

# Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyi



Gülser ŞENSES DİNÇ<sup>1</sup>, Esra ÇÖP<sup>2</sup>, Zeynep GÖKER<sup>3</sup>, Aylin ŞAHİN<sup>4</sup>, Seda BEĞLİ<sup>5</sup>,  
Özlem HEKİM<sup>6</sup>, Filiz Meryem ALTAY<sup>7</sup>, Atilla ÇİFCİ<sup>8</sup>, Özden ÜNERİ<sup>9</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level in Children with Specific Learning Disabilities

**Amaç:** Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), çocukluk çağında sık görülen ve çeşitli alanlarda işlev kaybı yaratan nörogelişimsel bir bozukluktur. ÖÖB etiolojisinin çok faktörlü olduğu bilinmekle birlikte bu konudaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada, ÖÖB tanılı çocuklarda ÖÖB patofizyolojisinde sorumlu olabileceği düşünülen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) serum düzeyinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Objective:** Specific learning disorder (SLD) is a neurodevelopmental disorder frequently seen in childhood with deficits in many areas of functioning. Although the etiology of SLD is known to be multifactorial, research findings are limited. In this study, we aimed to compare the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with SLD to healthy children to find out whether BDNF has a role in the pathophysiology of SLD.

**Yöntem:** 7-12 yaş aralığındaki 30 ÖÖB tanılı çocuk ile 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Çocuklara, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli, Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-gözden geçirilmiş formu (WISC-R), Öğretmen Bilgi Formu ve Özgül Öğrenme Güçlüğü Bataryası uygulandı.

**Method:** The study included 30 children between the ages of 7-12, diagnosed with SLD and 30 age and gender matched healthy controls. The groups were tested on the Affective Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-age Children-Now and Lifetime Form (K-SADS-PL), the Wechsler Intelligence Scale for Children-revised form (WISC-R), the Teacher Information Form (TIF) and the Specific Learning Difficulty Battery (SLDB).

**Bulgular:** ÖÖB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin serum BKNF düzeyleri arasında fark bulunmadı. ÖÖB grubunda BKNF düzeyi ile WISC-R puanları ve okuma hızı arasında korelasyon saptanmadı.

**Results:** No difference the serum BDNF levels in children with SLD and the healthy controls. BDNF levels did not correlate with the WISC-R scores and reading rate in the SLD group.

**Sonuç:** ÖÖB ile serum BKNF düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız, bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olarak ön veriler sağlamıştır. Homojen fenotip içeren geniş örneklemli ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim bulunmaktadır.

**Conclusion:** An association was not determined between SLD and and serum BDNF levels. Our study was the first to investigate this relationship and provided preliminary data on this topic. There is a need for further studies with large patient groups of phenotypic homogeneity.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, öğrenme, çocuk

**Keywords:** Brain-derived neurotrophic factor, learning, child

**Geliş Tarihi:** 08.11.2019, **Kabul Tarihi:** 08.01.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 26.02.2020

<sup>1</sup>Uzm., <sup>2,3</sup>Doç., <sup>4</sup>Psik., <sup>5</sup>Psik., T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, <sup>6</sup>Uzm., T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, <sup>7</sup>Uzm., T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, <sup>8</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Yıldırım Beyazıt Üniv., Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>9</sup>Prof., Yıldırım Beyazıt Üniv. Tıp Fak., Çocuk Psikiyatrisi AD., Ankara.

**GSD:** <https://orcid.org/0000-0001-5556-3175>, **EÇ:** <https://orcid.org/0000-0001-8451-0099>, **ZG:** <https://orcid.org/0000-0002-6489-3800>, **AŞ:** <https://orcid.org/0000-0003-3799-9316>, **SB:** <https://orcid.org/0000-0003-0739-237X>, **ÖH:** <https://orcid.org/0000-0002-7446-7805>, **FMA:** <https://orcid.org/0000-0003-1534-7069>, **AÇ:** <https://orcid.org/0000-0003-1624-9479>, **ÖÜ:** <https://orcid.org/0000-0002-7869-5338>

**Dr. Gülser Şenses Dinç, e-posta:** [gulserdinc@yahoo.com](mailto:gulserdinc@yahoo.com)

## GİRİŞ

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BKNF), sinaptik plastisite, sinaps bağlantılarının oluşumu ve nöronal yaşamın devamı gibi pek çok alanda rol alan bir nörotrofik faktördür (Yeom ve ark. 2016). Aynı zamanda beyin gelişimi sırasında embriyonik nöral kök hücrenin farklılaşması, aksonal büyüme ve yönlendirme, sinaps oluşumu ve maturasyonu gibi nöral devre gelişiminin düzenlenmesinde görev almaktadır (Yeom ve ark. 2016).

BKNF, öğrenme, bellek, dikkat ve bilişsel işlevlerde önemli rol almaktadır (Yeom ve ark. 2016, Yamada ve ark. 2002). BKNF'nin öğrenme ve bellek üzerine etkisine inceleyen hayvan çalışmaları mevcuttur. Sıçanlarda bilişsel değerlendirme için uygulanan test performansları ile BKNF düzeyleri ilişkili bulunmuştur (Cirulli ve ark. 2004, Mu ve ark. 1999). Cirulli ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında tek seferlik intrahipokampal BKNF uygulanması sonucunda sıçanların test sırasındaki bilişsel performansları daha iyi olurken, Mu ve arkadaşlarının (1999) çalışmasında ise lateral ventriküle BKNF antikorunun uygulanması ile bilişsel performansları kötüleşmiştir. Ancak başka bir çalışmada  $\alpha$ CaMKII promotör bölgesindeki değişiklik sonucu elde edilen transgenik farelerde, BKNF'nin ön beyinde (sriatum, hipokampus, frontal korteks, parietal ve oksipital korteks) kronik olarak aşırı salgılanması sağlanmış ve bu durumun da öğrenme sorunlarına ve kısa süreli bellekte bozulmaya yol açtığı saptanmıştır (Cunha ve ark. 2009). Tüm santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunmakla birlikte en yüksek BKNF düzeyleri amigdala, hipokampus ve frontal kortektedir (Cunha ve ark. 2010). BKNF infüzyonu ya da endojen artışı hipokampus aracılığıyla uzun dönem bellek oluşumunu etkiler (Cunha ve ark. 2010). Ayrıca BKNF, prefrontal kortekste de işlem belleği üzerinde önemli role sahiptir (Galloway ve ark. 2008).

BKNF ile ilgili insan çalışmaları daha çok nörobilişsel işlevleri etkileyen nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda yapılmıştır. Şimdiye kadar erişkinlerde periferik BKNF gen ekspresyonu ve protein düzeyleri şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu ve Alzheimer hastalığında, bu hastalıkların ortak etiyopatogenetik mekanizmaları nedeniyle araştırılmıştır (Cattaneo 2016). Benzer şekilde çocukluk döneminde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm, entelektüel yetersizlik (EY) gibi nörogelişimsel bozukluklarda BKNF'yi inceleyen çalışmalar vardır. BKNF'nin farklı psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Ancak psikopatolojilerde yapılan periferik ölçümlerde BKNF düzeyleri ile ilgili sonuçlar tutarsızdır. Bazılarında artmış BKNF bazılarında ise azalmış BKNF düzeyi ile psikopatoloji arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2016, Zheng ve ark. 2016, Sargın ve ark. 2012, Bilgiç ve ark. 2017, Nelson ve ark. 2001, Miyazaki ve ark. 2004). Çalışma sonuçlarındaki tutarsızlıkların çalışmalardaki heterojeniteyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Çalışmalarda genel olarak örneklemin küçük olduğu,

bazı çalışmalarda serum bazılarında plazma kullanıldığı, ayrıca BKNF düzeyini etkileyebilecek değişkenlerin (sosyodemografik değişkenler, kronik hastalık varlığı, psikiyatrik eş tanı varlığı, sigara ve alkol kullanımı, egzersiz, kan alınması öncesinde besin alımı, kan örneğinin depolanması gibi) kontrol edilmediği belirtilmektedir (Cattaneo ve ark. 2016)

Periferik BKNF ölçümü yanında BKNF geninde Val66Met polimorfizmi de nöropsikiyatrik hastalıklarda araştırılmıştır. Bu polimorfizmde beyinde moleküler, hücrenel ve yapısal değişiklikler sonucunda sosyal ve bilişsel işlev bozukluğu ortaya çıkmaktadır (Dincheva ve ark. 2012, Lamb ve ark. 2015). Val66Met polimorfizmi ile BKNF'nin dendritlere taşınmasında bozulma, hipokampal nöronlarda BKNF salgılanmasında azalma, hipokampüste dendritik dallanmada azalma, infralimbik medial prefrontal korteks, hipokampus ve santral amigdala gibi beyin bölgelerinde sinaptik plastisitede bozulma bildirilmiştir (Baj ve ark. 2013, Jing ve ark. 2017, Tsai 2018). Nöropsikiyatrik hastalıklarda BKNF genindeki Val66Met polimorfizmine ilişkin bulgular da tutarsızdır. Bu durumun bu çalışmalarda etkili olabilecek yaş, cinsiyet, etnisite, çevresel faktörler, gen-gen etkileşimi gibi çok sayıda faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir (Tsai 2018).

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), dinleme, konuşma, okuma, yazma, akıl yürütme, matematik gibi yeteneklerin bir ya da daha fazlasının kazanılmasında ve kullanılmasında güçlüklerle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (Karaman 2012). Okul çağındaki çocuklarda ÖÖB'nin yaygınlığı % 5-15 aralığında, erkek/kız oranı ise 2-3/1 civarındadır (APA 2013).

ÖÖB, çeşitli genetik, epigenetik ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan biyolojik temelli bir bozukluktur. Aile ve ikiz çalışmaları ÖÖB'nin gelişiminde genetik bileşenin güçlü olduğunu (kalıtılabilirlik oranı 0,6'dan büyük) göstermiş olsa da genetik geçiş için belli bir yapı belirlenmemiştir (APA 2013). Ancak bazı genom çalışmalarında aksonal büyüme ve bağlantı, sinir hücrelerinin göç işlevlerini düzenleyen genlerle (KIAA0319, DYX1C1, DCD2, ROBO1) ilgili bulgular da saptanmıştır (Guidi ve ark. 2018). ÖÖB olgularında beyindeki yapısal farklılıkları belirlemeye yönelik otopsi çalışmalarında, embriyonel dönemde nöronal migrasyon anomalisi olduğuna dair bulgular görülmüştür (Guidi ve ark. 2018). Beyin görüntüleme çalışmalarındaki bulgular ise okuma bozukluğunun fuziform girus, temporoparietal korteks ve inferior frontal korteks, matematik bozukluğunun ise sağ intraparietal sulkus ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ashkenazi ve ark. 2013). ÖÖB tanılı çocuklarda, işlem belleği (working memory) gibi santral yürütücü işlevlerde, görsel uzamsal alanda, kısa süreli bellekte, fonolojik farkındalık, isimlendirme hızı gibi sözel becerilerde güçlükler çalışmaların ortak bulgularıdır (Taur ve ark. 2014, Faedda ve ark. 2019, Moura ve ark. 2017, Kohli ve ark. 2005).

Çocukluk çağındaki diğer nörogelişimsel bozukluklarda BKNF düzeyleri incelenmiş olmasına rağmen dikkat, bellek

ve diğer nörobilişsel işlevlerde bozulma ile giden ÖÖB ile BKNF ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada tıbbi ve eşlik eden psikiyatrik bozukluğu olmayan ÖÖB tanılı çocuklarda serum BKNF düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. BKNF'nin ÖÖB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre farklı olabileceği varsayılmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Ocak 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği'nde klinik görüşme, aile görüşmesi, yaş ve sınıf düzeyine uygun okuma, yazma, matematik becerilerini değerlendirmeyi de içeren psikiyatrik muayene ve öğretmen bilgi formu değerlendirmesi sonucunda ÖÖB tanısı konan 7-12 yaş aralığındaki 450 çocuk araştırma evrenini oluşturmuş ve araştırma ekibine yönlendirilmiştir. Araştırma ekibindeki çocuk ve ergen psikiyatristleri, yönlendirilen hastaları ÖÖB ve eşlik eden psikopatoloji açısından ayrıntılı öykü, klinik görüşme, psikiyatrik muayene ve öğretmen bilgi formu ile yeniden değerlendirilmiştir. ÖÖB grubunda eşlik eden herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunması, kronik nörolojik ve tıbbi hastalık, geçirilmiş kafa travması öyküsü ve zekâ geriliğinin bulunması (WISC-R sözel, performans ve/veya toplam puanın 80'in altında olması) dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir. BKNF'nin farklı psikiyatrik hastalıklarda da rolü olabileceği düşünüldüğünden eşlik eden psikiyatrik hastalıklar dışlanmıştır. Araştırma ekibi tarafından zekâ düzeyi değerlendirmesi için Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-gözden geçirilmiş formu (Savaşır ve Şahin 1995), akademik becerilerin incelenmesi için Özgül Öğrenme Bozukluğu Genişletilmiş Nöropsikometri Bataryası (Karakas ve ark. 2017) ve Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (Gökler ve ark. 2004) uygulanan ve ÖÖB tanısı doğrulanmış hastalar arasından işleme ve dışlama ölçütlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden ilk 30 çocuk araştırma grubunu oluşturmuştur. ÖÖB tanısı DSM-5 ölçütlerine göre konulmuştur. Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği'nden yönlendirilen yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı çocuk da aynı değerlendirme sürecinden sonra kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu için psikiyatrik hastalık, kronik nörolojik ve tıbbi hastalık, geçirilmiş kafa travması öyküsü ve zekâ geriliğinin bulunması (WISC-R sözel, performans ve/veya toplam puanın 80'in altında olması) dışlama ölçütleridir. Tüm katılımcılar için araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu doldurulmuştur.

Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra tüm katılımcılardan yazılı onam formu alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (2018-156 sayılı) alınmıştır.

### Biyokimyasal Analiz

Serum BKNF ölçümü için hasta ve kontrol gruplarından sabah 08:00-09:00 saatleri arasında aç iken biyokimya tüplerine alınan 5 cc venöz kan örnekleri, pıhtılaşmaları için 120 dk bekletilmiş, pıhtılaşma gerçekleşikten sonra numuneler 3000 rpm'de 20 dk santrifüj edildikten sonra -80°C'de çalışılacağı zamanına kadar saklanmıştır. Serum BKNF düzeyi, üretici firma (Cloud-CloneCorp.) tarafından tavsiye edilen prosedürler takip edilerek ELISA tekniği kullanılarak analiz edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

SPSS 21.0 (NY IBM Corp.,2012) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) cinsinden ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov ile test edildi ve aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler cinsinden ifade edildi. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırmasında Student-t testi ve Mann-Whitney U testi, üçlü karşılaştırmalarda ANOVA ve ANCOVA testi kullanılırken kategorik değişkenler Pearson  $\chi^2$  ve Fisher's exact testleri ile analiz edildi. BKNF düzeylerinin yaş, cinsiyet, WISC-R skorları ve okuma hızı değişkenleri ile arasındaki korelasyonu Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 ÖÖB tanılı ve 30 sağlıklı çocuk alındı. ÖÖB tanılı çocukların yaş ortancası 8,7 (minimum 7; maksimum 11,5) yaş iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortancası ise 8,5 (minimum 7; maksimum 11,5) yaş olarak bulundu. ÖÖB ve kontrol grubunda 13 kız (% 43,3) ve 17 erkek (% 56,7) vardı. Gruplar arasında yaş ortancası ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Anne ve baba yaşı, eğitimi ve çalışma durumu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 1).

ÖÖB tanısı olan çocukların 8'inde okuma ve yazılı anlatım alanlarında zorluklar (disleksi ve disgrafi) varken, 22'sinde okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarında zorluk (disleksi, disgrafi ve diskalküli) saptandı.

Kontrol grubundaki tüm olguların okuma yazma becerilerini zamanında kazandıkları, ÖÖB olanlarda ise sadece 1 olgunun (%3,3) okuma yazma becerilerini zamanında kazandığı, 5 olgunun (%16,7) okuma yazma becerisini edinmediği, diğerlerinde (n=24, % 80) ise gecikme olduğu saptandı. Okuma yazma becerilerini kazanma zamanı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ÖÖB olan çocukların WISC-R sözel, performans ve toplam puan ortalamaları, kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel açıdan anlamlı derece daha düşüktü. ÖÖB grubundaki okumaya geçemeyen

**Tablo 1.** Özgül Öğrenme Bozukluğu ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Bulguları

	Toplam	ÖÖB	Kontrol	İstatistik t, z $\chi^2$	p değeri
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	8,5 (7-11,5)	8,7 (7-11,5)	8,5 (7-11,5)	-,097	,923
Cinsiyet, n (%)				,000	1,00
Kız	26 (43,3)	13 (43,3)	13 (43,3)		
Erkek	34 (56,7)	17 (56,7)	17 (56,7)		
Anne yaş (yıl) <sup>b</sup>	34,8 (4,7)	35,0 (5,2)	34,7 (4,3)	-,243	,809
Baba yaş (yıl) <sup>b</sup>	38,6 (3,9)	39,2 (4,3)	38,0 (3,4)	-1,155	,253
Anne eğitim, (yıl) <sup>a</sup>	5 (0-15)	5 (0-15)	5 (5-15)	-1,482	,138
Baba eğitim, (yıl) <sup>a</sup>	8 (5-15)	5 (5-15)	8 (5-15)	-1,246	,213
Anne iş durumu, n (%)				1,661*	,745
Ev hanımı	39 (65,0)	21 (70,0)	18 (60,0)		
İşçi	17 (28,3)	8 (26,7)	9 (30,0)		
Memur	3 (5,0)	1 (3,3)	2 (6,7)		
Serbest	1 (1,7)	0	1 (3,3)		
Baba iş durumu, n (%)				3,588*	,268
İşsiz	1 (1,7)	1 (3,3)	0		
İşçi	38 (63,3)	21 (70,0)	17 (56,7)		
Memur	11 (18,3)	3 (10,0)	8 (26,7)		
Serbest	10 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)		
ÖÖB tipleri, n (%)					
Okuma-yazma	8 (13,3)	8 (26,7)	-		
Kombine tip**	22 (36,7)	22 (73,3)	-		
ÖÖB bulunmuyor	30 (50,0)	-	30 (100,0)		
Okuma-yazma, n (%)				63,219*	,000
Zamanında	31 (51,7)	1 (3,3)	30 (100,0)		
1.sınıfın 2.dönemi	12 (20,0)	12 (40,0)	0		
2.sınıfta	9 (15,0)	9 (30,0)	0		
3.sınıfta	3 (5,0)	3 (10,0)	0		
Okuma-yazma yok	5 (8,3)	5 (16,7)	0		
Okuma hızı (kelime/dak)	68,4 (36,3)	43,8 (29,9)	92,9 (23,2)	7,092	,000
WISC-R puanları <sup>b</sup>					
Sözel puan	96,0 (11,8)	89,1 (10,1)	103,0 (9,0)	5,564	,000
Performans puan	102,0 (10,0)	98,1 (9,1)	106,0 (9,5)	3,265	,002
Toplam puan	98,9 (11,0)	92,6 (9,1)	105,3 (9,0)	5,382	,000
Laboratuvar					
BKNF (pg/dL) <sup>b</sup>	664,8 (96,6)	669,4 (85,0)	660,2(108,4)	-,181	,857

<sup>a</sup>: Ortanca (minimum-maksimum), <sup>b</sup>: Aritmetik ortalama (standart sapma),

\*: Fisher's exact test, \*\*: Okuma-yazma ve matematik bozukluğu

çocuklar çıkarıldığında, okuma hızı (kelime/dakika) ortalaması ÖÖB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı [43,8'e karşılık 92,9;  $t(58)=7,092$ ;  $p<0,001$ ] (bakınız Tablo 1).

ÖÖB alt grupları ve sağlıklı kontrol grubu serum BKNF düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ( $F(2)=0,206$ ;  $p=0,814$ ) (Tablo 2).

Toplam zekâ puanı kontrol edilerek aynı analiz yapıldığında (ANCOVA), ÖÖB alt-grupları ve kontrol grubu arasındaki BKNF düzey dağılımlarının birbirine benzer olduğu saptandı [ $F(2)=0,489$ ;  $p=0,616$ ].

### Serum BKNF Düzeyi Korelasyon Analizi

ÖÖB örnekleminde ( $n=30$ ) BKNF düzeyi ile yaş, WISC-R puanları ve dakikada okunan kelime hızı değişkenleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, yaş ile BKNF düzeyi arasında negatif ve orta düzeyde güçlü bir korelasyon varlığı saptandı (Pearson  $\rho=-0,386$ ;  $p=0,035$ ). Diğer değişkenlerle BKNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Benzer şekilde kontrol grubunun ( $n=30$ ) BKNF düzeyleri ile yaş, WISC-R puanları ve dakikada okunan kelime hızı değişkenleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, yaş, WISC-R puanları ve

**Tablo 2.** Özgül Öğrenme Bozukluğu Alt-tipleri ile Kontrol Gruplarının BKNF Düzeylerinin Karşılaştırması

	ÖÖB grubu			
	Okuma-yazma	Kombine	Kontrol	İstatistik
	n=8	n=22	n=30	F p değeri
Laboratuvar				
BKNF (pg/dL) <sup>b</sup>	705,8 (60,6)	656,0 (92,7)	660,2 (108,4)	,206 ,814

b: Aritmetik ortalama (standart sapma)

**Tablo 3.** ÖÖB ve Kontrol Gruplarının BKNF Düzeylerinin Yaş, Zekâ ve Okuma Hızı ile Arasındaki İlişkinin Pearson Korelasyon ile Analizi

			Yaş (yıl)	WISC-R Sözel	WISC-R Performans	WISC-R Toplam	Okuma hızı
			BKNF	ÖÖB	rho	-,386*	,193
p	,035	,307			,981	,747	,704
Kontrol	rho	,122		,399*	-,044	,188	,269
	p	,521		,029	,817	,320	,151

okuma hızı değişkenleri ile BKNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (hepsi için  $p > 0,05$ , bakınız Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, ÖÖB tanısı olan çocuklarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin serum BKNF düzeyi incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, ÖÖB tanılı çocuklarda BKNF düzeyini inceleyen ilk çalışmadır.

ÖÖB'de nöronal gelişimde sorunların olduğuna dair bulguların olması, dikkat, bellek ve diğer nörobilişsel işlevlerde bozulmanın bulunması nedeniyle bu sorunların etiyolojisinde BKNF'nin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu hipotezimizin aksine çalışmamızda ÖÖB olan çocuklar ile sağlıklı çocukların serum BKNF düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Öğrenme becerileri ile BKNF ilişkisini inceleyen bir araştırmada, 150 sağlıklı erişkinine (18-60 yaş) Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi uygulanmış, test performansı ile serum BKNF düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (Wilkosc ve ark. 2016). 38 genç erişkinini içeren (22-27 yaş) başka bir çalışmada ise BKNF geninde Val66Met polimorfizminin kısa süreli örtük motor öğrenme ve çağrışımlı kelime öğrenme becerileri üzerine etkisi bulunmamıştır (Freundlieb ve ark. 2012). Bu araştırmaların sonuçları bulgularımıza benzerlik göstermekte, BKNF ile öğrenme arasındaki ilişkiyi doğrulamamaktadır. Ancak sağlıklı erişkinlerde BKNF düzeyi ile sözel bellek ve öğrenme sürecine ilişkin bilişsel işlevler arasında pozitif ilişki gösteren birçok çalışma da mevcuttur (Gunstad ve ark. 2008, Komulainen ve ark. 2008, Li ve ark. 2009, Erickson ve ark. 2010). Çalışmamızın bulgularıyla çelişen diğer bir çalışmada, Jasinska ve arkadaşları (2016) 6-10 yaş aralığında 81 sağlıklı çocukta BKNF geni Val66Met polimorfizmi ile okuma görevi sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile nöral aktivasyon paternlerini incelemiştir. Met taşıyıcısı olanlarda okuduğunu anlama, fonolojik bellek gibi görevlerde daha kötü performans görülmüştür. Bununla uyumlu

olarak da okuma sırasında fMRG'de beyinde okumayla ilişkili (fuziform girus, sol inferior frontal girus, sol superior temporal girus ve hipokampus) bölgelerde daha fazla aktivasyon görülmüştür. Öğrenme ve BKNF ilişkisini inceleyen bu çalışmalar sağlıklı bireylerde ve farklı yaş gruplarında yapılmıştır. Bu nedenle bu sonuçların ÖÖB olan çocuklardaki bulgularla paralellik gösterip göstermeyeceği de net değildir.

Şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve Alzheimer hastalığı gibi tanılara sahip hastalara ilişkin meta-analiz çalışmaları, periferik BKNF düzeyini kontrol grubundan daha düşük bulurken otizm spektrum bozukluğuyla ilgili meta-analiz çalışmalarında ise hastalarda kontrollere göre daha yüksek BKNF düzeyi olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Zhang ve ark. 2016, Zheng ve ark. 2016). DEHB'li bireylerde yapılan bazı araştırmalarda DEHB grubunda kontrollere göre artmış BKNF düzeyleri saptanmışken bazılarında ise aksine azalmış BKNF düzeyi bildirilmiştir. Bunun yanında DEHB grubu ile kontrol grubu arasında kan BKNF düzeyi açısından fark bulunmayan çalışmalar da vardır (Sargın ve ark. 2012, Bilgiç ve ark. 2017). Ancak Zhang ve arkadaşlarının (2018) yakın zamanlı meta-analiz çalışmasında, çalışma sonucumuzla uyumlu olarak tüm DEHB'li bireylerle sağlıklı grup arasında periferik BKNF düzeyi açısından fark bulunmadığı saptanmıştır. Çocukluk döneminde BKNF ile EY arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda Nelson ve arkadaşları (2001), EY olan çocukların neonatal dönemdeki BKNF düzeylerini, Miyazaki ve arkadaşları (2004) ise okul çağındaki EY olan çocukların (ortalama yaş 11) periferik BKNF düzeyini kontrol grubundan yüksek bulmuştur. Her iki çalışmada, yüksek BKNF düzeyinin prenatal ya da postnatal dönemde nöronal gelişimdeki anormallikle ilişkili olabileceğini, BKNF düzensizliğinin belki de EY için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür.

Çalışmamızda ÖÖB ile serum BKNF düzeyi arasında ilişki bulunmaması çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir. Birincisi, ÖÖB etiyopatogenetik ve fenotipik olarak heterojenite gösteren bir bozukluktur. Örneklemimiz tek başına disleksi, disgrafi ya da

diskalküli gibi tek fenotipik özellikten oluşmamakta, bu belirtiler farklı kombinasyonlar şeklinde görülmektedir. İkinci olarak, örneklem sayısının küçük olması da sonucu etkilemiş olabilir. Ancak homojen fenotipik özellikleri olan geniş örneklemli ileri çalışmalarla BKNF ve ÖÖB arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi daha doğru sonuçlar verebilir. Bunun yanı sıra serum BKNF düzeyi santral BKNF düzeyini yansıtmıyor olabilir. BKNF'nin kan beyin bariyerini geçip geçmediği hâlen tartışmalıdır. BKNF'nin büyük molekülü bir protein olduğu ve kan beyin bariyerini etkin şekilde geçmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (Poduslo ve Curran 1996, Zhang ve Pardridge 2001, Pardridge 2007, Pilakka-Kanthikeel ve ark. 2013). Aksine serum BKNF düzeyi ile santral BKNF düzeyleri arasındaki pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Klein ve ark. 2011, Tsai 2017). Bu ilişkinin türler arasında farklılık gösterdiği de gösterilmiştir (Klein ve ark. 2011). Dolayısıyla periferik BKNF ile santral BKNF'nin paralellliği konusu net değildir.

BKNF gen polimorfizmi ve bilişsel işlevlerin ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Egan ve arkadaşları (2003), BKNF geninde Val66Met polimorfizmi bulunduğu epizodik bellekte bozulma, hipokampal aktivasyonda anormallik ve BKNF salgılanmasında düzensizlik olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada da bu polimorfizmin erişkin insanlarda serum BKNF düzeyini arttırdığı saptanmıştır (Lang ve ark. 2009). Aurelli ve arkadaşları ise (2010) EY tanılı çocuklarda BKNF geninde Val66Met ve 270 C/T polimorfizmini incelemiş, EY grubunda BKNF geninde Val66Met değişimini kontrol grubundan daha sık bulmuştur. Bu değişimin, işlevsel önemi kesin olarak bilinmemekle birlikte BKNF'nin yoğun olarak bulunduğu ve öğrenme, bellek gibi süreçlerde etkili olan hipokampus ve prefrontal korteksin morfolojisini etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca DEHB'de BKNF geninin Sürekli Performans Testi üzerindeki etkisi iki ayrı çalışmada (Cho ve ark. 2010 ve 2011) gösterilmiş, Şimşek ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında ise periferik BKNF düzeyi ile Stroop testi puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Tüm bu çelişkili sonuçlara rağmen, BKNF'nin birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili olabileceği ve ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Bulgularımıza göre, ÖÖB grubunda zekâ testi puanları ile serum BKNF düzeyi arasında ilişki bulunmamaktadır. Yeom ve arkadaşlarının (2016) toplum örnekleminde okul öncesi çocukları değerlendirdikleri çalışmasında, serum BKNF düzeyi ile WISC-R sözel ve toplam puanları arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu örneklemin tanıya yönelik psikiyatrik değerlendirmesi yapılmamıştır. Farklı yaş ve psikiyatrik durumdaki çocukları içeren geniş örneklemli çalışmalar, bu ilişkiyi daha doğru olarak ortaya koyacaktır.

Sağlıklı kontrol grubunda serum BKNF düzeyi ile yaş arasında ilişki saptanmazken ÖÖB grubunda yaş ile serum BKNF düzeyi negatif olarak ilişkilidir. 110 sağlıklı çocuk, ergen ve yetişkinin dâhil edildiği bir çalışmada, bizim sağlıklı kontrol grubumuzdakine benzer şekilde BKNF düzeyi ile yaş arasında ilişki bulunmamıştır (Iughetti 2011). BKNF düzeylerinin yaşla

birlikte değişimini inceleyen bir başka çalışmada ise yaşamın ilk birkaç yılında serum BKNF konsantrasyonunun arttığı, sonrasında çok az düzeyde azalıp kararlı konsantrasyonlarda seyrederek erişkinlikteki düzeyine ulaştığı saptanmıştır (Kato-Semba 2007). Çalışmamızda ÖÖB grubundaki yaş ve BKNF düzeyi ilişkisinin, bu tanıya özgü bir durum olarak ortaya çıkıp çıkmadığının farklı yaş gruplarını içeren geniş örneklemli ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Örnekleminiz hem sayıca az hem de fenotipik olarak homojen değildir. ÖÖB olan çocuklarda hastalık şiddetini belirlemede objektif bir ölçüm olarak okuma hızı dışında başka bir değerlendirme kullanılmamıştır. Ayrıca BKNF ölçümünde karıştırıcı faktör olabilecek diyet, egzersiz, vücut kitle indeksi gibi faktörler değerlendirilmemiştir.

Çalışmanın güçlü yanları, örneklemin yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile değerlendirilmesi, eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi hastalıkların dışlanmış olması, periferik BKNF ölçümünde dış etkenlere (ısı, antikoagülan, santrifüj öncesi süre gibi) daha duyarlı olan plazma yerine serum kullanılmış olmasıdır. Daha önce diğer psikiyatrik hastalıklarda BKNF düzeyine ilişkin çelişkili sonuçların olası nedenleri olarak belirtilen tıbbi ve psikiyatrik eş tanı bulunmaması, sigara ve alkol kullanımının olmaması, kan örneklerinin aç olarak alınması, serum kullanılması gibi değişkenler çalışmamızda kontrol edilmiştir.

Sonuç olarak, ÖÖB ile serum BKNF düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız, bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olarak ön veriler sağlamıştır. BKNF'nin ÖÖB patofizyolojisindeki rolüne ilişkin homojen fenotipik özellikleri içeren ve geniş örneklemli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5R), Washington DC, American Psychiatric Association.
- Ashkenazi S, Black JM, Abrams DA ve ark. (2013) Neurobiological underpinnings of math and reading learning disabilities. *J Learn Disabil* 46:549-69.
- Aureli A, Del Beato T, Sebastiani P ve ark. (2010) Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23:873-80.
- Baj G, Carlino D, Gardossi L ve ark. (2013) Toward a unified biological hypothesis for BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: a model of impaired dendritic mRNA trafficking. *Front Neurosci* 7:188.
- Bilgiç A, Tokar A, Işık Ü ve ark. (2017) 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* 26:355-63.
- Cattaneo A, Cattane N, Begni V ve ark. (2016) The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry* 6: e958.
- Cirulli FBA, Chiarottin F, Alleve E (2004) Intrahippocampal administration of BDNF in adults rat affects short-term behavioral plasticity in Morris water maze and performance in elevated plus-Maze. *Hippocampus* 14:802-07.
- Cho SC, Kim JW, Kim HW ve ark. (2011) Effect of ADRA2A and BDNF gene-gene interaction on the continuous performance test phenotype. *Psychiatr Genet* 21:132-5.

- Cho SC, Kim HW, Kim BN ve ark. (2010) Gender-specific association of the brain-derived neurotrophic factor gene with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 7:285-90.
- Cunha C, Angelucci A, D'Antoni A ve ark. (2009) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments. *Neurobiol* 33:358-68.
- Cunha C, Brambilla R, Thomas KL (2010) A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci* 3:1.
- Dincheva I, Glatt CE, Lee FS (2012) Impact of BDNF Val66Met Polymorphism on cognition: implications for behavioral genetics. *Neuroscientist* 18:439-51.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH ve ark. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-69.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW ve ark. (2010) Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline hippocampal volume. *J Neurosci* 30:5368-75.
- Faedda N, Romani M, Rossetti S ve ark. (2019) Intellectual functioning and executive functions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and specific learning disorder (SLD). *Scand J Psychol* 60:440-6.
- Freundlieb N, Philipp S, Schneider SA ve ark. (2012) No association of the BDNF Val66Met polymorphism with implicit associative vocabulary and motor learning. *Plos One* 7:e48327.
- Galloway EM, Woo NH, Lu B (2008) Persistent neural activity in the prefrontal cortex: a mechanism by which BDNF regulates working memory? *Prog Brain Res* 169:251-66.
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk ve ark. (2004) Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu- Türkçe versiyonunun (ÇDŞG-ŞY-T) geçerlilik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 11:109-16.
- Guidi LG, Velayos-Baeza A, Martinez-Garay I ve ark. (2018) The neuronal migration hypothesis of dyslexia: A critical evaluation 30 years on. *Eur J Neurosci* 48:3212-33.
- Gunstad J, Benitez A, Smith J ve ark. (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 21:166-70.
- Iughetti L, Casarosa E, Predieri B ve ark. (2011) Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents. *Neuropeptides* 45:205-11.
- Jasinska KK, Molfese PJ, Kornilov SA ve ark. (2016) The BDNF Val66Met polymorphism influences reading ability and patterns of neural activation in children. *Plos One* 11:e0157449.
- Jing D, Lee FS, Ninan I (2017) The BDNF Val66Met polymorphism enhances glutamatergic transmission but diminishes activity-dependent synaptic plasticity in the dorsolateral striatum. *Neuropharmacology* 112(Pt A):84-93.
- Karakaş S, Erden G, Bakar EE ve ark. (2017) Özgül Öğrenme Bozukluğu Genişletilmiş Nöropsikometri Bataryası El Kitabı. Konya, Eğitim Yayınevi.
- Karaman D (2012) Özgül öğrenme bozukluğu. *Anatol J Clin Investig* 6:288-98.
- Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T ve ark. (2007) Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. *Int J Dev Neurosci* 25:367-72.
- Klein AB, Williamson R, Santini MA ve ark. (2011) Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF level across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:347-53.
- Kohli A, Malhotra S, Mohanty M ve ark. (2005) Specific learning disabilities in children: deficits and neuropsychological profile. *Int J Rehabil Res* 28:165-9.
- Komulainen P, Pedersen M, Hanninen T ve ark. (2008) BDNF is a novel marker of cognitive function ageing woman: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem* 90:596-603.
- Lamb YN, McKay NS, Thompson CS ve ark. (2015) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 6:97-108.
- Lang UE, Hellweg R, Sander T ve ark. (2009) The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations. *Mol Psychiatry* 14:120-2.
- Li G, Peskind ER, Millard SP ve ark. (2009) Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *Plos One* 4:e5424.
- Miyazaki K, Narita N, Sakuta R ve ark. (2004) Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev* 26:292-5.
- Moura O, Pereira M, Alfaiate C ve ark. (2017) Neurocognitive functioning in children with developmental dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder: multiple deficits and diagnostic accuracy. *J Clin Exp Neuropsychol* 39:296-312.
- Mu JS, Li WP, Yao ZB ve ark. (1999) Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res* 835: 259-65.
- Nelson KB, Grether JK, Croen LA ve ark. (2001) Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 49:597-606.
- Pardridge WM (2007) Blood-brain barrier delivery. *Drug Discovery Today* 12:54-61.
- Pilakka-Kanthikeel S, Atluri VS, Sagar V ve ark. (2013) Targeted brain derived neurotrophic factors (BDNF) delivery across the blood-brain barrier for neuro-protection magnetic nano carriers: an invitro study. *Plos One* 8:e62241.
- Poduslo JF, Curran GL (1996) Permeability at blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CTNF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 36:280-6.
- Sargin E, Akay AP, Resmi H ve ark. (2012) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı olan çocuklarda serum beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinin değerlendirilmesi: Öncül bulgular. *Noro Psikiyatr Ars* 49:96-101.
- Savaşır I, Şahin N (1995) Weschler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayınları.
- Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T ve ark. (2016) Evaluation of the relationship between brain-derived neurotrophic factor levels and the Stroop Interference Effect in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* 53:348-52.
- Taur S, Karande S, Saxena AA ve ark. (2014) Use of computerized tests to evaluate psychomotor performance in children with specific learning disabilities in comparison to normal children. *Indian J Med Res* 140:644-8.
- Tsai SJ (2017) Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Cytokine Growth Factor Rev* 34:35-41.
- Tsai SJ (2018) Critical issue in BDNF Val66Met genetic studies of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* 11:156.
- Wilkosc M, Markowska A, Zajac-Lamparska L ve ark. (2016) A lack of correlation between brain-derived neurotrophic factor serum level and verbal memory performance in healthy Polish population. *Front Neural Circuits* 10:39.
- Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T (2002) Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 70:735-44.
- Yeom CW, Park YJ, Choi SW ve ark. (2016) Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 10:10.
- Zhang J, Luo W, Li Q ve ark. (2018) Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 227:298-304.
- Zhang Y, Pardridge WM (2001) Neuroprotection in transient focal brain ischemia after delayed intravenous administration of brain-derived neurotrophic factor conjugated to a blood-brain barrier drug targeting system. *Stroke* 32:1378-84.
- Zheng Z, Zhang L, Zhu T ve ark. (2016) Peripheral brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:31241.