

Dil Bozukluğu Tanılı Okul Öncesi Çocuklarda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Sinir Büyüme Faktörü ve Nörotrofin-3 Düzeyleri

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Glial-Derived Neurotrophic Factor, Nerve Growth Factor and Neurotrophin-3 Levels in Preschool Children with Language Disorder

Ayhan BİLGİÇ¹, Hurşit FERAH KAYA¹, İbrahim KILINÇ², Vesile Meltem ENERGIN³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Giderek artan miktarda çalışma nörotrofinlerin çok sayıda nörogelişimsel bozuklukta rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte, nörotrofinlerin dil bozukluğundaki (DB) rolü ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada, DB olan okul öncesi çocuklarda serum beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), glial hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin-3 (NTF3) düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Yaşları 18-60 ay aralığında olan toplam 43 DB olgusu ve 43 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çocukların gelişim düzeyleri Ankara Gelişim Tarama Envanteri, psikiyatrik belirti şiddetleri ise Çocuk Davranışı Kontrol Listesi 1,5-5 aracılığıyla belirlendi. Serum nörotrofin seviyeleri immunosorbent assay test kitleri kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: DB grubunda kontrol grubuna göre, serum GDNF ve NGF düzeyleri anlamlı olarak yüksek, serum BDNF ve NTF3 düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulundu. Bununla birlikte, lojistik regresyon analizi ile gelişim düzeyi ve eşlik eden psikiyatrik semptomlar gibi karıştırıcı değişkenler kontrol edildiğinde yalnızca BDNF ve NTF3 düzeyleri ile DB arasındaki negatif ilişkinin anlamlı olarak kaldığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışma düşük serum BDNF ve NTF3 seviyelerinin LD ile bağımsız bir ilişki gösterebileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Dil bozukluğu, okul öncesi çocuklar, beyin türevli nörotrofik faktör, glial hücre türevli nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, nörotrofin-3

ABSTRACT

Introduction: Accumulating studies demonstrate that neurotrophins may play a crucial role in a variety of neurodevelopmental disorders. However, little data are available regarding the potential role of neurotrophins in language disorder (LD). This study aimed to investigate serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), nerve growth factor (NGF) and neurotrophin-3 (NTF3) levels in preschool children with LD.

Methods: A total of 43 cases with LD and 43 healthy controls aged 18 to 60 months were enrolled in the study. The development levels and psychiatric symptoms of the children were determined by the Ankara Developmental Screening Inventory and Child Behavior Checklist 1.5-5, respectively. Serum neurotrophin levels were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Results: Serum GDNF and NGF levels were significantly higher, serum BDNF and NTF3 levels were significantly lower in the LD group than in the control group. However, with logistic regression analyses, only negative relationship of BDNF and NTF3 levels with the presence of LD remained significant after accounting for the confounders including development level and coexisting psychiatric symptoms.

Conclusions: These results suggest that low BDNF and NTF3 levels have independent negative relationships with LD, which could be contribute to etiopathogenesis of the disorder.

Keywords: Language disorder, preschool children, brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin-3

Cite this article as: Bilgiç A, Ferahkaya H, Kılınç İ, Energin VM. Dil Bozukluğu Tanılı Okul Öncesi Çocuklarda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Sinir Büyüme Faktörü ve Nörotrofin-3 Düzeyleri. Arch Neuropsychiatry 2021;58:128-132.

GİRİŞ

Dil bozukluğu (DB) entelektüel yetiyitimi, otizm spektrum bozukluğu (OSB) veya duyuşal-motor bozukluklar gibi açıklayıcı faktörler olmaksızın, kelimelerin, dil bilgisinin, anlam bilgisinin ve konuşmanın anlaşılması veya üretilmesindeki yetersizliklerden dolayı dil ediniminde ve kullanımında belirgin zorluklar olması ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Tüm çocukların yaklaşık %10'unu etkiler ve çocuğun günlük yaşamında sosyal ve akademik işlevselliğinde önemli bozulmalara neden olur (1).

DB, yaygın bir bozukluk olmasına rağmen, DB'nin etyopatogenezi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) veya OSB gibi diğer sık görülen nörogelişimsel durumlara kıyasla daha az araştırılmıştır.

DB'nin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak etiyolojiyi açıklamaya yönelik çalışmalar genetik ve nöral faktörler üzerine yoğunlaşmaktadır. Kesin bir neden-sonuç ilişkisi ortaya konulmasa da, *FOXP2* ve *CNTNAP2*

gibi genlerdeki polimorfizmlerin ve nadir gen kopya sayısı varyantlarının DB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (2-4). Nörogörüntüleme çalışmaları da DB patogenezi hakkında bazı kanıtlar sağlamıştır. Örneğin, DB olan hastalarda, sol supramarjinal girusta yapısal ve fonksiyonel anomaliler ve bilateral oksipital girus, sağ postsantral parietal girus ve sağ süperior oksipital gri cevher hacmindeki azalma gösterilmiştir (5). DB olan hastalarda beyaz cevher hacimlerinde ve dil fonksiyonları ile ilişkili beyaz cevher bağlantılarında farklılıklar olduğu bildirilmiştir (6). Bununla birlikte, DB'de nörotrofinler de dahil olmak üzere diğer nörobiyolojik parametrelerin rolü hakkındaki araştırmalar çok sınırlıdır (7).

Nörotrofinler, beyinde yaygın olarak eksprese edilen, polipeptit yapıda bir büyüme faktörü ailesidir. Nöral yolların farklılaşması, nöronların hayatta kalması, sinaptik bağlantıların oluşması ve beyin plastisitesinin düzenlenmesinde önemli roller oynarlar. Ayrıca dikkat ile ilişkili sistemler, öğrenme süreçleri, bilişsel işlevler ve bellek ile de ilişkilidirler (8). Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), glial hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin-3 (NTF3) gibi çeşitli nörotrofinlerin OSB, DEHB ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (9-19). Bu moleküller DB'nin etyopatogenezi için de aday moleküllerdir. Bildiğimiz kadarıyla, BDNF'nin DB'deki potansiyel rolü ile ilgili sadece bir çalışma bulunmakta olup, bu çalışmada BDNF geni ve DB arasındaki ilişki eğilimi olduğu bildirilmiştir (7). Bununla birlikte, DB ile diğer nörotrofinlerin ilişkisi incelenmemiştir.

Nörotrofinler, taşıma sistemleri aracılığı ile kan-beyin bariyerini geçebilirler ve kan seviyelerinin merkezi sinir sistemindeki seviyeleri yansıtmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, dolaşımdaki nörotrofin seviyeleri ve DB arasındaki ilişki hakkında bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu araştırma boşluğunu doldurmak için DB'de dolaşımda bulunan nörotrofinleri araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma DB olan okul öncesi çocuklarda serum BDNF, GDNF, NGF ve NTF3 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır. DB hem içe yönelim (örn. kaygı bozuklukları, depresyon) hem de dışa yönelim (örn. DEHB, davranış bozukluğu) bozuklukları ve düşük IQ ile yüksek komorbidite gösterir (20, 21), ve bu bozukluklarda nörotrofin düzeylerinde değişikliklerin olduğu rapor edilmiştir (12, 14-16, 18, 19, 22). Bu nedenle, bu çalışmada içe yönelim ve dışa yönelim belirtilerinin ve gelişim düzeyinin dolaşımda yer alan nörotrofinler ve DB arasındaki ilişki üzerindeki potansiyel etkisini de dikkate almıştır. Çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, DB olan çocukların serum nörotrofin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstereceği ve DB'nin serum nörotrofin seviyeleri ile olan ilişkisinin potansiyel karıştırıcı faktörlerden bağımsız olacağı varsayılmıştır.

YÖNTEM

Katılımcılar

Hasta grubu Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran olgular üzerinden oluşturuldu. DB tanısı olan çocuklar ve sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar anadil olarak sadece Türkçe konuşulan ailelerin çocuklarıydı ve normal sınırlar içinde ölçülmüş işitme duyusuna sahipti. Hasta grubundaki tüm çocuklar DSM-5 kriterleri ile tanımlanan DB klinik tanısına sahipti. Dışlama kriterleri arasında major bir fiziksel/nörolojik hastalık (örn. kardiyovasküler bozukluklar, epilepsi vb.), OSB, tik bozukluğu, entelektüel yetersizlik veya kafa travması öyküsü varlığı bulunmaktaydı. Psikotropik ilaç alma öyküsü olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu pediatri polikliniğine başvuran ve major bir fiziksel/nörolojik hastalıktan veya psikiyatrik bir bozukluktan etkilenmemiş gönüllülerden oluşuyordu. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çocuklarının çalışmaya katılmasını kabul eden ebeveynlere araştırma protokolünü özetleyen bir bilgi formu sağlandı; ebeveynlerden ayrıca yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Ölçekler

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE): Kültüre özgü özellikler dikkate alınarak 0-6 yaş arası Türk çocuklarının gelişim düzeylerini değerlendirmek için geliştirilmiştir (23). Çocuğun yaş grubuna göre bakımveren ve çocuk için toplam 154 sorudan oluşmaktadır. Sorular farklı gelişim alanlarını sorgular. Envanter dil-bilişsel puanı, ince motor beceri puanı, kaba motor beceri puanı ve sosyal beceri- özbakım puanı olmak üzere dört kategoriye ayrılmıştır. Bu dört puanın toplamı genel gelişim puanını vermektedir.

Çocuk Davranışı Kontrol Listesi 1.5-5 (ÇDKL / 1.5-5): Çocukların davranışsal ve duygusal problemleri, ebeveynlerin skorladıkları ÇDKL / 1.5-5'e göre değerlendirilmiştir. Bu ölçek, üç yanıt seçeneğine sahip 99 soru içermektedir. Ölçekte çocukların davranışları, duygusal tepkisellik, anksiyete/depresyon, saldırgan davranış, dikkat sorunları, somatik sorunlar, içe kapanıklık ve uyku sorunları dahil olmak üzere 7 kategoriye ayrılabilir. Bir başka kategorik yaklaşım da davranışları içe yönelim ve dışa yönelim problemleri olarak iki geniş problem grubuna bölmektir. Ölçekte daha yüksek bir puan daha yüksek belirti düzeyini ifade eder. ÇDKL/1.5-5'in Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (24).

Tanı ve Semptom Değerlendirmesi

DB tanısı, anamnez, tek yönlü aynalı oda gözlemi ve ebeveyn-çocuk etkileşiminin video kaydı ile toplanan bilgiler değerlendirilerek DSM-5 kriterlerine göre konuldu. Nörogelişimsel bozukluklar konusunda geniş deneyime sahip olan birinci yazar (A.B.) tüm verileri gözden geçirdi ve DB tanısını doğruladı. AGTE alanında özel eğitim almış ve deneyime sahip uzman psikologlar tarafından uygulandı. AGTE toplam puanı/normatif veri puanı 0,70'in altında olan hastalar entelektüel yetersizliği dışlamak için çalışma dışında bırakıldı. Çocukların içe yönelim ve dışa yönelim belirtilerini ele almak için ebeveynler ÇDKL/1.5-5 ölçeğini doldurdular.

Kan Örnekleri

Hastaların ve kontrol grubunun venöz kan örnekleri antekubital venden alındı. Kan örnekleri santrifüj edildi ve serum analiz edilene kadar -80°C'de dondurularak saklandı. Serum BDNF, GDNF, NGF ve NTF3 seviyeleri, üreticilerin protokollerini takiben ticari Eliza kitleri kullanılarak ölçüldü (MyBioSource, CA, ABD). Hasta ve kontrol örnekleri aynı plakalarda birlikte çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 istatistik yazılımı ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). Kategorik değişkenlerdeki gruplar arasındaki farklılıkları analiz etmek için ki-kare testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi hastalarda ve kontrollerde sürekli değişkenlerin normal olarak dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için kullanıldı. Gruplar arasındaki psikiyatrik test skorlarının farklılıklarını analiz etmek için dağılımın normalliği kabul edilebilir olduğunda, Student t-testi, diğer durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. DB ve nörotrofin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelerken karıştırıcı değişkenleri kontrol etmek için lojistik regresyon analizleri yapıldı. Regresyon modeli bağımsız değişken olarak tüm nörotrofinleri ve hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren bazı klinik değişkenleri (örneğin, AGTE tarafından belirlenen gelişim düzeyi, içe yönelim ve dışa yönelim belirtileri gibi) içeriyordu. $p < 0,05$ olan bir değer anlamlı olarak kabul edildi.

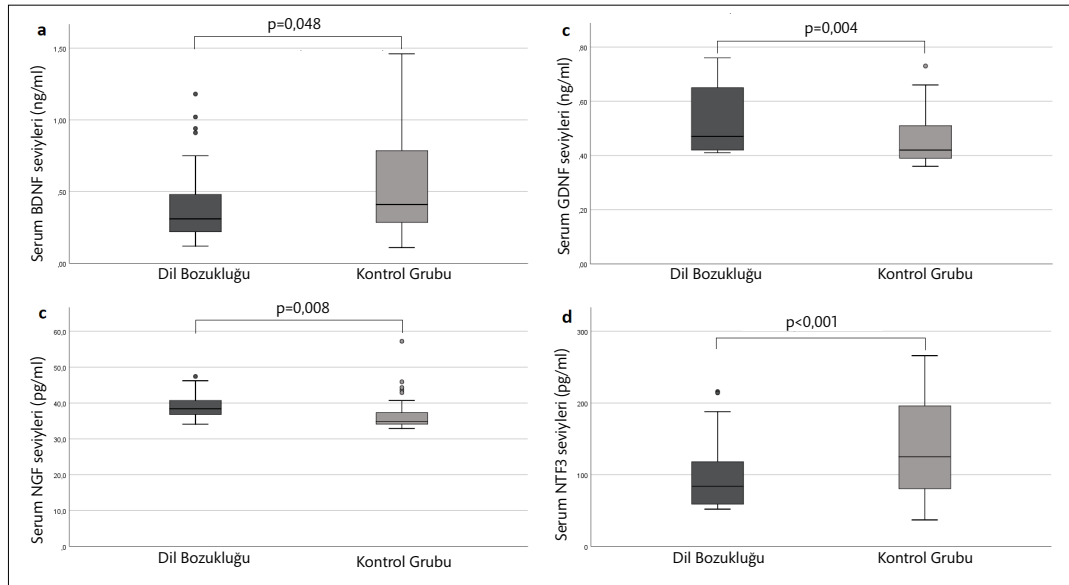
BULGULAR

Toplam 59 DB olan çocuğa ulaşıldı, ancak 5'i çalışmaya katılmayı reddetti ve 11'i dışlama ölçütlerine göre çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubunda 52 çocuğa ulaşıldı, 4'ü katılmayı reddetti ve 5'i çalışma dışında bırakıldı. Nihai çalışma popülasyonu 43 DB hastası ve 43 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. DB ve kontrol grubundaki çocukların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı. DB grubunda, dört kategoride ve toplam punda

Tablo 1. Dil bozukluğu olan çocukların ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Dil bozukluğu grubu (n = 43)	Kontrol grubu (n = 43)	t/z/x ²	P
Yaş, yıl olarak	38,3 ± 12,8	35,6 ± 8,6	0,938 ^b	0,348
Cinsiyet, erkek/kız	27/16	27/16	0 ^c	1
AGTE				
Toplam puan/ normatif veri (%)	0,89 ± 0,12	1,08 ± 0,16	6,158 ^a	<0,001
Dil-bilişsel puanı/ normatif veri (%)	0,67 ± 0,10	1,09 ± 0,14	15,744 ^a	<0,001
İnce motor puanı/normatif veri (%)	0,91 ± 0,18	1,01 ± 0,19	2,354 ^b	0,019
Kaba motor puanı/normatif veri (%)	1,01 ± 0,20	1,15 ± 0,27	2,649 ^a	0,010
Sosyal-özbakım puanı/ normatif veri (%)	0,97 ± 0,22	1,07 ± 0,21	2,031 ^a	0,045
ÇDKL/1.5-5				
Duygusal Tepkisellik	3,00 ± 2,92	2,72 ± 2,48	0,004 ^b	0,996
Anksiyete/Depresyon	4,49 ± 3,23	2,09 ± 1,77	3,879 ^b	<0,001
Somatik sorunlar	2,47 ± 2,56	1,70 ± 1,98	1,359 ^b	0,174
İçe kapanıklık	3,26 ± 3,32	1,65 ± 1,63	1,939 ^b	0,053
Uyku sorunları	3,30 ± 2,58	1,37 ± 1,73	3,934 ^b	<0,001
Dikkat sorunları	3,37 ± 2,00	1,14 ± 1,41	5,171 ^b	<0,001
Saldırgan davranış	12,44 ± 6,75	5,86 ± 4,22	5,232 ^b	<0,001
İçe yönelim	13,21 ± 10,41	8,16 ± 6,92	2,232 ^b	0,026
Dışa yönelim	15,81 ± 8,31	7,00 ± 5,00	5,463 ^b	<0,001

AGTE, Ankara Gelişim Tarama Envanteri; ÇDKL/1,5-5, Çocuk Davranış Kontrol Listesi 1,5-5

^aStudent T testi, ^bMann-Whitney U testi, ^cKi kare testi**Şekil 1. a-d.** Dil bozukluğu olan çocukların ve sağlıklı kontrollerin serum (a) BDNF, (b) GDNF, (c) NGF ve (d) NTF3 dağılımları**Tablo 2.** Dil bozukluğu olan çocuklar ve sağlıklı kontrollerin serum nörotrofin düzeyleri

	Dil bozukluğu (n = 43)	Kontrol (n = 43)	z	p	r (etki büyüklüğü)
BDNF (ng/ml)	0,38 ± 0,25	0,54 ± 0,39	-1,979 ^b	0,048	0,21
GDNF (ng/ml)	0,53 ± 0,13	0,46 ± 0,10	2,844 ^b	0,004	0,31
NGF (pg/ml)	39,1 ± 3,3	36,8 ± 4,51	2,648 ^b	0,008	0,29
NTF3 (pg/ml)	98,4 ± 46,7	135,7 ± 66,7	-4,084 ^b	<0,001	0,44

BDNF, beyin-türevli nörotrofik faktör; GDNF, glial hücre türevi nörotrofik faktör; NGF, sinir büyüme faktörü; NTF3, nörotrofin-3. İki grup arasında karşılaştırma yapmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.

AGTE puanı/normatif veri puanları kontrol grubuna göre daha düşüktü. ÇDKL/1,5-5'e göre çocukların anksiyete/depresyon, uyku sorunları, dikkat sorunları, saldırgan davranış, içe yönelim ve dışa yönelim puanları DB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 1).

DB grubunda kontrol grubuna göre, serum GDNF ($z=-2,844$, $p=0,004$) ve NGF ($z=-4,084$, $p<0,001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek, serum BDNF ($z=-1,979$, $p=0,048$) ve NTF3 ($z=-2,648$, $p=0,008$) düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (Şekil 1 ve Tablo 2). AGTE ile tanımlanan gelişimsel seviyenin şiddeti, ve içselleştirme ve dışsallaştırma problemleri gibi karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için, DB varlığına dair öngörücü faktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak test edildi. Analizler, serum BDNF ($\beta=-5,085$, $p=0,012$) ve NTF3 ($\beta=-0,020$, $p=0,044$) düzeylerinin DB varlığı için negatif prediktif bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (Cox & Snell $R^2=0,604$). Buna karşın, GDNF ($\beta=4,268$, $p=0,332$) ve NGF'nin ($\beta=0,165$, $p=0,131$) DB ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı.

DB olan çocuklarda serum nörotrofin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Nörotrofin düzeylerinin hiçbir DB grubunda yaş ile ilişkili değildi ($p>0,05$). İki cinsiyet arasında serum nörotrofin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). DB grubunda serum nörotrofin düzeyleri arasındaki korelasyonlar da değerlendirildi. GDNF ve NGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,370$, $p=0,015$). Diğer nörotrofinler arasında ise anlamlı bir ilişki yoktu.

TARTIŞMA

Bizim bilgilerimize göre, bu çalışma serum nörotrofin düzeylerinin DB ile ilişkili olup olmadığını inceleyen ilk çalışmadır. Sonuçlar, DB olan okul öncesi çocukların sağlıklı kontrollere göre serum GDNF ve NGF düzeylerinin daha yüksek, BDNF ve NTF3 düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki nörotrofin seviyeleri komorbid psikiyatrik sorunların varlığından etkilenebileceğinden ve nörotrofin düzeyleri birbiri ile ilişki gösterebileceğinden, nörotrofinlerin DB ile ilişkisi bu değişkenlerden bağımsız olarak da değerlendirilmiştir. Analizler serum BDNF ve NTF3 düzeylerinin DB ile diğer değişkenlerden bağımsız olarak negatif ilişki gösterdiğine işaret ederken, GDNF ve NGF'nin DB ile olan ilişkilerinin anlamlı kalmadığını göstermiştir. Sonuçlarımıza dayanarak, BDNF ve NTF3'ün DB etyopatogenezinde rol oynayabileceği öne sürülebilir.

Önceki çalışmalar, OSB, DEHB ve OKB gibi çeşitli nörogelişimsel bozukluklarda dolaşımdaki BDNF düzeylerini incelemiştir (9-12, 17-19). Veriler tam bir tutarlılık göstermese de (9-12, 17, 25) çalışmalar genel olarak bu bozukluklarda BDNF düzeylerinde kontrol gruplarına göre farklılık olduğunu göstermiştir (9, 11, 12, 18, 19). Genetik çalışmalar da BDNF'nin nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (26, 27). Ayrıca, hayvan çalışmaları, BDNF geni tahrip edilmiş farelerde öğrenme güçlükleri, bellek bozuklukları, saldırganlık ve beslenme bozuklukları gibi nörogelişimsel bozuklukların bazı ortak özelliklerinin ortaya çıktığını göstererek nörogelişimsel bozukluklardaki BDNF hipotezini desteklemiştir (28). Öncül hipotezimiz ile uyumlu olarak, bulgularımız DB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum BDNF düzeyleri olduğunu gösterdi. Ayrıca, karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde de serum BDNF düzeyleri ile DB arasındaki ilişki devam ediyordu. Literatürde BDNF ve DB arasında doğrudan bir ilişki bildirilmiş olmasa da, 4 Kanada'lı aileden alınan örnekler ile yapılan bir genetik çalışma, BDNF genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile DB riskindeki artış ile ilişkili olan okuma bozuklukları arasında bir bağlantı bulmuştur (7). Ayrıca, dil işleminin önemli bir bileşeni olan sözel kısa süreli belleğin BDNF ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8, 29). BDNF'nin, embriyonik nöral kök/progenitör hücrelerin farklılaşması ve çoğalması üzerindeki olumlu etkileri iyi bilinmektedir ve işlevlerindeki bozukluklar gelişmekte olan beyindeki nöral yolların farklılaşmasını etkileyerek DB patogenezine katkıda bulunuyor olabilir.

Genetik çalışmalar, kan örneklemleri ile yapılan çalışmalar ve postmortem çalışmalarda elde edilen çeşitli kanıtlar, NTF3'ün nörogelişimsel bozuklukların etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, Segura ve ark. OSB olan hastaların kanlarında düşük NTF3 mRNA ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir (30). Cho ve ark. NTF3 genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile DEHB olan bireylerdeki seçici dikkat eksikliği arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (31). Çelişkili bulgular olsa da (25), birçok çalışma OSB ve DEHB olan hastaların dolaşımdaki NTF3 düzeylerinde değişiklikler saptamıştır (9, 31, 32). Bir postmortem çalışma OSB olan hastalarda serebellar hemisferde NTF3 düzeylerinde bir artış olduğunu göstermiştir (33). Bulgularımız DB olan çocuklarda serum NTF3 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir. Ayrıca, azalmış serum NTF3 seviyeleri ve DB arasındaki ilişki, potansiyel karıştırıcıları hesaba kattıktan sonra da anlamlı kalmıştır. Bu bulgular, DB'de NTF3'ün üretiminin ve/veya salgılanmasının azaldığını düşündürmektedir. NTF3 beyinde yaygın olarak eksprese edilir ve akson gelişimi, sinaps gelişimi, nöronların hayatta kalması, plastisite ve sinir sistemindeki oksidatif stresin düzenlenmesi için önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu nedenle, düşük NTF3 seviyelerinin, nörogezi etkileyerek veya oksidatif stresi şiddetlendirerek DB gelişimine katkıda bulunması muhtemeldir.

GDNF ve NGF ile potansiyel ilişkileri açısından en çok araştırılan nörogelişimsel bozukluk DEHB'dir (14-16, 32). Çalışmalar tutarlı bir şekilde, DEHB olgularında kontrollere kıyasla daha yüksek GDNF seviyeleri olduğunu bildirmiştir (14, 15). Bununla birlikte, dolaşımdaki NGF ve DEHB arasındaki ilişki hakkındaki veriler tutarlı değildir. Güney ve ark. DEHB olan çocukların serum NGF düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (16). Ancak, daha önceki bir çalışmamızda serum NGF düzeyleri ve DEHB arasında bir ilişki bulunamamıştır (32). Bu nörotrofinler ile OSB ve OKB gibi diğer nörogelişimsel bozukluklar arasında olası bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (13). Çalışmamız, DB olan çocukların GDNF ve NGF düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterse de, bu ilişkiler karıştırıcı faktörleri hesapladıktan sonra anlamsız hale gelmiştir. Bu nedenle, DB olan çocuklarda serum GDNF ve NGF düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen, bu çalışma bu nörotrofinler ve DB arasında doğrudan bir ilişki açısından kanıt sağlamamıştır.

Eşlik eden içe yönelim ve dışa yönelim semptomlarının ve gelişim seviyelerinin kontrol edilmesi bu çalışmanın güçlü noktasıdır. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır. Biz katılımcıların alıcı ve ifade edici dil seviyelerini ölçmediğimiz için, bu parametreler ile nörotrofinlerin korelasyonunu değerlendiremedik. Bir diğer kısıtlılık ise kan örneklerinin alındığı belirli bir zaman aralığının olmamasıdır. Ayrıca, günümüzde nörotrofinleri ölçmek için en güvenilir ve doğru yöntemin ne olduğu çok iyi bilinmese de, çocukların kan örneklerinden bu maddelerin sadece serum düzeylerinin ölçülmüş olması da bir kısıtlılık olarak ele alınabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada okul öncesi çocuklarda serum BDNF ve NTF3 düzeyleri ile DB varlığı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular BDNF ve NTF3'ün DB patofizyolojisinde önemli roller oynayabileceğini göstermektedir. Bulgularımızı desteklemek için, çalışmamızın kısıtlılıklarını ele alan daha geniş bir grupta yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bu araştırmaya katılan hastalara teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma protokolü ebeveynler tarafından incelenmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- AB, İK; Tasarım- AB, İK, VME, HF; Denetleme- AB; Kaynaklar- AB; Malzemeler- İK, VME, HF; Veri Toplama ve/veya İşleme- İK, HF; Analiz ve/veya Yorumlama- İK, AB; Literatür Tarama- HF, AB; Yazıyı Yazan- AB, İK; Eleştirel İnceleme- VME, HF.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (Proje No: 119S839) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- McLeod S, McKinnon DH. Prevalence of communication disorders compared with other learning needs in 14, 500 primary and secondary school students. *Int J Lang Commun Disord* 2007;42 Suppl 1:37-59. [CrossRef]
- Morgan A, Fisher SE, Scheffer I, Hildebrand M. FOXP2-related speech and language disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A. *GeneReviews* ((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Centanni TM, Sanmann JN, Green JR, Iuzzini-Seigel J, Bartlett C, Sanger WG, Hogan TP. The role of candidate-gene CNTNAP2 in childhood apraxia of speech and specific language impairment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168:536-543. [CrossRef]
- Kalnak N, Stamouli S, Peyrard-Janvid M, Rabkina I, Becker M, Klingberg T, Kere J, Forssberg H, Tammimies K. Enrichment of rare copy number variation in children with developmental language disorder. *Clin Genet* 2018;94:313-320. [CrossRef]
- Liegeois F, Mayes A, Morgan A. Neural correlates of developmental speech and language disorders: evidence from neuroimaging. *Curr Dev Disord Rep* 2014;1:215-227. [CrossRef]
- Lee MH, O'Hara NB, Behen ME, Jeong JW. Altered efficiency of white matter connections for language function in children with language disorder. *Brain Lang* 2020;203:104743. [CrossRef]
- Simmons TR, Flax JF, Azaro MA, Hayter JE, Justice LM, Petrill SA, Bassett AS, Tallal P, Brzustowicz LM, Bartlett CW. Increasing genotype-phenotype model determinism: application to bivariate reading/language traits and epistatic interactions in language-impaired families. *Hum Hered* 2010;70:232-244. [CrossRef]
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269. [CrossRef]
- Armeanu R, Mokkonen M, Crespi B. Meta-analysis of BDNF levels in autism. *Cell Mol Neurobiol* 2017;37:949-54. [CrossRef]
- Sargin E, Pekcanlar Akay A, Resmi H, Alsen Cengizhan S, Özek Erkuran H, Ellidokuz H, Miral S, Orçin E. Evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: preliminary data. *Noro Psikiyatr Ars* 2012;49:96-101. [CrossRef]
- Saghazadeh A, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor levels in autism: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2017;47:1018-1029. [CrossRef]
- 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* 2018;227:298-304. [CrossRef]
- Dincel N, Unalp A, Kutlu A, Ozturk A, Uran N, Ulusoy S. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population: a preliminary study. *Indian J Med Res* 2013;138:900-903. <https://www.ijmr.org.in/text.asp?2013/138/6/900/126837>
- Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, Kim YK. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2015;69:546-551. [CrossRef]
- Yurteri N, Sahin IE, Tufan AE. Altered serum levels of vascular endothelial growth factor and glial-derived neurotrophic factor but not fibroblast growth factor-2 in treatment-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2019;73:302-307. [CrossRef]
- Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Senses Dinc G, Oztürk O, Eker S, Kizilgun M. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett* 2014;560:107-111. [CrossRef]
- Sengupta A, Das U, Manna K, Biswas S, Datta S, Khan A, Bhattacharya T, Saha S, Mitra T, Mukherjee S, Sadhu AK, Paul S, Ghosh S, Sharma RD, Dey S. An association study of severity of intellectual disability with peripheral biomarkers of disabled children in a rehabilitation home, Kolkata, India. *Sci Rep* 2019;9:13652. [CrossRef]
- Yeom CW, Park YJ, Choi SW, Bhang SY. Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016;10:10. [CrossRef]
- Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N, Narita M. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev* 2004;26:292-295. [CrossRef]
- Diepeveen FB, van Dommelen P, Oudesluis-Murphy AM, Verkerk PH. Children with specific language impairment are more likely to reach motor milestones late. *Child Care Health Dev* 2018;44:857-862. [CrossRef]
- Korrel H, Mueller KL, Silk T, Anderson V, Sciberras E. Research review: language problems in children with attention-deficit hyperactivity disorder - a systematic meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:640-654. [CrossRef]
- Sun J, Kong L, Wu F, Wei Y, Zhu Y, Yin Z, Deng X, Jiang X, Tang Y, Wang F. Decreased plasma glial cell line-derived neurotrophic factor level in major depressive disorder is associated with age and clinical severity. *J Affect Disord* 2019;245:602-607. [CrossRef]
- Savasir I, Sezgin N, Erol N. *Ankara Gelişim Tarama El Kitabı* (in Turkish), 1st ed. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 1994.
- Yurduşen S. The Effects of mothers' parental attitudes on their preschool children's internalizing and externalizing behavior problems: the mediator role of mothers' psychological adjustment. [Master Thesis]. Ankara: Middle East Technical University; 2004. <http://citeseeerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=0F380350ADC32AB0D0A385BAA774B3EC?doi=10.1.1.632.5588&rep=rep1&type=pdf>
- Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:380-384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275256/>
- Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 2016;21:1643. [CrossRef]
- Ka M, Kim WY. ANKRD11 associated with intellectual disability and autism regulates dendrite differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway. *Neurobiol Dis* 2018;111:138-152. [CrossRef]
- Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748-1757. [CrossRef]
- Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003;23:6690-6694. [CrossRef]
- Segura M, Pedreno C, Obiols J, Taurines R, Pamias M, Grunblatt E, Gella A. Neurotrophin blood-based gene expression and social cognition analysis in patients with autism spectrum disorder. *Neurogenetics* 2015;16:123-131. [CrossRef]
- Cho SC, Kim HW, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Cho DY, Chung S, Jung SW, Yoo HJ, Chung IW, Chung US, Son JW. Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1065-1069. [CrossRef]
- Bilgiç A, Tokar A, Işık Ü, Kılınç İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:355-363. [CrossRef]
- Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *Cerebellum* 2011;10:43-48. [CrossRef]