whitney U testi ya da Bağımsız t testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılan değişkenler için Pearson, dağılmayanlar için ise Spearman korelasyon analizleri uygulanmıştır. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Kruskal Wallis testi takiben Post Hoc Dunn-Bonferroni Pairwise testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİ

Örneklem yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 2 gruptan oluşturulmuştur. ÖÖB tanılı 44 olgunun 34'ü (%77.3) erkek, 10'u (%22.7) kız; kontrol grubundaki 44 çocuğun da 34'ü (%77.3) erkek, 10'u (%22.7) kız idi. ÖÖB tanısı alan grubun yaş medyan değeri 9.46, kontrol grubunun yaş medyan değeri ise 8.7 olarak bulunmuştur. ÖÖB tanısı alan grubun beden kitle indeksi (BKİ) değerlerinin medyanı 17.70, kontrol grubunun BKİ değerlerinin medyanı ise 17.23 olarak saptanmıştır. İki grup arasında yaş ( $z=-0.981$ ,  $p=0.327$ ) ve BKİ ( $z=-0.446$ ,  $p=0.655$ ) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. ÖÖB ve kontrol grubunun yaş, BKİ, anne ve baba yaşı, toplam çocuk sayısı gibi sayısal sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

<b>Tablo 1. ÖÖB ve Kontrol Grubunun Sayısal Sosyodemografik Verileri</b>				
	<b>ÖÖB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
	<b>(n:44)</b>	<b>(n:44)</b>		
	<b>Medyan</b>	<b>Medyan</b>		
	<b>(%25-%75)</b>	<b>(%25-%75)</b>		
<b>Çocuğun yaş (yıl)</b>	9.46 (7.96- 10.17)	8.70 (7.75- 9.92)	-0.981	0.327*
<b>Baba Yaş (yıl)</b>	41.50 (38.75- 46.00)	41.00 (39.25- 45.00)	-0.113	0.910*
<b>Toplam Çocuk Sayısı</b>	2.00 (2.00- 3.00)	2.00 (1.25- 2.00)	-3.412	<b>0.001*</b>
<b>BKİ değerleri</b>	17.70 (15.80- 19.81)	17.26 (15.89- 20.02)	-0.446	0.655*
	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Anne Yaş (yıl)</b>	38.14 ± 4.91	38.66 ± 5.68	0.462	0.645**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p\*= Bağımsız t-testi p değeri, p\*\*= Mann-Whitney U testi p değeri  
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Olguların ebeveynlerinin demografik özellikleri göz önüne alınarak yapılan analizlerde gruplar arasında anne ( $t=0.462$ ,  $p=0.645$ ) ve baba yaşları ( $z=-0.113$ ,  $p=0.910$ ) için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anne eğitim düzeyi ( $\chi^2=33.808$ ,  $p=0.00$ ) ve baba eğitim düzeyi ( $\chi^2=30.192$ ,  $p=0.00$ ) kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Gelir düzeyinde de kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere gruplar arasında farklılık saptanmıştır ( $\chi^2=16.565$ ,  $p=0.000$ ). Gruplar

arasında ebeveynlerde kronik hastalık ve ruhsal hastalık öyküsü arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun ebeveynlerinin sosyodemografik verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2. ÖÖB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sosyodemografik Verileri**

		ÖÖB (n:44) n, %		Kontrol (n:44) n, %		$\chi^2$	p
<b>Anne Eğitim Düzeyi</b>	<b>Okuryazar değil</b>	7 (%15.9)		0 (%0.0)		33.808	<b>0.000*</b>
	<b>İlkokul mezunu</b>	16 (%36.4)		3 (%6.8)			
	<b>Ortaokul mezunu</b>	5 (%11.4)		1 (%2.3)			
	<b>Lise mezunu</b>	13 (29.5)		18 (%40.9)			
	<b>Üniversite ve üzeri</b>	3 (%6.8)		22 (%50.0)			
<b>Baba Eğitim Düzeyi</b>	<b>Hiç okula gitmemiş</b>	3 (%6.8)		0 (%0.0)		30.192	<b>0.000*</b>
	<b>İlkokul mezunu</b>	21 (%47.7)		7 (%15.9)			
	<b>Ortaokul mezunu</b>	11 (%25.0)		3 (%6.8)			
	<b>Lise mezunu</b>	5 (%11.4)		11 (%25.0)			
	<b>Üniversite ve üzeri</b>	4 (%9.1)		23 (%52.3)			
<b>Gelir düzeyi</b>	<b>Asgari ücret ve altı</b>	18 (%40.9)		2 (%4.5)		16.565	<b>0.000*</b>
	<b>Asgari ücret üstü</b>	26 (%59.1)		42 (%95.5)			
		<b>Var (n, %)</b>	<b>Yok (n, %)</b>	<b>Var (n, %)</b>	<b>Yok (n, %)</b>		
	<b>Annede ruhsal hastalık</b>	3 (%6.8)	41 (%93.2)	3 (%6.8)	41 (%93.2)		1.000**
	<b>Babada ruhsal hastalık</b>	1 (%2.3)	43 (%97.7)	1 (%2.3)	43 (%97.7)		1.000**
	<b>Annede kronik hastalık</b>	6 (%13.6)	38 (%86.4)	8 (%18.2)	36 (%81.8)	0.340	0.560*
	<b>Babada kronik hastalık</b>	6 (%13.6)	38 (%86.4)	6 (%13.6)	38 (%86.4)	0.000	1.000*
		<b>Sağ (n, %)</b>	<b>Ölü (n, %)</b>	<b>Sağ (n, %)</b>	<b>Ölü (n, %)</b>		
	<b>Annenin yaşama durumu</b>	44 (%100)	0 (%0)	44 (%100)	0 (%0)		
	<b>Babanın yaşama durumu</b>	42 (%95.5)	2 (%4.5)	44 (%100)	0 (%0)		0.494**
		<b>Berberer (n, %)</b>	<b>Ayrı/Ölü (n, %)</b>	<b>Berberer (n, %)</b>	<b>Ayrı/Ölü (n, %)</b>		
	<b>Aile bütünlüğü</b>	42 (%95.5)	2 (%4.5)	43 (%97.7)	1 (%2.3)		1.000**

n= olgu sayısı, p<sup>\*</sup>= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p<sup>\*\*</sup>= Fisher’in kesin testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Olguların annelerinin gebelik ve doğum bilgileri göz önüne alınarak yapılan analizlerde, gebelikte folik asit kullanımı kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere ( $\chi^2=24.058$ ,  $p=0.000$ ) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Gebelikte sigara kullanımında her iki grup arasında farklılık saptanmazken ( $\chi^2=0.451$ ,  $p=0.502$ ), her iki grupta da gebelikte alkol ve madde kullanımı olan anne mevcut değildi. Gebelik komplikasyonu oranı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken ( $\chi^2=0.212$ ,  $p=0.645$ ), doğum komplikasyonu oranı hasta grubunda daha yüksek saptanarak her iki grup arasında sınırda anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0.055$ ). İki grup arasında doğum haftası ( $\chi^2=1.048$ ,  $p=0.306$ ) ve doğum kilosu ( $\chi^2=0.917$ ,  $p=0.338$ ) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelik ve doğum öyküsüne ilişkin bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

<b>Tablo 3. Gebelik ve Doğum Öyküsüne İlişkin Bulgular</b>					
	<b>ÖÖB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	
	<b>(n:44)</b>	<b>(n:44)</b>			
	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortalama ± SS</b>			
<b>Gebelikte anne yaşı</b>	28.95 ± 5.00	29.68 ± 5.40	0.656	0.514*	
	<b>Medyan</b>	<b>Medyan</b>	<b>z</b>	<b>p</b>	
	<b>(%25-%75)</b>	<b>(%25-%75)</b>			
<b>Gebelikte baba yaşı</b>	33.00 (30.00- 36.75)	32.00 (30.00- 36.00)	-0.113	0.910**	
	<b>n, %</b>	<b>n, %</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	
<b>Gebelikte folik asit kullanımı</b>	10 (%22.7)	33 (%75.0)	24.058	<b>0.000<sup>a</sup></b>	
<b>Gebelikte sigara kullanımı</b>	4 (%9.1)	6 (%13.6)	0.451	0.502 <sup>a</sup>	
<b>Gebelik komplikasyonu</b>	3 (%6.8)	2 (%4.5)	0.212	0.645 <sup>a</sup>	
<b>Doğum komplikasyonu</b>	5 (%11.4)	0 (%0.0)		<b>0.055<sup>b</sup></b>	
<b>Gebelikte psikososyal sorun</b>	1 (%2.3)	0 (%0.0)		1.000 <sup>b</sup>	
<b>Gebelikte ilaç kullanımı</b>	2 (%4.5)	3 (%6.8)		1.000 <sup>b</sup>	
<b>Doğum kilosu</b>	<b>2500 gr üstü</b>	30 (%68.2)	34 (%77.3)	0.917	0.338 <sup>a</sup>
	<b>2500 gr altı</b>	14 (%31.8)	10 (%22.7)		
<b>Gebelik haftası</b>	<b>37.hafta ve üstü</b>	43 (%97.7)	41 (%93.2)		0.616 <sup>b</sup>
	<b>37. hafta altı</b>	1 (%2.3)	3 (%6.8)		

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p\* = Bağımsız t-testi p değeri, p\*\* = Mann-Whitney U testi p değeri,

p<sup>a</sup>= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p<sup>b</sup> = Fisher'in kesin testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

## 4.2. KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

### 4.2.1. Olguların ÖÖB Alt Tipleri Dağılımı

Özgül öğrenme bozukluğu tanısı alan 44 olgunun yapılan değerlendirilmesi sonucunda %56.8 (n=25) oranı ile okuma, yazma ve matematik ile giden alt tiplerin birlikte olduğu kombine tipin en sık görülen ÖÖB alt tipi olduğu saptanmıştır. Diğer alt tiplerin sırasıyla %29.5 (n=13) ile okuma ve yazılı anlatım bozukluğu, %9.1 (n=4) ile okuma bozukluğu, %2.3 (n=1) ile okuma ve matematik bozukluğu ve %2.3 (n=1) ile yazma ve matematik bozukluğu olduğu belirlenmiştir. Örneklemimizde tek başına matematik bozukluğu ve yazma bozukluğu tanısı alan olgu bulunmamaktadır.

### 4.2.2. Olguların ÖÖB-KG Bataryasına İlişkin Bulgular

MT'de olguların 27'si (%61.4), OT'de olguların 43'ü (%97.7), Gessell Gelişim Figürleri Testinde olguların 29'u (%65.9), YT'de olguların 39'u (%88.6), SÇT'de olguların 16'sı (%36.4), Sağ-Sol Ayırt Etme Testinde olguların 26'sı (%59.1), Lateralizasyon Testinde olguların 18'i (%40.9), Öncelik-Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması Testinde olguların 33'ü (%75.0) ve Sıralama Testinde olguların 35'i (%79.5) ÖÖB ile uyumlu bulunmuştur.

<b>Tablo 4. ÖÖB-KG Bataryası Alt Testlerine İlişkin Bulgular</b>		
	<b>ÖÖB ile uyumlu</b>	<b>ÖÖB ile uyumlu değil</b>
	<b>n, %</b>	<b>n, %</b>
<b>Matematik Testi</b>	27 (%61.4)	17 (%38.6)
<b>Okuma Testi</b>	43 (%97.7)	1 (%2.3)
<b>Gessell Gelişim Figürleri Testi</b>	29 (%65.9)	15 (%34.1)
<b>Yazma Testi</b>	39 (%88.6)	5 (%11.4)
<b>Saat Çizme Testi</b>	16 (%36.4)	26 (%63.6)
<b>Sağ-Sol Ayırt Etme Testi</b>	26 (%59.1)	18 (%40.9)
<b>Lateralizasyon Testi</b>	18 (%40.9)	26 (%59.1)
<b>Öncelik Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması Testi</b>	33 (%75.0)	11 (%25.0)
<b>Sıralama Testi</b>	35 (%79.5)	9 (%20.5)

n= olgu sayısı



### 4.2.3. ÖÖB ve Kontrol Grubunda WISC-R Bulguları ve Karşılaştırılması

Her 2 gruba uygulanan WISC-R sonuçlarının değerlendirilmesinde, genel zekâ ( $z=-5.131$ ,  $p=0.000$ ), sözel zekâ ( $t=7.716$ ,  $p=0.000$ ) ve performans zekâ puanları ( $t=2.627$ ,  $p=0.010$ ) kontrol grubunda ÖÖB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış; hesaplanan performans-sözel puanı farkı ise ÖÖB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. ÖÖB ve kontrol grubunda ortalama WISC-R puanları ve karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir.

<b>Tablo 5. ÖÖB ve Kontrol Grubunda WISC-R Puanları ve Karşılaştırılması</b>				
	<b>ÖÖB (n:44)</b>	<b>Kontrol (n:44)</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
	<b>Medyan (%25-%75)</b>	<b>Medyan (%25-%75)</b>		
<b>Genel zekâ puanı</b>	95.00 (88.00- 103.00)	108.00 (102.50- 115.75)	-5.131	<b>0.000*</b>
	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Performans zekâ puanı</b>	103.35 ± 13.870	111.39 ± 13.678	2.627	<b>0.010**</b>
<b>Sözel zekâ puanı</b>	89.70 ± 11.665	106.93 ± 10.086	7.116	<b>0.000**</b>
<b>Performans-Sözel zekâ puanı farkı</b>	13.65 ± 14.852	4.46 ± 13.278	-2.936	<b>0.004**</b>

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p\* = Mann-Whitney U testi p değeri, p\*\* = Bağımsız t-testi p değeri  
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

### 4.2.4. ÖÖB ve Kontrol Grubunda CADÖ-YK Bulguları ve Karşılaştırılması

Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa'nın (CADÖ-YK) karşı gelme (KG), bilişsel problemler/dikkatsizlik (BP-D), hiperaktivite (H) ve DEHB indeksi (DEHB) alt ölçek puanlarından BP-D ( $z=-4.969$ ,  $p=0.000$ ) ve DEHB indeksi ( $z=-3.680$ ,  $p=0.000$ ) puanları ÖÖB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer alt ölçek puanlarında ÖÖB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ÖÖB ve kontrol grubunda CADÖ-YK alt ölçek puanlarının medyan değerleri ve karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. ÖÖB ve Kontrol Grubunda CADÖ-YK Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması**

	ÖÖB (n:44)	Kontrol (n:44)	z	p
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)		
<b>CADÖ-YK KG</b>	2.00 (1.00- 4.00)	2.50 (0.00- 5.75)	-0.502	0.616*
<b>CADÖ-YK BP-D</b>	5.00 (4.00- 8.00)	2.00 (0.25- 3.00)	-4.969	<b>0.000*</b>
<b>CADÖ-YK H</b>	1.00 (0.00- 2.00)	1.00 (0.00- 4.00)	-0.792	0.428*
<b>CADÖ-YK DEHB</b>	10.00 (7.00- 13.00)	5.00 (3.00- 8.75)	-3.680	<b>0.000*</b>

CADÖ-YK= Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa, KG= Karşı gelme, BP-D= Bilişsel Problemler – Dikkatsizlik, H= Hiperaktivite, DEHB= DEHB indeksi

n=olgu sayısı, p\*= Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

#### 4.2.5. ÖÖB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması

ÖÖB tanılı olguların ve kontrol grubunun olası klinik tanı profili ve eş tanıları ÇDŞG-ŞY-T DSM-5 uygulanarak belirlenmiştir. 44 ÖÖB tanılı çocuğun 25'inde (%56.8) yaşam boyu, 18'inde (%40.9) şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut olup, kontrol grubundaki 44 çocuğun ise 22'sinde (%50.0) yaşam boyu, 15'inde (%34.1) şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu.

ÖÖB'li çocukların şimdiki eşlik eden tanılarında, 10'unda (%22.7) ÖF, 5'inde (%11.4) SAB, 5'inde (%11.4) Enürezis, 2'sinde (%4.5) AAB, 1'inde (%2.3) YAB, 1'inde (%2.3) MDB mevcuttu. Olguların hiçbirinde şimdiki tanı olarak OKB, tik bozuklukları, enkoprezis, DEHB, KOKGB, DB, mani, YDDB, psikoz, TSSB, PB, agorafobi, yeme bozukluğu, OSB ve sigara/alkol/madde kullanımı saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda şimdiki tanılarına bakıldığında ise 9'unda (%20.5) ÖF, 2'sinde (%4.5) YAB, 2'sinde (%4.5) tik bozuklukları, 1'inde (%2.3) OKB, 1'inde (%2.3) enürezis mevcuttu. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde şimdiki tanı olarak AAB, SAB, MDB, enkoprezis, DEHB, KOKGB, DB, mani, YDDB, psikoz, TSSB, PB, agorafobi, yeme bozukluğu, OSB ve sigara/alkol/madde kullanımı saptanmadı. ÖÖB grubunda yaşam boyunda SAB ( $\chi^2=5.091$ ,  $p=0.024$ ) ve enürezis ( $\chi^2=7.221$ ,  $p=0.007$ ) sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, şimdiki tanılarda ise ÖÖB grubunda SAB tanısının kontrol grubuna kıyasla sınırdan anlamlı

düzeyde ( $p=0.055$ ) daha sık bulunduğu saptanmıştır. ÖÖB ve kontrol grubunda ÇDŞG-ŞY profili ve karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

<b>Tablo 7. ÖÖB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması</b>				
	<b>ÖÖB (n:44)</b>	<b>Kontrol (n:44)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
	<b>Şimdi (n, %)</b>	<b>Şimdi (n, %)</b>		
<b>Özgül fobiler</b>	10 (%22.7)	9 (%20.5)	0.067	0.796 <sup>a</sup>
<b>Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu</b>	2 (%4.5)	0 (%0.0)		0.494 <sup>b</sup>
<b>Yaygın Anksiyete Bozukluğu</b>	1 (%2.3)	2 (%4.5)		1.000 <sup>b</sup>
<b>Sosyal Anksiyete Bozukluğu</b>	5 (%11.4)	0 (%0.0)		<b>0.055<sup>b</sup></b>
<b>Depresif bozukluklar</b>	1 (%2.3)	0 (%0.0)		1.000 <sup>b</sup>
<b>Enürezis</b>	5 (%11.4)	1 (%2.3)		0.202 <sup>b</sup>
<b>Obsesif Kompulsif Bozukluk</b>	0 (%0.0)	1 (%2.3)		1.000 <sup>b</sup>
<b>Tik Bozuklukları</b>	0 (%0.0)	2 (%4.5)		0.494 <sup>b</sup>
	<b>Yaşam Boyu (n, %)</b>	<b>Yaşam Boyu (n, %)</b>		
<b>Özgül fobiler</b>	10 (%22.7)	10 (%22.7)	0.000	1.000 <sup>a</sup>
<b>Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu</b>	5 (%11.4)	1 (%2.3)		0.202 <sup>b</sup>
<b>Yaygın Anksiyete Bozukluğu</b>	3 (%6.8)	4 (%9.1)		1.000 <sup>b</sup>
<b>Sosyal Anksiyete Bozukluğu</b>	9 (%20.5)	2 (%4.5)	5.091	<b>0.024<sup>a</sup></b>
<b>Depresif bozukluklar</b>	1 (%2.3)	1 (%2.3)		1.000 <sup>b</sup>
<b>Enürezis</b>	9 (%20.5)	1 (%2.3)	7.221	<b>0.007<sup>a</sup></b>
<b>Obsesif Kompulsif Bozukluk</b>	0 (%0.0)	4 (%9.1)		0.116 <sup>b</sup>
<b>Tik Bozuklukları</b>	1 (%2.3)	3 (%6.8)		0.616 <sup>b</sup>

ÇDŞG-ŞY= Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli, n= olgu sayısı, p<sup>a</sup>= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p<sup>b</sup>= Fisher’in kesin testi p değeri  
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

### 4.3. BİYOKİMYASAL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

#### 4.3.1. Nörotrofik Faktörler

Çalışmaya aldığımız çocuklarda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3 düzeyleri incelendiğinde ÖÖB olan grupta kontrol grubuna göre BDNF, NGF ve NT-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ( $z=-2.149$ ,  $p= 0.032$ ;  $z =-2.187$ ,  $p=0.029$ ;  $z=-2.237$ ,  $p=0.025$ , sırasıyla) olduğu belirlenmiştir. Ancak serum GDNF düzeyleri açısından ÖÖB grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $z=-1,532$ ,  $p=0,126$ ). ÖÖB grubunda erkek ve kız çocukların serum nörotrofik faktör düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise serum GDNF ve NT-3 düzeyleri erkeklerde kızlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış olup ( $z=-2.339$ ,  $p=0.019$ ;  $z=-2.984$ ,  $p=0.003$ , sırasıyla), BDNF ve NGF düzeyleri kız ve erkek çocukları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. ÖÖB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3 düzeyleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** ÖÖB ve Kontrol Grubunda Serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3 Düzeyleri ve Karşılaştırılması

	ÖÖB (n:44)	Kontrol (n:44)	z	p
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)		
<b>BDNF (ng/ml)</b>	2.760 (1.573- 3.160)	2.170 (1.045- 2.960)	-2.149	<b>0.032*</b>
<b>GDNF (ng/ml)</b>	1.520 (1.263- 2.875)	1.821 (1.445- 7.071)	-1.532	0.126*
<b>NGF (pg/ml)</b>	296.505 (200.100- 331.212)	229.705 (170.070- 305.750)	-2.187	<b>0.029*</b>
<b>NT-3 (pg/ml)</b>	38.910 (33.440- 52.600)	35.795 (32.180-39.353)	-2.237	<b>0.025*</b>

n= olgu sayısı, p\*= Mann-Whitney U testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

### 4.3.2. Biyokimyasal Verilerde Nörotrofik Faktörler Arası Korelasyon

ÖÖB grubundaki çocuklarda serum BDNF, GDNF, NGF, NT-3 düzeylerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunda ise serum NGF/GDNF düzeyleri ve serum BDNF/NT-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0.495$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.404$ ,  $p=0.007$ , sırasıyla). ÖÖB ve kontrol grubunda nörotrofik faktörler arasındaki korelasyonlar sırasıyla Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** ÖÖB Grubunda Nörotrofik Faktörler Arasındaki Korelasyonlar

		BDNF	GDNF	NGF	NT-3
BDNF	r		0.011	0.033	-0.199
	p*		0.942	0.834	0.194
GDNF	r	0.011		0.217	-0.051
	p*	0.942		0.157	0.742
NGF	r	0.033	0.217		-0.093
	p*	0.834	0.157		0.548
NT-3	r	-0.199	-0.051	-0.093	
	p*	0.194	0.742	0.548	

p\* = Spearman korelasyon analizi p değeri, r = korelasyon katsayısı

**Tablo 10.** Kontrol Grubunda Nörotrofik Faktörler Arasındaki Korelasyonlar

		BDNF	GDNF	NGF	NT-3
BDNF	r		-0.014	-0.037	0.404
	p*		0.928	0.811	<b>0.007</b>
GDNF	r	-0.014		0.495	0.229
	p*	0.928		<b>0.001</b>	0.135
NGF	r	-0.037	0.495		0.098
	p*	0.811	<b>0.001</b>		0.528
NT-3	r	0.404	0.229	0.098	
	p*	<b>0.007</b>	0.135	0.528	

p\* = Spearman korelasyon analizi p değeri, r = korelasyon katsayısı

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

### 4.3.3. Biyokimyasal Veriler ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arası Korelasyon

#### 4.3.3.1. Biyokimyasal Veriler ile Yaş ve BKİ Değerleri Arası Korelasyon

ÖÖB grubundaki çocukların yaş ve BKİ değerleri ile serum nörotrofik faktörlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda yaş ve serum nörotrofik faktör düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda serum BDNF düzeyi ve BKİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, diğer nörotrofik faktörler ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her iki gruptaki çocukların yaş ve BKİ değerleri ile nörotrofik faktörler arasındaki korelasyonlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** ÖÖB ve Kontrol Grubunda Yaş ve BKİ ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar

		BDNF		GDNF		NGF		NT-3	
		ÖÖB	Kontrol	ÖÖB	Kontrol	ÖÖB	Kontrol	ÖÖB	Kontrol
Yaş (yıl)	r	0.254	0.067	-0.054	-0.084	-0.112	-0.159	-0.054	-0.058
	p*	0.096	0.663	0.728	0.587	0.469	0.304	0.728	0.708
BKİ	r	0.116	<b>0.390</b>	-0.010	-0.012	-0.209	-0.125	0.199	-0.057
	p*	0.453	<b>0.009</b>	0.946	0.938	0.173	0.419	0.194	0.711

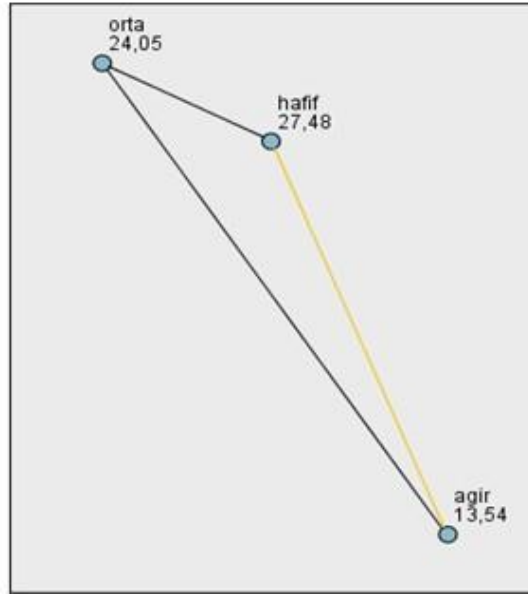
p\* = Spearman korelasyon analizi p değeri, r = korelasyon katsayısı  
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

#### 4.3.3.2. Okuma Bozukluğu Şiddeti ile Nörotrofik Faktör Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ve Hafif, Orta, Ağır ÖÖB Grupları Arasında Nörotrofik Faktör Düzeylerinin Karşılaştırılması

ÖÖB tanısı alan olguların ÖÖB şiddeti, DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır. 3 grubun serum nörotrofik faktör düzeyleri karşılaştırıldığında, serum GDNF düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p=0.009). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için yapılan post-hoc analizlerde, ağır ÖÖB’li olgulardaki serum GDNF düzeyleri hafif ÖÖB’li olgulardan daha düşük saptanarak, bu iki gruptaki serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (p=0.007). Hafif-orta ve orta-ağır ÖÖB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ek olarak; olguların okuma bozukluğu şiddetini değerlendirmek için, 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 edilmiş, bu değer ve nörotrofik faktör düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Benzer şekilde okuma bozukluğu şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup ( $z=0.338$ ,  $p=0.025$ ), okuma hızı daha yavaş olan çocuklarda serum GDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Hafif, Orta, Ağır ÖÖB grupları arasında serum GDNF düzeylerini karşılaştıran grafik Şekil 2’de gösterilmiştir. Serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri hafif, orta, ağır ÖÖB tanılı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş ve okuma bozukluğunun şiddeti ile de ilişkili bulunmamış olup, farklı şiddet gruplarındaki nörotrofik faktör düzeyleri ve karşılaştırmasına ilişkin veriler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Pairwise Comparisons of OOBŞiddetDSM



**Şekil 2.** Hafif, Orta, Ağır ÖÖB Grupları Arasında Serum GDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo 12.** Hafif, Orta ve Ağır ÖÖB Grupları Arasında Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması ve OB Şiddeti ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

	Hafif (n:20)	Orta (n:11)	Ağır (n:13)	p*	OB şiddeti r	OB şiddeti p**
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)			
<b>BDNF</b>	2.615 (1.558-3.080)	2.850 (1.300-3.850)	2.810 (2.185-2.970)	0.790	-0.056	0.718
<b>GDNF</b>	2.550 (1.455-8.513)	1.520 (1.330-2.665)	1.290 (1.195-1.485)	<b>0.009</b>	0.338	<b>0.025</b>
<b>NGF</b>	301.520 (202.983-335.050)	232.130 (200.00-314.360)	318.990 (232.610-355.700)	0.266	-0.242	0.114
<b>NT-3</b>	37.665 (33.435-50.470)	44.790 (33.120-54.570)	39.430 (33.910-54.890)	0.931	0.128	0.408

OB= Okuma Bozukluğu, p\*= Kruskal Wallis Testi p değeri, p\*\*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı  
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

#### 4.3.3.3. Biyokimyasal Veriler ile WISC-R ve CADÖ-YK Bulguları Arası

##### Korelasyon

Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri ile WISC-R genel, sözel ve performans zekâ puanları arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde ÖÖB grubunda serum GDNF düzeyi ile genel zekâ puanı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup ( $r= 0.396$ ,  $p= 0.008$ ), sözel zekâ puanı ile GDNF düzeyi arasında da sınırda anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır ( $r= 0.289$ ,  $p= 0.070$ ). Serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri ile zekâ puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Kontrol grubunda yapılan analizlerde de serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri ile zekâ puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. ÖÖB grubunda serum nörotrofik faktör düzeyleri ile zekâ puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 13'te gösterilmiştir.



**Tablo 13.** ÖÖB Grubunda WISC-R Zekâ Puanları ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar

ÖÖB		BDNF	GDNF	NGF	NT-3
WISC-R Sözel IQ	r	-0.108	0.289	0.224	0.001
	p*	0.507	<b>0.070</b>	0.164	0.993
WISC-R Performans IQ	r	0.157	0.222	-0.039	-0.090
	p*	0.334	0.169	0.809	0.581
WISC-R Genel IQ	r	0.022	0.396	0.212	-0.083
	p*	0.888	<b>0.008</b>	0.167	0.592

p\* = Spearman korelasyon analizi p değeri, r = korelasyon katsayısı  
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri ile CADÖ-YK alt ölçek puanları arasındaki ilişkiyi inceleyen analizlerde ÖÖB grubunda serum NT-3 düzeyleri ile karşı gelme (KG) alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon ( $r=0.339$ ,  $p=0.025$ ) ve serum GDNF düzeyleri ile bilişsel problemler-dikkatsizlik (BP-D) alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon ( $r=-0.315$ ,  $p=0.037$ ) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sadece serum NGF düzeyleri ile DEHB indeksi alt ölçek puanları arasında sınırda negatif korelasyon saptanmış olup ( $r=-0.284$ ,  $p=0.062$ ), diğer nörotrofik faktör düzeyleri ve CADÖ-YK alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. ÖÖB grubunda serum nörotrofik faktör düzeyleri ve CADÖ-YK alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** ÖÖB Grubunda CADÖ-YK Alt Ölçek Puanları ile Serum BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar

ÖÖB		BDNF	GDNF	NGF	NT-3
CADÖ-YK KG	r	-0.044	-0.096	-0.267	0.339
	p*	0.776	0.537	0.080	<b>0.025</b>
CADÖ-YK BP-D	r	0.173	-0.315	-0.239	0.070
	p*	0.262	<b>0.037</b>	0.119	0.652
CADÖ-YK H	r	0.055	-0.109	-0.146	0.162
	p*	0.724	0.483	0.345	0.295
CADÖ-YK DEHB	r	0.075	-0.142	0.007	0.103
	p*	0.627	0.358	0.962	0.508

CADÖ-YK= Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa, KG= Karşı gelme, BP-D= Bilişsel Problemler – Dikkatsizlik, H= Hiperaktivite, DEHB= DEHB indeksi, p\* = Spearman korelasyon analizi p değeri, r = korelasyon katsayısı  
 Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

ÖÖB, okul çağındaki çocuklarda oldukça sık bildirilen bir nörogelişimsel bozukluk olmakla birlikte etiyojisi günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalıkların altında yatan mekanizmaları anlamada, tanılamada, hastalığın gidişatını veya tedavi yanıtını takip etmede biyomarkerlerden yararlanılabilir(235). ÖÖB tanısını koyduracak veya prognozunu belirleyecek bir biyomarker ise halen saptanmamıştır.

Nörotrofik faktörler yüksek oranda nöral dokulara spesifik olup periferik kandan ölçülerek nöropsikiyatrik hastalıkların altta yatan mekanizmaları, şiddeti, prognozu ve tedavi yanıtına ilişkin fikir verebilir. BDNF, GDNF, NGF ve NT-3 gibi nörotrofik faktörlerin gen ekspresyonları ve periferik düzeyleri birçok nöropsikiyatrik hastalıkta araştırılmış ve altta yatan mekanizmalarının aydınlatılmasında yol gösterici olmuştur. Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB’de bu biyomarkerlerin düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık gösterebileceği beklenebilir. Ancak artmış BDNF gen ekspresyonu gösterilen bir vaka bildirimini dışında(136) literatürde nörotrofik faktörlerin ÖÖB tanılı hastalarda araştırıldığına ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır. Buradan yola çıkılarak çalışmada belirlenen nörotrofik faktörlerin serum düzeylerinin ÖÖB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Biyokimyasal analizlerin sonucunda ÖÖB tanılı çocuklarda serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, serum GDNF düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca ağır ÖÖB tanılı olgularda hafif ÖÖB olan olgulara kıyasla serum GDNF düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

Çalışmanın sonuçları 3 ana başlık altında tartışılmıştır. İlk olarak, katılımcıların sosyodemografik verilerinden elde edilen bulgular tartışılmıştır. İkinci başlıkta katılımcıların klinik görüşme, ölçek puanları ve psikometrik testlerle değerlendirilen klinik özellikleri tartışılmıştır. Son başlıkta ise, temel hipotezi oluşturan nörotrofik faktörlere ilişkin biyokimyasal veriler ve bu verilerin klinik özelliklerle ilişkisi tartışılmıştır.

### 5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmanın örneklemini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takipli ÖÖB tanısı almış 7-12 yaş arasında 44 çocuk ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmanın hasta grubu cinsiyet açısından rastgele seçilmiş ve 44 olgunun 34’ü

(%77.3) erkek, 10'u (%22.7) kız olup, erkek/kız oranı 3.4 olarak belirlenmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde farklı çalışmalarda erkek/kız oranı 1:10 ile 1:1 arasında değişmekle birlikte; Rutter ve arkadaşları, İngiltere, Galler ve Yeni Zelanda'da yapılmış olan ve toplamda 9799 çocuğun dahil edildiği dört farklı epidemiyolojik çalışmayı değerlendirmiş ve ÖÖB için erkek/kız oranını 1.39-3.19 olarak bildirmişlerdir(42). Çalışmamızdaki kız-erkek oranı da literatür ile uyumlu niteliktedir. Gruplar arasında BKİ, anne ve baba yaşı, ebeveynlerde kronik hastalık ve ruhsal hastalık varlığı, aile bütünlüğü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ailenin gelir düzeyi, anne ve baba eğitim düzeyleri ÖÖB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük saptanmıştır. İngiltere'de yapılan geniş ölçekli bir çalışmada ÖÖB ile ailenin gelir düzeyinin ve annenin eğitim düzeyinin düşük olması arasında anlamlı ilişki saptanmış olup annenin psikolojik iyi oluşu ve aile işlevselliği ile ÖÖB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(108). ÖÖB olgularında ebeveyn eğitim düzeyinin düşük oluşu ebeveynlerde de ÖÖB'nin varlığı ve buna bağlı eğitimin kesintiye uğraması ile ilişkili olabilir. Eğitim ve gelir düzeyi birbiriyle ilişkili olduğu için ÖÖB olgularında ailelerin aylık gelir düzeylerinin düşük olması da beklenebilir. Ayrıca kontrol grubu olarak gönüllü olmayı daha çok eğitim düzeyi yüksek ailelerin kabul etmesi de aradaki farkın bir diğer nedeni olabilir.

Gebelik ve doğum öyküsüne ilişkin bulgular incelendiğinde gebelikteki anne ve baba yaşı, gebelikte sigara kullanımı, gebelik komplikasyonu, gebelikte ilaç kullanımı, doğum ağırlığı ve doğum haftası gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Gebelikte folik asit kullanımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, ÖÖB grubunda annenin folik asit kullanımı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Gebelikte folik asit takviyesinin çocuğun nörogelişimi ve OSB riski üzerine etkisi inceleyen bir derlemede 22 çalışma gözden geçirilmiş olup bu çalışmalardan 15'inde maternal folik asit takviyesinin çocuğun nörogelişimi üzerine olumlu etkileri olduğu ve OSB riskini azalttığı gösterilmiş, 6 çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiş, bir çalışmada ise yüksek doz folik asit kullanımının zararlı etkileri olabileceğinden bahsedilmiştir(236). Literatürde nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'de gebelikte folik asit kullanımının etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamış olmakla birlikte maternal folik asit kullanımının nörogelişim üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda folik asit kullanımı geriye dönük annelere sorularak öğrenilmiştir. Bu durum hatırlamada yanlılık gibi önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ayrıca örneklem sayımız da yeterli değildir.

Folik asitin ÖÖB gelişimindeki olası koruyucu rolünün değerlendirilmesi için daha büyük ölçekli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5.2. KLİNİK ÖZELLİKLERE İLİŞKİN BULGULAR

Olguların ÖÖB alt tipleri açısından dağılımı incelendiğinde, %56.8 oran ile okuma, yazma ve matematik ile giden kombine tipin en sık görülen ÖÖB alt tipi olduğu saptanmıştır. Örneklemimizde %97.7 oranında okuma bozukluğu bulunmakta ve olguların %90.9'inde birden fazla ÖÖB alt tipi bir arada bulunmaktadır. Literatürde ÖÖB alt tiplerinin sıklıkla bir arada bulunduğu ve okuma bozukluğunun en sık görülen alt tip olduğu belirtilmiş olup(1) sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Literatürde ÖÖB olgularında sözel zekanın daha çok etkilendiği ve performans-sözel zekâ puanları arasındaki farkın daha yüksek olduğu bildirilmiştir(237,238). Çalışmamızda da benzer şekilde ÖÖB olan olguların sözel puanı daha belirgin olmakla birlikte WISC-R'nin tüm puanları kontrol grubunda daha düşük saptanmıştır. Yine performans zekâ puanı ile sözel zekâ puanı arasındaki fark da ÖÖB'li olgularda daha yüksek bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, sözel zeka puanının performans zeka puanından 15-40 puan yüksek olması, performans zeka puanının sözel zeka puanından 10-30 puan yüksek olması ya da iki bölüm puanlarının birbirine yakın ancak alt test puanlarının 7-12 puan arasında değişiyor olması gibi farklı örüntülerin ÖÖB tanısını desteklediği belirtilmiştir(237-239). Çalışmamızdaki bulgular da literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kullandığımız CADÖ-YK'nin Hiperaktivite ve Karşı Gelme alt ölçek puanları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik ve DEHB indeksi alt ölçek puanları ise ÖÖB grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ÖÖB'de akademik beceriler dışında yürütücü işlevler ve bellek gibi alanların da etkilendiği bilinmektedir(83). Hiperaktivite ve Karşı Gelme puanlarının gruplar arasında farklı saptanmamış olması her iki grupta da DEHB'li vakaları dışlamış olmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ÇDŞG-ŞY-T DSM-5 eşlik eden DEHB ve OSB tanısı bulunan olguları dışlamanın yanı sıra diğer eşlik edebilecek psikopatolojilerin varlığını ve sıklığını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. ÖÖB grubunda şu anda %40.9, yaşam boyunda ise %56.8 oranla en az bir eş psikiyatrik bozukluk mevcuttu. Literatürde farklı çalışmalarda ÖÖB'de psikiyatrik eş tanı sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte, bir çalışmada olguların

%58.3'üne ek tanının eşlik ettiği(87), ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise ÖÖB'li olguların %92.5'inde eşlik eden psikiyatrik bozukluğa rastlandığı bildirilmiştir(88). Çalışmamızda eş tanı oranlarının literatüre kıyasla daha düşük saptanması, ÖÖB'ye en sık eşlik eden eş tanı olan DEHB'li olguların çalışmamızdan karıştırıcı faktörler nedeniyle dışlanması ile ilişkilidir. ÖÖB grubunda mevcut eş tanı oranları incelendiğinde ÖF %22.7, SAB %11.4, Enürezis %11.4 oranında gözlenmekle birlikte en sık eşlik eden tanılardır. ÖÖB grubunda yaşam boyunca SAB ve enürezis sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatürde ÖÖB tanılı çocuklarda eşlik eden anksiyete bozukluğu belirtilerinin çok yaygın olduğu ve bazı çalışmalarda yıkıcı davranım bozuklukları ile birlikte en sık görülen eş tanı olduğu bildirilmiştir(240). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÖF'nin %46.3 sıklıkla DEHB'den sonra ÖÖB'ye en sık eşlik eden tanı olduğu bildirilmiştir(88). Aynı çalışmada ÖÖB'li çocuklarda enürezis sıklığı %25 olarak bulunmuştur(88). ÖÖB'de DEHB komorbiditesi dışı vurum sorunlarını artırırken, DEHB olmayan ÖÖB olgularında içe vurum sorunlarının yüksek olduğu birçok çalışmada yer almıştır(103,104).

### **5.3. NÖROTROFİK FAKTÖRLER**

#### **5.3.1. BDNF**

Çalışmamızda ÖÖB grubundaki çocukların serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. BDNF, NGF ailesinin beyinde en çok üretilen üyesi olup; beyinde, nöronal migrasyon, nöronların büyümesi ve sağkalımı, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi ve nöroplastisite gibi pek çok aşamada rol oynamaktadır(115–117)(133). Aynı zamanda BDNF'nin LTP ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı nöronal plastisitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir(118). Literatürde bildiğimiz kadarıyla ÖÖB tanılı olgularda BDNF düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte bazı hayvan çalışmalarında BDNF ve öğrenme becerileri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Blanco ve arkadaşlarının BDNF ve öğrenme becerileri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir hayvan çalışmasında BDNF gen ekspresyonunun azalmasının ratlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını etkilediğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmada perinatal dönemde BDE-99 maruziyeti sonucu BDNF gen ekspresyonunun azaldığı ratlarda hafıza ve öğrenme fonksiyonlarını değerlendirmek için su labirenti testleri uygulanmış ve bu farelerin uzamsal bellek ve öğrenme görevlerinde gecikme gösterdiği belirtilmiştir(134). Bir diğer çalışmada genetik yapısı değiştirilmiş, merkezi sinir sistemlerinde TNF- $\alpha$  overekspresyonu gösteren farelerde NGF ve BDNF sentezinin azaldığı ve ilişkili olarak bu farelere uygulanan su

labirenti testlerinde öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozulmaların olduğu gösterilmiştir(135).

Merkezi sinir sistemindeki yapısal ve işlevsel bozuklukların ÖÖB etiopatogenezinde rol oynadığına dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla okuma bozukluğu olan bireylere odaklanmış olup, disleksi tanılı bireylerin beyinlerinin postmortem histopatolojik incelenmesinde kortikal anomalilere rastlanmış ve bu anomalilerin nöronal migrasyondaki eksikliklere bağlı olduğu öne sürülmüştür(6,7). Ayrıca okuma bozukluğu olan bireylerde planum temporale simetrisinde azalma ya da ters asimetri en sık rastlanan yapısal bozukluklardan birisi olup bu değişikliklerin embriyonel dönemdeki nöronal migrasyon defektine bağlı olduğu savunulmaktadır(7,72). Ayrıca ÖÖB ile ilişkili KIAA0319, DYX1C1 ve DCDC2 gibi aday genlerin kortikal gelişim sırasında nöronal migrasyon ve aksonlara rehberlik etmede rol oynadıkları gösterilmiştir(8,9)(241–243). Yakın zamanlı bazı araştırmalar ise yeni kanıtların nöronal migrasyon ile ÖÖB arasındaki ilişkiyi desteklemediğini, bu hipotezin tekrar gözden geçirilerek ÖÖB nörobiyolojisinin aydınlatılması için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ileri sürmektedir(244,245). BDNF'nin nörogenez ve nöronal migrasyonda rol oynadığı bilinmektedir(115,116). ÖÖB'deki nöronal migrasyon defektleri ve buna bağlı yapısal anomaliler düşünüldüğünde BDNF düzeyinin daha düşük çıkması beklenebilir. Buna rağmen ÖÖB olan olgularda kontrol grubuna kıyasla BDNF düzeylerini daha yüksek bulmamızın BDNF'nin nörogelişimsel hasara karşı kompensatuar ve koruyucu bir yanıt olarak artmış olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde DEHB ve OSB gibi başka nörogelişimsel bozukluklarda da BDNF düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek bulan birçok çalışma bulunmaktadır(12,14–17,149,150).

DEHB'nin etyolojisinde BDNF'nin rolünü inceleyen çalışmaların bir kısmında periferik BDNF düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, bir kısmında ise BDNF ekspresyonundan sorumlu genlerin polimorfizmi incelenmiştir. DEHB ve periferik BDNF düzeylerinin ilişkisini araştıran çalışmaların bazılarında DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek BDNF düzeyleri saptanmakla birlikte(12,14), bazılarında ise anlamlı farklılığa rastlanmamıştır(21,22,144,145). Shim ve arkadaşlarının çalışmasında plazma BDNF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, aynı zamanda plazma BDNF düzeyleri ile dikkat eksikliği belirtilerinin şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır(14). Yazarlar bu çalışmalarında DEHB olgularında saptanan yüksek plazma BDNF düzeylerini DEHB patogenezinde öne sürülmüş olan dopaminerjik ve

serotonerjik disfonksiyona kompensatuar bir cevap olarak yorumlanmışlardır(14). Plazma BDNF düzeyleri DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermeyen 2 çalışmada ise DEHB'li erkeklerde kontrol grubuna kıyasla plazma BDNF düzeyleri daha yüksek saptanmıştır(144,145).

DEHB olgularında BDNF'nin ekspresyonundan sorumlu genlerde polimorfizmi inceleyen çalışmaların çoğu Val66Met polimorfizmine odaklanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda DEHB olgularında Val66Met polimorfizmi kontrol grubuna oranla daha sık bildirilmişken (12,142,143), bir çalışmada ise bu sonuç gösterilememiştir(13).

Başka bir nörogelişimsel bozukluk olan OSB ile BDNF ilişkisini inceleyen literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. OSB tanılı olgularda BDNF ekspresyonundan sorumlu genlerdeki polimorfizmleri inceleyen çalışmalarda OSB'li çocuklarda artmış BDNF gen ekspresyonu(18,146) ve C270T gen polimorfizmi ile OSB arasında ilişki saptanmıştır(147). Farklı çalışmalarda OSB tanılı çocuklarda artmış periferik BDNF düzeylerinin varlığı gösterilmekle birlikte(15,17,148–150,152,153), bazılarında ise serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur(19,154,155). Bu çalışmalardan ikisinde hem OSB hem OSB'nin eşlik etmediği ZY tanılı çocuklarda periferik BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş(149,150), bir çalışmada ise OSB'de artmış plazma BDNF düzeyleri gözlenmekle birlikte ZY tanısının eşlik ettiği OSB'li çocuklarda daha da yüksek BDNF düzeyleri saptanmıştır(15). Kasarpalkar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kliniği hafif olan atipik otizm tanılı hastalarda serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanırken, kliniği ağır olan tipik otizm tanılı vakalarda bu durum saptanamamış, hatta tipik otizm ve Rett sendromu tanısı olan kız çocuklarında serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Yazarlar bu veriyi bizimle benzer şekilde düşük BDNF düzeylerinin nöroprotektif mekanizmada defektin göstergesi, yüksek BDNF düzeylerinin ise koruyucu bir yanıt olarak artmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır(16).

### 5.3.2. NGF

Çalışmamızda ÖÖB grubundaki çocukların serum NGF düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. NGF nörotrofin ailesinin ilk tanımlanan üyesi olup(175) nöronların gelişimi ve hayatta kalması, HPA aksının düzenlenmesi(183,184), nöroplastisitenin düzenlenmesi(185,186), dikkat, öğrenme, hafıza gibi işlevlerde rol oynayan basal ön beyin kompleksindeki kolinerjik nöronların hayatta kalması ve fonksiyonlarını yerine getirmesinde(5,176,182) önemli rol oynamaktadır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla

ÖÖB tanılı olgularda NGF düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte NGF'nin öğrenme ve hafıza işlevlerinde rol oynadığını gösteren bazı hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Merkezi sinir sistemlerinde TNF- $\alpha$  overekspresyonu gösteren farelerde hipokampüste NGF düzeylerinin azaldığı ve ilişkili olarak bu farelere uygulanan su labirenti testlerinde öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozulmaların olduğu gösterilmiştir(135,198). Başka bir hayvan çalışmasında uzamsal bellek ve hafıza işlevlerinde bozulma gösteren yaşlı farelere intraserebroventriküler infüzyon yoluyla NGF, NT-3, NT-4/5 ve BDNF uygulanmış; 4 haftalık uygulamadan sonra NGF, NT-3, NT-4/5 uygulanan farelerin bellek işlevlerinde iyileşme gözlenmekle birlikte, BDNF verilen farelerde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir(199). Bu sonuçlardan yola çıkılarak NGF'nin öğrenme ve hafıza işlevlerindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda ÖÖB'li çocuklarda serum NGF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanması, nörogelişimsel hasara koruyucu bir yanıt olarak beyindeki NGF düzeylerinin artmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Sonuçlarımıza benzer şekilde başka bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB'de NGF düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek saptayan bir çalışmaya literatürde rastlanmıştır(24). NGF'nin DEHB etiyopatogenezindeki rolünü serum düzeylerini inceleyerek araştıran bazı çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanamamakla birlikte(21,22), Güney ve arkadaşlarının çalışmasında serum NGF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, DEHB alt tipleri ve NGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır(24). Bu çalışmada artmış serum NGF düzeyleri farklı şekillerde yorumlanmış olup; perinatal stres ve oksidatif strese karşı koruyucu bir yanıt olarak NGF düzeylerinin artmış olabileceği, ayrıca nöroplastisitede önemli bir rol oynayan NGF'nin DEHB'deki yapısal ve işlevsel değişikliklere kompensatuar bir yanıt olarak artış gösterebileceği vurgulanmıştır(24). ÖÖB'de de DEHB'ye benzer şekilde merkezi sinir sisteminde yapısal ve işlevsel değişiklikler bulunduğundan(7,72-78) çalışmamızda hasta grubunda gözlenen artmış serum NGF düzeylerinin benzer mekanizma ile oluştuğu düşünülebilir.

DEHB ve NGF ilişkisini, NGF ekspresyonundan sorumlu genlerin polimorfizmini inceleyerek araştıran kısıtlı sayıda çalışmaya da literatürde rastlanmıştır. Syed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DEHB yatkinlığında GDNF, NT-3 ve NGF genlerinin olası rolünün incelenmesi amacıyla DEHB tanılı çocuklar ve ebeveynlerinde gen polimorfizimleri incelenmiş, sadece NGF genindeki C/T tek gen polimorfizminde C allelinin sınırdan anlamlı düzeyde daha fazla aktarıldığı gösterilmiştir(23). DEHB ve NGF gen polimorfizmi arasındaki



ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada ise her ikisi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(204).

Nörogelişimsel bir bozukluk olan genel gelişimsel gecikme tanılı olgularda serum NGF düzeyinin incelendiği az sayıda çalışma yazında mevcuttur. İntrauterine antiepileptik maruziyetinin çocuğun gelişimi üzerine etkisi ve serum NGF, GDNF düzeyleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, prenatal antiepileptik maruziyetinin artmış genel gelişimsel gecikme riski ile ilişkili olduğu bulunmuş ve Denver II gelişimsel tarama testinden elde edilen genel gelişim skorları ile serum NGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları NGF düzeylerinin genel gelişim ile ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır(202). Genel gelişimsel gecikme ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluk olan Rett Sendromu'nda da NGF'nin rolü araştırılmış olup, Rett sendromlu çocukların BOS NGF düzeyleri diğer nöropediyatrik hastalıklar ve OSB tanılı çocuklardan oluşan kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır(203). NGF'nin nörogelişimsel bozukluklardaki rolü tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte(201), literatürde bulunan çalışmaların büyük bir kısmında gelişimsel gecikme ile seyreden nörogelişimsel bozukluklarda NGF düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular her ne kadar aynı grup içerisinde yer alıyor olsalarda nörogelişimsel bozuklukların kendi içinde etyolojik olarak farklı kökenleri olabileceğini düşündürmektedir.

### 5.3.3. NT-3

Çalışmamızda ÖÖB grubundaki çocukların serum NT-3 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. NT-3 nörotrofin ailesinin bir üyesi olup gelişmekte olan beyinde yüksek oranda eksprese edilmektedir(206). Merkezi sinir sisteminde nöronların gelişimi, sağ kalımı, korunması ve farklılaşması, nöronal plastisite, hafıza ve öğrenme gibi birçok fonksiyonda görev almaktadır(205). Literatürde bildiğimiz kadarıyla ÖÖB tanılı olgularda NT-3 düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte NT-3'ün öğrenme ve hafıza işlevlerinde rol oynadığını gösteren hayvan deneylerine rastlanmıştır. NT-3 geni çıkarılan mutant farelerde LTP'de selektif bozulmanın olduğu ve uzamsal belleğin etkilendiği gösterilmiştir(208). Diğer bir çalışmada ise hafıza ve bellek işlevlerinde bozulma gösteren yaşlı farelere intraserebroventriküler infüzyon yoluyla 4 haftalık NT-3 uygulanmasından sonra farelerin bellek işlevlerinde iyileşme gözlenmiştir(199). Liu ve arkadaşları ise enfeksiyona bağlı öğrenmenin etkilendiği farelere NT-3 ekspresyonunu artırmak için  $\beta$ -amiloid prekürsor protein uygulamış, kontrollü deneylerde bu farelerde NT-3 ekspresyonunun arttığı, nöronlardaki apoptosis hızının azaldığı, öğrenme ve hafıza

becerilerinde iyileşmelerin gözlemlendiği belirtilmiştir(209). Çalışmacılar NT-3'ün nöroprotektif etkiyle öğrenme ve hafıza işlevlerinde rol oynuyor olabileceğini düşünmüşlerdir. Buradan yola çıkılarak, çalışmamızda ÖÖB grubunda gözlenen artmış serum NT-3 düzeylerinin, nörogelişimsel hasara karşı nöroprotektif yanıt olarak oluştuğu düşünülebilir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'de serum NT-3 düzeylerini inceleyen bir çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde yüksek NT-3 düzeyleri saptanmış ancak DEHB semptom şiddeti ve NT-3 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır(21). Yazarlar bu sonucu, NT-3'ün stres durumunda homeostazı sağlamakta önemli rolü olduğu, bazı hayvan ve insan çalışmalarında stres durumunda artmış NT-3 konsantrasyonlarının gösterildiğini belirterek, perinatal ve psikolojik stresin rol oynadığı bilinen DEHB'de artmış NT-3 düzeylerinin gözlenebileceği şeklinde yorumlamıştır(21). DEHB ve NT-3 ilişkisini, NT-3 ekspresyonundan sorumlu genlerin polimorfizmini çocuk ve erişkin DEHB tanılı hastalarda inceleyerek araştıran farklı çalışmalara da literatürde rastlanmıştır. Farklı NT-3 gen polimorfizimleri DEHB'li olgularda kontrol grubuna oranla daha sık bildirilmişken(25,204), bazı çalışmalarda ise benzer sonuçlara rastlanmamıştır(23,212).

OSB ve NT-3 ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda OSB tanılı çocuklarda serum NT-3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır(213,214). OSB'de düşük NT-3 düzeylerinin değişmiş gen ekspresyonuna bağlı olarak oluştuğu ileri sürülmüştür(215). Aynı zamanda OSB tanılı çocuklardaki NT-3 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermediği çalışmalara da rastlanmıştır(149,216). Çalışmalar arasındaki farklılıkların kullanılan biyokimyasal yöntemlerin farklılığından (ELISA, recycling immunoaffinity chromatography gibi) kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür(214). NT-3'ün hangi mekanizmalarla OSB patofizyolojisinde rol oynadığı ile ilgili farklı açıklamalar ileri sürülmüştür. NT-3'ün BDNF kaybına ikincil olarak bazı nöronlarda geçici süreyle artmış düzeyde salındığı bildirilmiştir(220). Buradan yola çıkılarak NT-3 düzeylerindeki azalmanın BDNF üretiminde de azalmaya yol açtığı ve böylece beyin gelişimini etkileyerek OSB gelişimine zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür(214). Nörogelişimsel bir bozukluk olan ÖÖB'de nörotrofik faktörlerin düzeylerini araştıran çalışmamızda hem BDNF hem NT-3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, nörogelişimsel hasara sekonder birbiri ile ilişkili olarak beyindeki NT-3 ve BDNF düzeylerinin etkilendiği ve nöroprotektif bir yanıt olarak periferik düzeylerinin artmış olabileceği düşünülebilir.

#### 5.3.4. GDNF

Çalışmamızda ÖÖB grubundaki çocukların serum GDNF düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte hafif, orta ve ağır ÖÖB grupları arasında serum GDNF düzeyleri anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir. Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan post-hoc analizlerde hafif ve ağır ÖÖB'li grup arasında anlamlı farklılık saptanmış, ağır ÖÖB'li olgulardaki serum GDNF düzeylerinin hafif ÖÖB'li olgulardan daha düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde okuma bozukluğu şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, okuma hızı daha yavaş olan çocuklarda serum GDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.

GDNF, TGF- $\beta$  süper ailesine ait bir büyüme faktörü olup, nöroinflamatuvar ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkisi ile merkezi sinir sisteminde farklı bölgelerde farklı görevlerdeki nöronların sağ kalımı ve korunmasında önemli rol oynamaktadır(159–162,164–166). Literatürde bildiğimiz kadarıyla ÖÖB tanılı olgularda GDNF düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte kısıtlı sayıda hayvan çalışmasında GDNF'nin hafıza ve öğrenme gibi kognitif becerilerde rol oynadığı gösterilmiştir(167). Düşük GDNF gen ekspresyonu gösteren mutant farelerde su labirenti testlerinde öğrenme ve bellek işlevlerinde bozulma gözlenmiştir(167). Farklı bir çalışmada, kognitif defisitleri bulunan yaşlı farelerin hipokampal bölgesine insan GDNF kodlayan lentiviral vektörler uygulandığında, astrositlerden salınan GDNF'nin lokal nörotransmitter sentezini artırarak nöron fonksiyonlarını artırdığı ve gen transdüksiyonundan yaklaşık 2 hafta sonra farelerde öğrenme ve hafıza testlerinde ilerleme ile birlikte kognitif alanda iyileşmenin gözlendiği bildirilmiştir(171). Çalışmamızda ağır ÖÖB olgularında hafif ÖÖB olgularına kıyasla daha düşük serum GDNF düzeyleri saptanmış olması, düşük GDNF düzeylerinin nöroprotektif mekanizmadaki defektin göstergesi olup; hafif ÖÖB'li olgularda anlamlı, kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmayan daha yüksek düzeylerin ise koruyucu yanıtı gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca WISC-R zekâ puanları ile serum GDNF düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde genel zekâ puanı düştükçe serumdaki GDNF'nin anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamıza sadece normal zekâ aralığındaki çocuklar dahil edilmiş ve zihinsel yetersizlik tanılı olgular dışlanmış olmakla birlikte, ÖÖB olgularında zekâ puanları ve GDNF düzeyleri arasındaki bu ilişki GDNF'nin nöroprotektif rol oynadığına ilişkin hipotezi güçlendirmektedir. Genel gelişimsel gecikme ve GDNF ilişkisini araştıran iki farklı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir(202,246). İbili Ucu ve arkadaşları genel gelişimsel gecikmesi olan çocuklarda tanı anında ve eğitim programına başladıktan 6 ay sonra Denver II gelişimsel tarama testinden elde edilen gelişim skorları ile serum GDNF

düzeylerini incelemiş, 6 ay sonra hem gelişim skorları hem serum GDNF düzeylerinde artış gözlemlenmiş olup bu sonuçların GDNF'nin genel gelişimsel gecikme etiyopatogenezindeki rolünü desteklediğini belirtmişlerdir(246). Diğer çalışmada ise annelerinde epilepsi tanısı olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum GDNF düzeyleri saptanmış ve bu çocuklarda Denver II gelişimsel tarama testinden elde edilen genel gelişim skorları ile serum GDNF düzeyleri arasında sınırdan pozitif ilişki gözlenmiştir(202). Bizim çalışmamızda çocukların zekâ düzeylerini ölçmek için uygulanan WISC-R testi sonuçları değerlendirildiğinde ÖÖB'li olgularda genel zekâ puanı ile serum GDNF düzeyleri arasında saptanan pozitif ilişki, literatürde saptanan bu bulgular ile uyumlu görünmektedir.

Nörogelişimsel bozukluklardan DEHB ve GDNF ilişkisini, GDNF ekspresyonundan sorumlu genlerin polimorfizmi veya periferik GDNF düzeylerini inceleyerek araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Kısıtlı sayıda çalışmada GDNF gen polimorfizmi ve DEHB arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(23,172). Shim ve arkadaşları DEHB'li olgularda kontrol grubuna kıyasla yüksek GDNF düzeyleri saptamış, yanı sıra bu olgularda plazma GDNF düzeylerinin dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtilerinin şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir(20). Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada ise DEHB'li olgularda serum GDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olmakla birlikte, DEHB semptomlarının şiddeti ve GDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır(21,22). Yapılan çalışmalarda artmış GDNF düzeylerinin patolojik ya da kompensatuar mekanizmaların hangisiyle gerçekleştiği açıklığa kavuşturulamamıştır(20). Bizim çalışmamızda ise DEHB ile yüksek oranda binişiklik gösteren ve yürütücü işlevlerde bozulma ile seyreden ÖÖB'li olguların serum GDNF düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Çalışmamızda hem DEHB tanısını dışlamak hem de eşlik eden diğer sorun davranışların belirlenmesi amacıyla CADÖ-YK kullanılmış olup, ÖÖB'li olgularda CADÖ-YK bilişsel problemler ve dikkatsizlik alt ölçek puanları arttıkça daha düşük GDNF düzeyleri gözlenmiş olup, aralarında negatif bir ilişki saptanmıştır.

## 6. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLARI

ÖÖB patofizyolojisinde merkezi sinir sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ve birtakım genetik faktörlerin rolünü araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte literatürde ÖÖB etiopatogenezinde nörotrofik faktörlerin rolünü araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamızın ÖÖB tanılı çocuklarda serum nörotrofik faktör düzeylerini inceleyen ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanlarından en önemlisidir.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması; tanımlanmış herhangi bir metabolik, nörolojik veya genetik hastalığı, görme/işitme engeli ve sürekli ilaç kullanımı olan katılımcıların çalışmadan dışlanması karıştırıcı faktörlerin büyük oranda ortadan kaldırılmasını sağlamıştır. Ayrıca hem hasta hem kontrol grubunda eş tanı olarak DEHB ve/veya OSB varlığının dışlama kriteri olarak belirlenmiş olması, literatürde her iki bozuklukta da nörotrofik faktör serum düzeylerini inceleyen ve anlamlı sonuçlar elde eden çalışmalar olması nedeniyle, karıştırıcı faktörlerin ortadan kalkması ve ÖÖB için özgül sonuçlar elde edilmesi için oldukça önemlidir.

Klinik olarak konulan ÖÖB tanısının, geçerlilik güvenilirliği Türkiye normlarına göre yapılmış olan ÖÖB klinik gözlem bataryası ile güçlendirilmesi; aynı şekilde DEHB tanısının bulunmadığının da klinik görüşmenin yanı sıra, şimdi ve yaşam boyu tanılarının belirlenmesi için uygulanan yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi ÇDŞG-ŞY ve Conners Anababa Dereceleme Ölçeği ile elde edilen ebeveyn bildirimleriyle desteklenmesi, sonuçlarımızın karıştırıcı faktörlerini azaltmış ve çalışmamızı güçlendirmiştir.

Klinik olarak normal zekaya sahip olduğuna kanaat getirilen hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklara WISC-R uygulanmış, ÖÖB ile sık karışabilen sınır mental kapasite veya zihinsel yetersizliğe sahip olmadığı WISC-R sonuçlarıyla sayısal veriler halinde belgelenmiştir. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubu arasında WISC-R sonuçları karşılaştırılarak, literatürde belirtilen ÖÖB tanılı çocuklarda artmış WISC-R performans-sözel puan farkı ve düşük sözel zekâ puanlarının varlığı(237,238) araştırılmıştır.

Ayrıca, nöropeptid yapıda olan nörotrofik faktörlerin serum düzeylerinin akut faz reaktanlarından etkilendiği göz önünde bulundurularak yakın zamanda enfeksiyon öyküsü olan ve muayenesinde akut enfeksiyon bulgusu bulunan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken birtakım kısıtlılıkları da göz önünde bulundurmak gereklidir. Olgu ve kontrol grupları görece az sayıda çocuktan oluşmuştur. Klinik başvurunun daha nadir olduğu ÖÖB alt tiplerinden yalnızca matematik bozukluğu olan yeterince hastamız olmadığından alt tipler arasında kıyaslama yapılamamıştır. Ayrıca eşlik eden duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları gibi psikopatolojilerin nörotrofik faktör düzeylerini etkileyebildiği bilinen bir parametre olmasına rağmen dışlama kriterlerimizin çok fazla olmasından ve örneklem sayımızı etkilemesinden dolayı çoğunluğu hafif düzeydeki anksiyete bozuklukları çalışmanın dışında bırakılmamıştır. Bununla birlikte hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda anksiyete bozukluğu tanısı alan çocukların büyük bir kısmının sadece özgül fobi tanılı olması ve eşlik eden komorbidite oranlarının çok düşük ve hafif şiddette olması bu durumun önemli bir kısıtlılık olmadığını düşündürmüştür. Ayrıntılı bir öykü ile mevcut veya yakın zamanda enfeksiyon hastalığı olan çocuklar çalışmadan dışlanmış olsa da CRP, sedimentasyon gibi akut faz reaktanı veya hastalık belirteci ölçümleri yapılamamıştır. Son olarak, halen nörotrofik faktörlerin ölçümü için en güvenilir ve kesin yöntemin hangisi olduğu bilinmemekle birlikte, çalışmamızda sadece periferik kandan elde edilen serum düzeyleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

ÖÖB tanılı çocuklarda nörotrofik faktörlerin düzeylerinin incelendiği araştırmamızda, ÖÖB grubunda kontrol grubuna kıyasla serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, serum GDNF düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca okuma bozukluğu ağırlaştıkça serum GDNF düzeylerinin azaldığı gözlenmiş ve DSM-5'e göre ağır ÖÖB tanılı olgularda hafif ÖÖB olgularına kıyasla serum GDNF düzeyleri daha düşük saptanmıştır. WISC-R zekâ puanları ile nörotrofik faktörlerin ilişkisi incelendiğinde ise genel zekâ puanı düştükçe serum GDNF düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. CADÖ-YK puanları ve nörotrofik faktör düzeyleri arasındaki olası ilişki incelendiğinde ise bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçeği puanı arttıkça serumdaki GDNF düzeylerinin düştüğü gözlenmiş olup aralarında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Sonuçlarımız nörotrofik faktörlerin özellikle de BDNF, NGF ve NT-3'ün ÖÖB patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olabileceğine dair bazı kanıtlar sunmuş olup bulgularımızın gelecekte yapılacak daha geniş örnekleme sahip araştırmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. ÖÖB grubunda serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeylerinin yüksek olması, nörogelişimsel hasara sekonder ve koruyucu bir yanıt olarak bu nörotrofinlerin düzeylerinin artmış olabileceğini düşündürmüştür. ÖÖB etiolojisinde nöronal migrasyondaki eksiklikler sonucu merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluştuğu(6,7,72) ve nörotrofik faktörlerin nörogenез ve nöronal migrasyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir(4,5). Dolayısıyla nörotrofik faktör düzeylerindeki değişiklikler nöronal migrasyon defektlerine ve sonuç olarak merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak ÖÖB patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir. ÖÖB etiopatogenezinde nörotrofik faktörlerin olası rolünün daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için, serum ve BOS düzeylerinin, genetik araştırmaların ve görüntüleme bulgularının kombine edilmesiyle yapılan daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Buradan elde edilecek olan veriler ÖÖB etiopatogenezini bütüncül olarak anlayabilmemiz için katkı sağlayabilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 2013.
2. Norton ES, Beach SD, Gabrieli JDE. Neurobiology of Dyslexia. *Curr Opin Neurobiol* 2015. 2015;(0):73–78.
3. Kovas Y, Haworth CMA, Dale PS, Plomin R, Richard A, Thomson JM, et al. The Genetic and Environmental Origins of Learning Abilities and Disabilities in the Early School Years. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2007;72(3).
4. 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.
5. 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(1):1–15.
6. Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: A case study. *Ann Neurol*. 1979;6(2):94–100.
7. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*. 1985;18(2):222–33.
8. Benítez-Burraco A. Neurobiology and neurogenetics of dyslexia. *Neurologia*. 2010;25(9):563–81.
9. Martinez-Garay I, Guidi LG, Holloway ZG, Bailey MAG, Lyngholm D, Schneider T, et al. Normal radial migration and lamination are maintained in dyslexia-susceptibility candidate gene homolog *Kiaa0319* knockout mice. *Brain Struct Funct*. 2017;222(3):1367–84.
10. 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):1553–61.
11. Bergman O, Westberg L, Lichtenstein P, Eriksson E, Larsson H. Study on the possible association of brain-derived neurotrophic factor polymorphism with the developmental course of symptoms of attention deficit and hyperactivity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(10):1367–76.
12. Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q, et al. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample. *Psychiatry Res [Internet]*. 2014;217(3):191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.011>



13. Luo L, Jiang X, Cao G, Xiong P, Yang R, Zhang J, et al. Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children in Wuhan, China. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;264(November 2019):304–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.017>
14. Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2008;32(8):1824–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.08.005>
15. Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, Isaksen J, Kolkova K, Ravn K, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2015;19(4):411–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.03.005>
16. Kasarpalkar NJ, Kothari ST, Dave UP, Dave UP. Brain-derived neurotrophic factor in children with Autism Spectrum Disorder. *Ann Neurosci*. 2014;21(4):129–33.
17. 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):638–41.
18. Ghafouri-Fard S, Namvar A, Arsang-Jang S, Komaki A, Taheri M. Expression Analysis of BDNF, BACE1, and Their Natural Occurring Antisenses in Autistic Patients. *J Mol Neurosci*. 2020;70(2):194–200.
19. Francis K, Dougali A, Sideri K, Kroupis C, Vasdekis V, Dima K, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with ASD and their parents: a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):433–41.
20. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):546–51.
21. Bilgiç A, Toker 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):355–63.
22. 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):302–7.
23. Syed Z, Dudbridge F, Kent L. An investigation of the neurotrophic factor genes GDNF, NGF, and NT3 in susceptibility to ADHD. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(3):375–8.

24. Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Senses Dinc G, et al. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;560:107–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.026>
25. Conner AC, Kissling C, Hodges E, Hünnerkopf R, Clement RM, Dudley E, et al. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high-risk male population. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1476–80.
26. Kılınçarslan A. Özgül Öğrenme Bozukluğu. In: Nahit Motavallı Mukaddes; Eyüp Sabri Ercan, editor. *Nörogelişimsel Bozukluklar*. 2018. p. 193–258.
27. Hallahan DP, Mercer CD. *Learning Disabilities: Historical Perspectives*. Executive Summary. 2001; Available from: <http://eric.ed.gov/?id=ED458756>
28. Wagner RF. Originator of the Term Dyslexia. *Ann Dyslexia*. 1973;23(1):57–63.
29. Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. Grune&Stratton; 1947.
30. Clements SD. *Minimal Brain Dysfunction in Children*. Washington, D.C: U.S. Department Of Health, Education, and Welfare; 1966.
31. Zumeta RO, Zirkel PA, Danielson L. Identifying specific learning disabilities: Legislation, regulation, and court decisions. *Top Lang Disord*. 2014;34(1):8–24.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed.)*. Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 1980.
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed - Revised)*. Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 1987.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 1994.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed - Text Revision)*. Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 2004.
36. Al-Yagon M, Cavendish W, Cornoldi C, Fawcett AJ, Grünke M, Hung LY, et al. The Proposed Changes for DSM-5 for SLD and ADHD: International Perspectives- Australia, Germany, Greece, India, Israel, Italy, Spain, Taiwan, United Kingdom, and United States. *J Learn Disabil*. 2013;46(1):58–72.
37. Rapin I. Dyscalculia and the Calculating Brain. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;61:11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.007>
38. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

39. Görker I, Bozatli L, Korkmazlar Ü, Yücel Karadag M, Ceylan C, Söğüt C, et al. The probable prevalence and sociodemographic characteristics of specific learning disorder in primary school children in Edirne. *Noropsikiyatri Ars.* 2017;54(4):343–9.
40. Doğan O, Erşan EE, Doğan S. The probable learning disorders in primary school students: A preliminary study. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2009;10(1):62–70.
41. Moll K, Kunze S, Neuhoff N, Bruder J, Schulte-Körne G. Specific learning disorder: Prevalence and gender differences. *PLoS One.* 2014;9(7).
42. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, Goodman R, Maughan B, et al. Sex Differences in Developmental Reading Disability. *Jama.* 2004;291(16):2007.
43. Morsanyi K, van Bers BMCW, McCormack T, McGourty J. The prevalence of specific learning disorder in mathematics and comorbidity with other developmental disorders in primary school-age children. *Br J Psychol.* 2018;109(4):917–40.
44. Devine A, Soltész F, Nobes A, Goswami U, Szucs D. Gender differences in developmental dyscalculia depend on diagnostic criteria. *Learn Instr.* 2013;27:31–9.
45. Dirks E, Spyer G, Van Lieshout ECDM, De Sonneville L. Prevalence of combined reading and arithmetic disabilities. *J Learn Disabil.* 2008;41(5):460–73.
46. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Dyslexia (specific reading disability). *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1301–9.
47. Karaman D, Kara K, Durukan I. Specific learning disorder. *Anatol J Clin Investig [Internet].* 2012;6(4):288–98. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84871485852&partnerID=40&md5=4cb8da1a2b333f3b86b10914e3295bdd>
48. Erdoğan Ö. İlköğretim Birinci Sınıf Öğrencilerinin Fonolojik Farkındalık Becerileri ile Yazma Becerileri. 2011;11(3):1499–510.
49. Bradley L, Bryant PE. Categorizing sounds and learning to read - A causal connection. *Nature.* 1983;301(5899):419–21.
50. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry.* 2002;52(2):101–10.
51. Wagner RK, Torgesen JK. The Nature of Phonological Processing and Its Causal Role in the Acquisition of Reading Skills. *Psychol Bull.* 1987;101(2):192–212.
52. Abbott RD, Berninger VW. Structural Equation Modeling of Relationships Among Developmental Skills and Writing Skills in Primary- and Intermediate-Grade Writers. *J Educ Psychol.* 1993;85(3):478–508.
53. Babayiğit S, Stainthorp R. Component processes of early reading, spelling, and narrative writing skills in Turkish: A longitudinal study. *Read Writ.* 2010;23(5):539–

- 68.
54. Diamond KE, Gerde HK, Powell DR. Development in early literacy skills during the pre-kindergarten year in Head Start: Relations between growth in children's writing and understanding of letters. *Early Child Res Q.* 2008;23(4):467–78.
  55. Stein J. The Magnocellular Theory of Developmental Dyslexia. *Dyslexia.* 2001;7(1):12–36.
  56. Nicolson RI, Fawcett AJ, Berry EL, Jenkins IH, Dean P, Brooks DJ. Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet.* 1999;353(9165):1662–7.
  57. Fawcett A, Nicolson R. Speed of processing, motor skill, automaticity and dyslexia. In: *Dyslexia in children: multidisciplinary perspectives.* Hemel Hempstead: Harvester Wheatsheaf; 1994.
  58. Fawcett AJ, Nicolson RI, Dean P. Impaired performance of children with Dyslexia on a range of cerebellar tasks. *Ann Dyslexia.* 1996;46:279–83.
  59. Pennington BF, Gilger JW. (1996). How is dyslexia transmitted In Chase CH, Rosen GD, Sherman GF (Eds.), *Developmental dyslexia Neural, cognitive, and genetic mechanisms* (pp. 41-61). Baltimore, MD York Press.
  60. Scarborough HS. Very Early Language Deficits in Dyslexic Children. *Child Dev.* 1990;61(6):1728–43.
  61. DeFries JC, Alarcón M. Genetics of specific reading disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev [Internet].* 1996 Jan 1 [cited 2020 Jun 28];2(1):39–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291098-2779%281996%292%3A1%3C39%3A%3AAID-MRDD7%3E3.0.CO%3B2-S>
  62. Pennington BF (2009). *Diagnosing learning disorders. A neuropsychological framework .* Londen/New York: Guilford Press. 355 p.
  63. Pennington BF, Gilger JW, Pauls D, Smith SA, Smith SD, Defries JC. Evidence for Major Gene Transmission of Developmental Dyslexia. *JAMA J Am Med Assoc.* 1991;266(11):1527–34.
  64. DeFries JC, Fulker DW. Multiple regression analysis of twin and sibling data. *Behav Genet.* 1985;15(5).
  65. Williams J, O'Donovan MC. The genetics of developmental dyslexia. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(6):681–9.
  66. Peterson RL, Pennington BF. Developmental dyslexia. *Lancet [Internet].* 2012;379(9830):1997–2007. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60198-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60198-6)
  67. Carrion-Castillo A, Franke B, Fisher SE. Molecular genetics of dyslexia: An overview. *Dyslexia.* 2013;19(4):214–40.

68. Scerri TS, Darki F, Newbury DF, Whitehouse AJO, Peyrard-Janvid M, Matsson H, et al. The Dyslexia Candidate Locus on 2p12 Is Associated with General Cognitive Ability and White Matter Structure. *PLoS One*. 2012;7(11).
69. Tosto MG, Petrill SA, Halberda J, Trzaskowski M, Tikhomirova TN, Bogdanova OY, et al. Why do we differ in number sense? Evidence from a genetically sensitive investigation. *Intelligence*. 2014;43(1):35–46.
70. Davis OSP, Band G, Pirinen M, Haworth CMA, Meaburn EL, Kovas Y, et al. The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component. *Nat Commun*. 2014;5(May).
71. Kanzafarova RF, Kazantseva AV, Khusnutdinova EK. Genetic and environmental aspects of mathematical disabilities. *Russ J Genet*. 2015;51(3):223–30.
72. Galaburda AM. Ordinary and Extraordinary Brain Development: Anatomical Variation in Developmental Dyslexia. *Ann Dyslexia* [Internet]. 1989;39:65–80. Available from: <http://diktio.org/node/1205>
73. Kushch A, Gross-Glenn K, Jallad B, Lubs H, Rabin M, Feldman E, et al. Temporal lobe surface area measurements on MRI in normal and dyslexic readers. *Neuropsychologia*. 1993;31(8):811–21.
74. Leonard CM, Voeller KKS, Morris MK, Garofalakis M, Lombardino LJ, Honeyman JC, et al. Anomalous Cerebral Structure in Dyslexia Revealed with Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*. 1993;50(5):461–9.
75. Linkersdörfer J, Lonnemann J, Lindberg S, Hasselhorn M, Fiebach CJ. Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: An ALE meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8).
76. 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):3055–65.
77. Krafnick AJ, Lynn Flowers D, Luetje MM, Napoliello EM, Eden GF. An investigation into the origin of anatomical differences in dyslexia. *J Neurosci*. 2014;34(3):901–8.
78. 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):3299–308.
79. Shaywitz BA, Skudlarski P, Holahan JM, Marchione KE, Constable RT, Fulbright RK, et al. Age-related changes in reading systems of dyslexic children. *Ann Neurol*. 2007;61(4):363–70.
80. Démonet J-F, Taylor MJ, Chaix Y. Developmental Dyslexia. *Lancet*. 2004;363:1451–60.
81. Kucian K, von Aster M. Developmental dyscalculia. *Eur J Pediatr*. 2015;174(1):1–13.

82. Rotzer S, Kucian K, Martin E, Aster M von, Klaver P, Loenneker T. Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. *Neuroimage*. 2008;39(1):417–22.
83. Silver LB. Learning disabilities. The primary care role in multidisciplinary management. *Postgrad Med*. 1986;79(8):285–96.
84. Sürücü Ö, Gündoğdu B. Öğrenme Bozuklukları. In: *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. 2008. p. 216–31.
85. Kılıç BG. Özgül Öğrenme Bozukluğu. In: *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 2016. p. 87–95.
86. Willcutt EG, Pennington BF. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2000;41(8):1039–48.
87. Margari L, Buttiglione M, Craig F, Cristella A, de Giambattista C, Matera E, et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol*. 2013;13:1–6.
88. Araz Altay M, Görker I. DSM- 5 Kriterlerine Göre Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanısı Alan Olguların Psikiyatrik Eştanı ve WISC-R Profillerinin Değerlendirilmesi, Assessment of Psychiatric Comorbidity and WISC-R Profiles in Cases Diagnosed with Specific Learning Disord. *Arch Neuropsychiatry*. 2018; 55:1–8.
89. Catts HW, Fey ME, Tomblin JB, Zhang X. A longitudinal investigation of with language impairments. *J Speech, Lang Hear Res*. 2002;45(December):1142–57.
90. McArthur GM, Hogben JH, Edwards VT, Heath SM, Mengler ED. On the “Specifics” of Specific Reading Disability and Specific Language Impairment. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(7):869–74.
91. Ramus F, Pidgeon E, Frith U. The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2003;44(5):712–22.
92. Pennington BF, Bishop DVM. Relations Among Speech, Language, and Reading Disorders. *Annu Rev Psychol*. 2009;60(1):283–306.
93. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: Implications of DSM-5 for Assessment and Treatment. *J Learn Disabil*. 2013;46(1):43–51.
94. Sexton CC, Gelhorn HL, Bell JA, Classi PM. The Co-occurrence of Reading Disorder and ADHD: Epidemiology, Treatment, Psychosocial Impact, and Economic Burden. *J Learn Disabil*. 2012;45(6):538–64.
95. Fisher SE, DeFries JC. Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(10):767–80.
96. Eden GF, Vaidya CJ. ADHD and developmental dyslexia: Two pathways leading to impaired learning. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1145:316–27.

97. Mugnaini D, Lassi S, La Malfa G, Albertini G. Internalizing correlates of dyslexia. *World J Pediatr.* 2009;5(4):255–64.
98. Sideridis GD. Why Are Students With LD Depressed? A Goal Orientation Model of Depression Vulnerability. *J Learn Disabil.* 2007;40(6):526–39.
99. Sourander A, Multimäki P, Nikolakaros G, Haavisto A, Ristkari T, Helenius H, et al. Childhood predictors of psychiatric disorders among boys: A prospective community-based follow-up study from age 8 years to early adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(8):756–67.
100. Luciano S, Savage RS. Bullying Risk in Children With Learning Difficulties in Inclusive Educational Settings. *Can J Sch Psychol.* 2007;22(1):14–31.
101. Huntington DD, Bender WN. Adolescents with Learning Disabilities at Risk? Emotional Well-Being, Depression, Suicide. *J Learn Disabil.* 1993;26(3):159–66.
102. Daniel SS, Walsh AK, Goldston DB, Arnold EM, Reboussin BA, Wood FB. Suicidality, School Dropout, and Reading Problems Among Adolescents. *J Learn Disabil.* 2006;39(6):507–14.
103. Nelson JM, Harwood H. Learning disabilities and anxiety: A meta-analysis. *J Learn Disabil.* 2011;44(1):3–17.
104. Thakkar AN, Karande S, Bala N, Sant H, Gogtay NJ, Sholapurwala R. Is anxiety more common in school students with newly diagnosed specific learning disabilities? A cross-sectional questionnaire-based study in Mumbai, Maharashtra, India. *J Postgrad Med [Internet].* 2016 Jan 1 [cited 2020 Jun 28];62(1):12–9. Available from: </pmc/articles/PMC4944323/?report=abstract>
105. Russell G, Ryder D, Norwich B, Ford T. Behavioural difficulties that co-occur with specific word reading difficulties: A UK population-based cohort study. *Dyslexia.* 2015;21(2):123–41.
106. Rack J. The Incidence of hidden disabilities in the prison population: Yorkshire and Humberside Research. The Dyslexia Institute. 2005.
107. Elbeheri G, Everatt J, Malki MA. The Incidence of Dyslexia among Young Offenders in Kuwait. *Dyslexia.* 2009;(15):86–104.
108. Carroll JM, Maughan B, Goodman R, Meltzer H. Literacy difficulties and psychiatric disorders: Evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2005;46(5):524–32.
109. Maughan B, Carroll J. Literacy and mental disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19:350–4.
110. Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharmacochem Libr.* 2000;31(C):253–60.

111. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5(5):579–87.
112. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. *Fundamental Neuroscience.* California: Academic Press; 1999.
113. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science, 4th (Fourth) edition.* USA: McGraw-Hill; 2000.
114. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* 1990;9(8):2459–64.
115. Hofer MM, Barde Y-A. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. *Nature.* 1988;331:261–261.
116. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci.* 2001;21(17):6706–17.
117. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: Physiopathology and beyond. *NeuroMolecular Med.* 2011;13(4):217–22.
118. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010;3(February):1–14.
119. Alderson RF, Alterman AL, Barde Y-A, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron.* 1990;5(3):297–306.
120. Eaton MJ, Whitemore SR. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Exp Neurol.* 1996;140(2):105–14.
121. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature.* 1991;350:230–2.
122. Hyman C, Juhasz M, Jackson C, Wright P, Ip NY, Lindsay RM. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT- 4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci.* 1994;14(1):335–47.
123. Hung HC, Lee EHY. The mesolimbic dopaminergic pathway is more resistant than the nigrostriatal dopaminergic pathway to MPTP and MPP+ toxicity: Role of BDNF gene expression. *Mol Brain Res.* 1996;41(1–2):16–26.
124. Shults CW, Kimber T, Altar CA. BDNF attenuates the effects of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroreport.* 1995;6(8):1109–12.
125. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor



- promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*. 1995;15(12):7929–39.
126. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Mol Brain Res*. 1996;36(2):280–6.
  127. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002;328(3):261–4.
  128. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115–23.
  129. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res*. 1996;709(1):122–30.
  130. Tamura S, Nagasawa A, Masuda Y, Tsunematsu T, Hayasaka K, Matsuno K, et al. BDNF, produced by a TPO-stimulated megakaryocytic cell line, regulates autocrine proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2012;427(3):542–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.09.093>
  131. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238–58.
  132. Wilson BE, Mochon E, Boxer LM. Induction of bcl-2 expression by phosphorylated CREB proteins during B-cell activation and rescue from apoptosis. *Mol Cell Biol* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2020 Aug 6];16(10):5546–56. Available from: <https://mcb.asm.org/content/16/10/5546>
  133. Lu B, Figurov A. Role of neurotrophins in synapse development and plasticity. *Rev Neurosci*. 1997;8(1):1–12.
  134. Blanco J, Mulero M, Heredia L, Pujol A, Domingo JL, Sánchez DJ. Perinatal exposure to BDE-99 causes learning disorders and decreases serum thyroid hormone levels and BDNF gene expression in hippocampus in rat offspring. *Toxicology* [Internet]. 2013;308:122–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.03.010>
  135. Aloe L, Properzi F, Probert L, Akassoglou K, Kassiotis G, Micera A, et al. 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):125–37.
  136. Zakopoulou V, Vlaikou AM, Darsinou M, Papadopoulou Z, Theodoridou D, Papageorgiou K, et al. Linking Early Life Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Functioning, Brain Asymmetries, and Personality Traits in Dyslexia: An Informative Case Study. *Front Hum Neurosci*. 2019;13(October):1–10.
  137. Eicher JD, Stein CM, Deng F, Ciesla AA, Powers NR, Boada R, et al. The DYX2 locus and neurochemical signaling genes contribute to speech sound disorder and related neurocognitive domains. *Genes, Brain Behav*. 2015;14(4):377–85.

138. Spina MB, Squinto SP, Miller J, Lindsay RM, Hyman C. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Dopamine Neurons Against 6-Hydroxydopamine and N-Methyl-4-Phenylpyridinium Ion Toxicity: Involvement of the Glutathione System. *J Neurochem*. 1992;59(1):99–106.
139. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*. 2002;130(1–2):65–71.
140. Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: Clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 2007;68(4):896–9.
141. Bao MH, Zhu SZ, Gao XZ, Sun HS, Feng ZP. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and Ischemic Stroke, Poststroke Depression. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2018;27(6):1599–608. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010>
142. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry*. 2005;10(10):939–43.
143. Aureli A, Del Beato T, Sebastiani P, Marimpietri A, Melillo CV, Sechi E, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: A study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):873–80.
144. Wang L-J, Wu C-C, Lee M-J, Chou M-C, Lee S-Y, Chou W-J. Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor and Contactin-1 Levels in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Med*. 2019;8(9):1366.
145. Zhang J, Luo W, Li Q, Xu R, Wang Q, Huang Q. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord [Internet]*. 2018;227:298–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012>
146. Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, et al. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356(1):200–6.
147. Cheng L, Ge Q, Xiao P, Sun B, Ke X, Bai Y, et al. Association study between BDNF gene polymorphisms and autism by three-dimensional gel-based microarray. *Int J Mol Sci*. 2009;10(6):2487–500.
148. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, Sousa IG, Lourenço Venda L, Almeida JP, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes, Brain Behav*. 2010;9(7):841–8.

149. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol*. 2001;49(5):597–606.
150. Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N, et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: A pilot study. *Brain Dev*. 2004;26(5):292–5.
151. Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(4):303–17.
152. Zhang Q biao, Jiang L fu, kong LY, Lu YJ. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in Chinese children with autism spectrum disorders: A pilot study. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2014;37:65–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.013>
153. Ricci S, Businaro R, Ippoliti F, Lo Vasco VR, Massoni F, Onofri E, et al. Altered cytokine and BDNF levels in autism spectrum disorder. *Neurotox Res*. 2013;24(4):491–501.
154. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006;30(8):1529–31.
155. AL-Ayadhi L. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Autistic Children In Central Saudi Arabia. *Open Conf Proc J*. 2011;5(1):36–40.
156. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. Derepression of BDNF Transcription Involves Calcium-Dependent Phosphorylation of MeCP2. *Science* (80- ). 2003;302(5646):885–9.
157. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol*. 2003;28(3):205–11.
158. Sidorova YA, Saarma M. Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential. *Mol Biol (Mosk)* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 28];50(4):589–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27668599/>
159. Lin LFH, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* (80- ). 1993;260(May):1130–2.
160. Granholm AC, Reyland M, Albeck D, Sanders L, Gerhardt G, Hoernig G, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for postnatal survival of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci*. 2000;20(9):3182–90.
161. Arenas E, Trupp M, Åkerud P, Ibáñez CF. GDNF prevents degeneration and promotes the phenotype of brain noradrenergic neurons in vivo. *Neuron*. 1995;15(6):1465–73.
162. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, Tsybko AS, Il'chibaeva TV, Kondaurova EM, et al. 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):1628–38.

163. Ducray A, Krebs SH, Schaller B, Seiler RW, Meyer M, Widmer HR. GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon. *Brain Res.* 2006;1069(1):104–12.
164. Zurn AD, Baetge EE, Hammang JP, Tan SA, Aebischer P. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), a new neurotrophic factor for motoneurons. *Neuroreport.* 1994;6(1):113–8.
165. Pascual A, Hidalgo-Figueroa M, Piruat JI, Pintado CO, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. Absolute requirement of GDNF for adult catecholaminergic neuron survival. *Nat Neurosci.* 2008;11(7):755–61.
166. Gratacòs E, Pérez-Navarro E, Tolosa E, Arenas E, Alberch J. Neuroprotection of striatal neurons against kainate excitotoxicity by neurotrophins and GDNF family members. *J Neurochem.* 2001;78(6):1287–96.
167. Gerlai R, McNamara A, Choi-Lundberg DL, Armanini M, Ross J, Powell-Braxton L, et al. Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. *Eur J Neurosci.* 2001;14(7):1153–63.
168. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(5):383–94.
169. Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, Nilsson AS, Sieber BA, Grigoriou M, et al. Functional receptor for GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene. Vol. 381, *Nature.* 1996. p. 785–9.
170. Chen ZY, Chai YF, Cao L, Huang AJ, Cui RY, Lu CL, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes survival and induces differentiation through the phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathway respectively in PC12 cells. *Neuroscience.* 2001;104(2):593–8.
171. Pertusa M, García-Matas S, Mammeri H, Adell A, Rodrigo T, Mallet J, et al. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Jun 28];29(9):1366–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17399854/>
172. Laurin N, Lee J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, Tannock R, et al. Association study for genes at chromosome 5p13-q11 in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(5):600–5.
173. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;575:37–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.034>

174. Wang X, Hou Z, Yuan Y, Hou G, Liu Y, Li H, et al. Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2011;132(3):418–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.043>
175. Ebendal T. Function and evolution in the NGF family and its receptors. *J Neurosci Res*. 1992;32(4):461–70.
176. Aloe L, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Manni L, Aloe L. The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases. *Allergy*. 1997;52(9):883–994.
177. Rush RA, Chie E, Liu D, Tafreshi A, Zettler C, Zhou XF. Neurotrophic factors are required by mature sympathetic neurons for survival, transmission and connectivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24(8):549–55.
178. Alleva E, Aloe L, Bigi S. An Updated Role for Nerve Growth Factor in Neurobehavioural Regulation of Adult Vertebrates. *Rev Neurosci*. 1993;4(1):41–62.
179. Otten U, Schwab M, Gagnon C, Thoenen H. Selective Induction of Tyrosine Hydroxylase and Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase by Nerve Growth Factor: Comparison Between Adrenal Medulla and Sympathetic Ganglia of Adult and Newborn Rats. *Brain Research*. 1977;133:291–303.
180. Mearow KM, Kril Y. Anti-NGF treatment blocks the upregulation of NGF receptor mRNA expression associated with collateral sprouting of rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett*. 1995;184:55–8.
181. McAllister AK. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(8):1054–60.
182. Dreyfus CF. Effects of nerve growth factor on cholinergic brain neurons. *Trends Pharmacol Sci*. 1989;10(4):145–9.
183. Tagliabue G, Angelucci L, Scaccianoce S, Foreman PJ, Perez-Polo JR. Nerve Growth Factor Modulates the Activation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis during the Stress Response. *The Endocrine Society*. 1991;129(4):2212–8.
184. Scaccianoce S, Cigliana G, Nicolai R, Muscolo LA, Porcu A, Navarra D, et al. Hypothalamic Involvement in the Activation of the Pituitary-Adrenocortical Axis by Nerve Growth Factor. *Neuroendocrinology*. 1993;58:202–9.
185. Berry A, Bindocci E, Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity. *Neural Plast*. 2012;2012.
186. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* (80- ). 1995;270(5236):593–8.
187. Aloe L. Nerve growth factor and neuroimmune responses: Basic and clinical observations. *Arch Physiol Biochem*. 2001;109(4):354–6.
188. Auffray I, Chevalier S, Froger J, Izac B, Vainchenker W, Gascan H, et al. Nerve

- Growth Factor Is Involved in the Supportive Effect by Bone Marrow-Derived Stromal Cells of the Factor-Dependent Human Cell Line UT-7. *Blood*. 1996;88(5):1608–18.
189. Bischoff SC, Dahinden CA. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood*. 1992;79(10):2662–9.
  190. Otten U, Ehrhard P, Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(24):10059–63.
  191. Lambiase A, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Bonini S, Starace G, D'Elia MM, et al. Immunodeficiency and other clinical immunology, Human CD4 + T cell clones produce and release nerve growth factor and express high-affinity nerve growth factor receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:408–14.
  192. Noga O, Peiser M, Altenähr M, Knieling H, Wanner R, Hanf G, et al. Differential activation of dendritic cells by nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(11):1701–8.
  193. Caroleo MC, Costa N, Bracci-Laudiero L, Aloe L. Human monocyte/macrophages activate by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors. *J Neuroimmunol*. 2001;113(2):193–201.
  194. Scuri M, Samsell L, Piedimonte G. The Role of Neurotrophins in Inflammation and Allergy. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2010;9:173–80.
  195. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, et al. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(3):228–32.
  196. Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2013;21(5):493–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.014>
  197. Xiong P, Zeng Y, Wan J, XiaoHan DH, Tan D, Lu J, et al. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011;189(1):72–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.017>
  198. 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):165–75.
  199. Fischer W, Sirevaag A, Wiegand SJ, Lindsay RM, Björklund A. Reversal of spatial memory impairments in aged rats by nerve growth factor and neurotrophins 3 and 4/5 but not by brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(18):8607–11.
  200. Zhao J, Jin KK, Wu L, Chen GR LJ. Effects of Extract of Ginkgo Biloba on Learning and Memory Ability and NGF and NT-3 Expression in Diabetic Rats. *Chinese J Appl Physiol*. 2012;28(5):467–71.

201. Dhobale M. Neurotrophins: Role in adverse pregnancy outcome. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2014;37:8–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.005>
202. Karayağmurlu A, Dursun OB, Esin İS, Coşkun M. Serum NGF levels may be associated with intrauterine antiepileptic exposure-related developmental problems. *Epilepsy Behav*. 2019;97:60–6.
203. Riikonen R. Neurotrophic factors in the pathogenesis of Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2003;18(10):693–7.
204. Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):935–45.
205. Maness LM, Kastin AJ, Weber JT, Banks WA, Beckman BS, Zadina JE. The neurotrophins and their receptors: Structure, function, and neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994;18(1):143–59.
206. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*. 1991;10(3):558–68.
207. Behrens MM, Strasser U, Lobner D, Dugan LL. Neurotrophin-mediated potentiation of neuronal injury. *Microsc Res Tech*. 1999;45(4–5):276–84.
208. Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R, et al. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem*. 2006;13(3):307–15.
209. Liu DB, Yang JS, Lu QB, Zhu ZF, Fang Q. Effect of NT-3 on infection-induced memory impairment of neonatal rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2182–7.
210. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Telang F, Solanto MV, Fowler JS, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):932–40.
211. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):795–807.
212. Cho SC, Kim HW, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Cho DY, et al. Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;34(6):1065–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.026>
213. Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, et al. 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.
214. Tostes MHFS, Teixeira HC, Gattaz WF, Brandão MAF, Raposo NRB. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(6):241–3.
  215. Sajdel-Sulkowska E. Oxidative Stress and Neurotrophin Signaling in Autism. In: Chauhan A, Chauhan V, Brown T, editor. *Autism: Oxidative stress, Inflammation and Immune abnormalities*. New York: CRC Press; 2010. p. 47–60.
  216. Rodrigues DH, Rocha NP, da Cunha Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating Levels of Neurotrophic Factors in Autism Spectrum Disorders. *Neuroendocrinol Lett*. 2014;35(5):380–4.
  217. Blondel O, Collin C, McCarran WJ, Zhu S, Zamostiano R, Gozes I, et al. A glia-derived signal regulating neuronal differentiation. *J Neurosci*. 2000;20(21):8012–20.
  218. Li S, Qiu F, Xu A, Price SM, Xiang M. Barhl1 Regulates Migration and Survival of Cerebellar Granule Cells by Controlling Expression of the Neurotrophin-3 Gene. *J Neurosci*. 2004;24(12):3104–14.
  219. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116–27.
  220. Agerman K, Ernfors P. Differential influence of bdnf and nt3 on the expression of calcium binding proteins and neuropeptide y in vivo. *Neuroreport*. 2003;14(17):43–9.
  221. Schütte A, Yan Q, Mestres P, Giehl KM. The endogenous survival promotion of axotomized rat corticospinal neurons by brain-derived neurotrophic factor is mediated via paracrine, rather than autocrine mechanisms. *Neurosci Lett*. 2000;290(3):185–8.
  222. Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257–68.
  223. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa: Türkiye Standardizasyon Çalışması. *Arch Neuropsychiatry*. 2013;50:100–9.
  224. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, et al. 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*. 1985;42(7):696–702.
  225. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997;36(7):980–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>
  226. Ünal F, Öktem F, Çuhadaroğlu Çetin F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir



- D, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının ( ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ) Geçerlik ve Güvenirliği. 2019;30(1):42-50.
227. Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkokul çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1992.
228. Erden G, Kurdoğlu F. Özgül Öğrenme Güçlüğü-I Kurs Notu. In Türk Psikologlar Derneği; 2003.
229. Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. İlköğretim Okullarına Devam Eden Türk Çocuklarının Sınıf Düzeylerine Göre Okuma Hızı ve Yazım Hataları Normlarının Geliştirilmesi. Türk Psikiyatr Derg. 2002;13(1):5-13.
230. Çakır P, Demir J, Erden G. Bir okuma testinin geliştirilmesine yönelik ön çalışma. In: 14 Ulusal Psikoloji Kongresi. Ankara (Sözel Bildiri); 2006.
231. Turgut S, Erden G, Karakaş S. Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Birlikteliği ve Kontrol Gruplarının ÖÖG Bataryası ile Belirlenen Profilleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg. 2010;17(1):13-25.
232. Turgut Turan S, Erdoğan Bakar E, Erden G, Karakaş S. Using neuropsychometric measurements in the differential diagnosis of specific learning disability. Arch Neuropsychiatr. 2016;53(2):144-51.
233. Aygözü F, Karakay S, Türk Ö, Orçun E. WÇZÖ - R Yorumları. İstanbul: Dönence; 2008.
234. Savaşır, I. Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği uygulama kitapçığı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 1995.
235. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. NeuroRx. 2004;1(2):182-8.
236. Gao Y, Sheng C, Xie RH, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children - A systematic review. PLoS One. 2016;11(11):1-16.
237. Soysal AŞ, İlden Koçkar A, Erdoğan E, Şenol S, Gücüyener K. Öğrenme Güçlüğü Olan Bir Grup Hastanın WISC-R Profillerinin İncelenmesi. Klinik Psikiyatri. 2001;4(225):225-31.
238. D'Angiulli A, Siegel LS. Cognitive functioning as measured by the WISC-R: Do children with learning disabilities have distinctive patterns of performance? J Learn Disabil. 2003;36(1):48-58.
239. Coplin JW, Morgan SB. Learning disabilities: a multidimensional perspective. [Internet]. Vol. 21, Journal of Learning Disabilities. J Learn Disabil; 1988 [cited 2020 Jul 29]. p. 614-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2465365/>
240. Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. Relationships between learning difficulties and psychological problems in preadolescent children from a longitudinal sample. J

- Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 1999;38(4):429–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199904000-00016>
241. Shao S, Kong R, Zou L, Zhong R, Lou J, Zhou J, et al. The Roles of Genes in the Neuronal Migration and Neurite Outgrowth Network in Developmental Dyslexia: Single- and Multiple-Risk Genetic Variants. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):3967–75.
  242. Wang Y, Paramasivam M, Thomas A, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J, et al. DYX1C1 functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience*. 2006;143(2):515–22.
  243. Galaburda AM. Dyslexia-A molecular disorder of neuronal migration. *Ann Dyslexia*. 2005;55(2):151–65.
  244. Gostic M, Martinelli A, Tucker C, Yang Z, Gasparoli F, Ewart JY, et al. The dyslexia susceptibility KIAA0319 gene shows a specific expression pattern during zebrafish development supporting a role beyond neuronal migration. *J Comp Neurol*. 2019;527(16):2634–43.
  245. Guidi LG, Velayos-Baeza A, Martinez-Garay I, Monaco AP, Paracchini S, Bishop DVM, et al. The neuronal migration hypothesis of dyslexia: A critical evaluation 30 years on. *Eur J Neurosci*. 2018;48(10):3212–33.
  246. Ucuz II, Dursun OB, Esin IS, Özgeriş FB, Kurt N, Kiziltunç A, et al. 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):222–30.

## 9. EKLER

### Ek-1: Sosyodemografik Bilgi Formu

1. Adı-soyadı:
  2. Cinsiyeti: ( ) Kız ( ) Erkek
  3. Boy: Kilo:
  4. Doğum tarihi:
  5. Toplam Çocuk Sayısı:
  6. Kaçınıcı Çocuk:
  7. Adres-telefon:
  8. Kronik hastalık öyküsü (varsa belirtiniz): ( ) Evet ( ) Hayır
  9. Anne: ( ) sağ ( ) yaşamıyor
  10. Baba: ( ) sağ ( ) yaşamıyor
  11. Anne-baba: ( ) beraber ( ) ayrı/boşanmış
  12. Annenin yaşı:
  13. Anne kronik hastalık öyküsü (varsa belirtiniz): ( ) Evet ( ) Hayır
  14. Babanın yaşı:
  15. Baba kronik hastalık öyküsü (varsa belirtiniz): ( ) Evet ( ) Hayır
  16. Annenin ruhsal bir bozukluk tedavisi almış olması: ( ) Evet ( ) Hayır
  17. Annenin ruhsal bir bozukluk tedavisi alıyor olması: ( ) Evet ( ) Hayır
- Varsa belirtiniz.....
18. Babanın ruhsal bir bozukluk tedavisi almış olması: ( ) Evet ( ) Hayır
  19. Babanın ruhsal bir bozukluk tedavisi alıyor olması: ( ) Evet ( ) Hayır
- Varsa belirtiniz.....
20. Annenin eğitim durumu:
- ( ) Okur yazar değil
- ( ) Okur yazar
- ( ) İlkokul mezunu
- ( ) Ortaokul mezunu
- ( ) Lise mezunu
- ( ) Üniversite mezunu

21. Babanın eğitim durumu:

- Okur yazar değil  
 Okur yazar  
 İlkokul mezunu  
 Ortaokul mezunu  
 Lise mezunu  
 Üniversite mezunu

22. Çocuk düzenli psikiyatrik ilaç tedavisi alıyor mu?

- Evet  Hayır

Evet ise fayda görüyor mu? ..... ilacın adını yazınız .....

23. Ailede psikiyatrik hastalık tedavisi gören kimse var mı?

- Var  Yok

Var ise kim, tanısını yazınız.....

24. Ailede kronik hastalık tedavisi gören kimse var mı?:

- Var  Yok

Var ise kim, tanısını yazınız.....

25. Ailenizin ortalama aylık geliri (TL): .....

- Asgari ücret ve altı  
 Asgari ücret üstü

26. Gebelik öncesi folik asit kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

27. Gebelik sırasında alkol kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

28. Gebelik sırasında madde kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

29. Gebelik sırasında sigara kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

30. Gebelik ve/veya doğum sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz (hipoksik doğum öyküsü, uzamış sarılık vs gibi): .....

31. Gebelik sırasında psikososyal sorun:.....

32. Gebelik sırasında ilaç kullanımı:.....

33. Gebelik Haftası (Haftasını belirtiniz): Prematüre ( ).... Zamanında ( ).... Postmatüre ( )....

34. Doğum sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz:

.....

35. Doğum kilosu: 1.500 mg'ın altında ( ) 1.500 - 2.500 mg ( ) 2.500 - 4.500 mg ( )  
4.500 mg ve üstü ( )

36. Gebelikteki Anne yaşı:

37. Gebelikteki Baba Yaşı:

**Ek-2: Yenilenmiş Connors Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği – Kısa (3 – 17 yaş)**

Çocuğun adı .....	Cinsiyeti: <b>K</b> <b>E</b>
	(daire içine almız)
Doğum tarihi -----/-----/-----	Yaşı:                      Sınıfı:
Gün    Ay    Yıl	
Anne ya da Babanın Adı:-----	Bugünün Tarihi : -----/-----/-----
	Gün Ay Yıl

**Yönerge:** Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize ‘Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü’ sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine almız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0’ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1’i ya da 2’yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, çok sık)
1	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
2	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
4	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7	Ürkektir, kolayca korkar	0	1	2	3
8	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
9	Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
10	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir	0	1	2	3
11	Hiddetlenir.	0	1	2	3
12	Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir	0	1	2	3
13	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir	0	1	2	3
14	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
15	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16	Sinirlidir.	0	1	2	3

17	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır	0	1	2	3
18	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
19	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
20	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
21	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3
26	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3

### **Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

#### **VELİ/VASİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (Özgül Öğrenme Bozukluğu olan gönüllülerin velisi/vasisi içindir)**

ARAŞTIRMANIN ADI: “Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda nörotrofik faktör serum düzeylerinin belirlenmesi”

#### **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?** Özgül öğrenme bozukluğu, gerekli girişimlerde bulunulmasına rağmen, en az altı aydır devam eden, öğrenme ve okul becerilerini kullanmakta güçlükle kendini gösteren gelişimsel bir bozukluktur. Görülme sıklığının okul çağı çocuklarında %5-15 olduğu tahmin edilmektedir. Özgül öğrenme bozukluğunun nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Özgül öğrenme bozukluğunun nedenleri henüz tamamen açıklanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda özgül öğrenme bozukluğuna benzer gelişimsel hastalıklarda bazı biyolojik ve kalıtsal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle özgül öğrenme bozukluğunun gelişimi ile bu faktörlerin ilişkili olup olmadığının gösterilmesi hastalığın nedenlerini belirlemede katkıda bulunmak, hastalığın gidişatını öngörebilmek ve yeni tedavi seçenekleri geliştirebilmek için oldukça önem teşkil etmektedir. Çalışmamızın amacı, polikliniğimizde takip edilen özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklardan kan örnekleri alarak, bu örneklerden büyüme faktörlerinin incelemelerini yaparak ve çocuğunuzdaki büyüme faktörlerinin kan düzeyleri ile sağlıklı gelişen diğer çocukların büyüme faktörlerinin kan düzeyleri arasında farklılıklar olup olmadığını, varsa bu farklılıkların hastalık gelişimi ile ilgili olup olmadığını belirlemektir.

**KATILMA KOŞULLARI NELERDİR?** Bu çalışmaya Özgül öğrenme Bozukluğu teşhisi almış, 7-12 yaş arasındaki çocuklar katılabilecektir. Katılımcıların bilinen bir genetik, metabolik, ilerleyici nörolojik bir hastalık, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik teşhisi almamış olması gerekmektedir.

**NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?** Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Öncelikle çocuğunuzun öğrenme durumunu değerlendirmek için tarafımızca özgül öğrenme bozukluğu bataryası



uygulanacak, ardından sosyodemografik bilgi formu ve Yenilenmiş Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa ölçeklerini doldurmanız istenecektir. Anlamadığınız ya da okumakta zorlandığınız herhangi kısımda Arş. Gör. Dr. Gökçe Sultan Uncu 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 özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda büyüme faktörlerinin 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 alınımı 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 05532364619'dan Dr. Gökçe Sultan UNCU'ya 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 çalışmada 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 Dr. Gökçe Sultan Uncu tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırmaya 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 yaklaşılacağına 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 olacağına 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 sorunumun 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, Dr. Gökçe Sultan Uncu'yu 05532364619 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.

- "Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda nörotrofik faktör serum düzeylerinin belirlenmesi" araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- "Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda nörotrofik faktör serum düzeylerinin belirlenmesi" araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- "Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda nörotrofik faktör serum düzeylerinin belirlenmesi" 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**

**Gerekiyorsa olur işleme 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...)**

**Ek-4: Etik Kurul Onayı**

T.C.  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 630  
Konu: Doç. Dr. Nusret SOYLU hk.

Tarih : 07.05.2019

Sayın Doç. Dr. Nusret SOYLU  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 22/04/2019 gün ve 81775 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Gökçe Sultan UNCU' nun yürüteceği 2019/585 dosya numaralı "Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda nörotrofik faktörler ve GFAP serum düzeylerinin belirlenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 26/04/2019 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Ad, Soyad** : Gökçe Sultan UNCU  
**Doğum yeri ve yılı** : Denizli – 1990  
**Görev yeri** : İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı  
**Dalı Görev Unvanı** : Araş. Gör. Dr.  
**İş adresi** : İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Esnaf Hastanesi Ek hizmet binası, Beyazıt, Fatih, İstanbul  
**E-mail** : drgokcetuzun@gmail.com  
**Tel no** : +90 553 2364619

### Eğitim

- 13.07.2016 – şimdi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- 2008-2015: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
- 2006-2008: Özel Denizlispor Fen Lisesi (Doğa Koleji, günümüzde)
- 2004-2006: Denizli Er-Bakır Fen Lisesi

### Kongreler ve Ulusal Toplantılar

- 22. Ergen Günleri “Ergenlerde Psikoterapi Yaklaşımları” (1-3 Aralık 2017, İstanbul)
- 22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu (11-14 Nisan 2018, Antalya)
- 28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi (9-12 Mayıs 2018, İstanbul)
- Prof. Dr. Selahattin Şenol 5. Bahar Okulu, (14-17 Mart 2019, Antalya)
- 29. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, (2-5 Mayıs 2019, İstanbul)
- 24. Ergen Günleri “Kendine Zarar Verme ve İntihar Davranışı” (21-23 Kasım 2019, Kayseri)

### Poster & Sözlü Sunumlar

- Nurgül Bakman, Gökçe Sultan Uncu, Murat Coşkun “Bir Ailenin 3 Çocuğunda Kas Hastalığına Eşlik Eden Otizm” (28. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi)
- Gökçe Sultan Uncu, Ali Karayağmurlu “Emergence of Tics during Escitalopram Treatment in an Adolescent Boy” (11. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi & 7. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu)

- Gökçe Sultan Uncu “Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Çocuklarda Nörotrofik Faktörler ve GFAP serum düzeylerinin belirlenmesi – Serum Neurotrophic Factors and Glial Acidic Protein (GFAP) Levels in Children with Specific Learning Disorder” (Türkçe & İngilizce sözel sunumlar) (Prof. Dr. Selahattin Şenol 5. Bahar Okulu)