



Nörogelişimsel Bozukluklarda Nöronal Büyüme Faktörlerinin Klinik Kullanımı

Clinical Use of Neuronal Growth Factors in Neurodevelopmental Disorders

Miraç Barış Usta¹ , Murat Terzi¹ , Koray Karabekiroğlu¹ , Armağan Aral¹ 

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilimleri, Samsun, Turkey

ABSTRACT

Neurodevelopmental disorders are disorders that cause severe dysfunction. These disorders begin in early childhood and have many complex etiologies that are not yet enlightened today. There are hypotheses and some evidence that in neurodevelopmental disorders about abnormal growth factor expression during embryogenesis. Recent studies have been reported that neuronal growth factors may also related to clinical conditions in this disorders. Along with increased evidence, changes in neuronal growth factor levels indicate common pathophysiological mechanisms between Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. Therefore, the investigation of all these related pathways and growth factors will lead to possible clinical uses of these neuronal growth factors for Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder.

Keywords: Attention deficit and hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, neuronal growth factors, biomarker.

ÖZET

Nörogelişimsel bozukluklar, ciddi işlev kaybına neden olan bozukluklardır. Bu bozukluklar erken çocuklukta başlar ve bir çoğu henüz aydınlatılmamış kompleks etiyojilere sahiptirler. Birçok nörogelişimsel hastalıkta, embriyogenez esnasında anormal büyüme faktörü ekspresyonu olduğuna dair hipotez ve kanıtlar bulunmaktadır. Son yıllarda nöronal büyüme faktörlerinin klinik durumlarında ilişkili olabileceğine dair bulgular bildirilmiştir. Artan kanıtlar ile beraber, nöronal büyüme faktör düzeylerindeki değişimler Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Otizm Spektrum Bozukluğu arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmaları işaret etmektedir. Bu nedenle tüm bu ilişkili yolların ve büyüme faktörlerinin araştırılması Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Otizm Spektrum Bozukluğu için bu nöronal büyüme faktörlerin olası klinik kullanımları için yol gösterecektir.

Anahtar Kelimeler: Dehb, biyolojik belirteçler, nöronal büyüme faktörleri, otizm spektrum bozuklukları.

Giriş

Nöronal gelişim süresince nörogenez, gilogenez, migrasyon, hücre diferansiyasyonu, sinaps formasyonu gibi birçok biyolojik olay gerçekleşir ve geçtiğimiz 20 yıl içerisinde bu olayları yöneten ve rehberlik eden moleküller tanımlanmıştır. Bu moleküller, klasik rehber moleküller (semapromin, netrin, slit ve efrin diye isimlendirilen dört ana molekül ailesi), sitokinler, morfojenler, nöronal büyüme faktörleridir¹. Nöronal büyüme faktörleri gelişim sırasında hücre ölümünü önler ve diğer gelişim ile ilişki önemli biyolojik aktivitelerde (diferansiyasyon, migrasyon, plastisite) rol oynarlar. Birçok nöron aynı nöronal büyüme faktörüne farklı yanıtlar verebildiği gibi aynı nöron farklı gelişim dönemlerinde aynı büyüme faktörüne farklı yanıtlar verebilir. Bu nedenle, hücre içi sinyal sistemi ve nöronal büyüme faktör reseptörleri de araştırılmıştır. Bunlardan en iyi bilineni tirozin reseptör kinaz ve Tropomyozin reseptör kinaz (Trk) reseptör ailesidir. Trk'ye nöronal büyüme faktörü bağlanması, reseptör dimerizasyonuna ve sitoplazmik tirozin kalıntılarının fosforilasyonuna neden olur. Fosfotirozinler, aktive edilen reseptörün hücre içi sinyal yollarıyla eşleşir ve pro-apoptotik süreci engelleyerek nöronu hücre ölümünden korur².

Nöronal büyüme faktörleri çoğunlukla izole edildiği yerlere göre isimlendirilmiş olup, en çok araştırılmış olanları Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Glial Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF), Nöronal Büyüme Faktörü (NGF), Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Nörotrofin-3 (NT-3), Nörotrofin-4 (NT-4) ve Epitelial Büyüme Faktörüdür (EGF). Nöronal



büyüme faktörlerinin hücre ölümünü engellemek dışında başka fonksiyonları da olduğu gösterilmiştir. Tablo 1'de fonksiyon ve ilişkili nöronal büyüme faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Nöronal büyüme faktörlerinin hücre ölümü önleme dışındaki fonksiyonları

Fonksiyon	Büyüme faktörü
Dentrit gelişimi	BDNF, NT-3, NGF, GDNF
Sinaps stabilizasyonu ve plastisite	BDNF, NT-3, GDNF, HGF, VEGF
İyon kanallarının regülasyonu	BDNF
Sinaps gelişimi	BDNF, NT-3, GDNF,
Kök hücre diferansiyasyonu	BDNF, NGF, EGF
Uzun dönemli potansiyon	BDNF, NT-3, NGF, NT-4
Nörotransmitter fenotipi	BDNF, NT-3, NGF

*Discher ve ark. 2009³, Bothwell ve ark. 2013¹, Galvez ve ark. 2016⁴,

Bu nöronal büyüme faktörlerinden klinik uygulamalarda en çok çalışılanı BDNF'dir ve 11. kromozom üzerindeki BDNF geni ile kodlanır⁵. BDNF geninin bilinen birçok tek nükleotid polimorfizmi (SNP) mevcuttur ve en sık görülenleri rs6265, rs7103411, rs2030324, rs2203877 ve rs2049045'dir⁶. rs6265 ya da diğer ismiyle Val66Met, 196'nci pozisyonda guanin yerine adenin mevcuttur ve bu değişiklik ile kodon 66'da valin yerine metiyonin aminoasidi görülür. Bu mutasyon, BDNF mRNA'sının normal translasyonu ve intraselüler düzeyini etkiler, BDNF sekresyonunu bozar. Ayrıca bu mutasyon hipokampal volümde azalma ile öğrenme, hafıza bozuklukları⁷, anksiyete modeli ile kaygı bozuklukları⁸ ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak büyüme faktörleri postnatal beyinin şekillenmesine yardımcı olur⁹. Postnatal beyinde, büyüme faktörleri geniş olarak çalışılmıştır ve birçoğunun benzer hücre fonksiyonlarını benzer şekillerde etkilediği bildirilmiştir¹⁰. Artan kanıtlar bu faktörlerin motor, emosyonel ve kognitif fonksiyonlar düzenlediğini ve bu durumun birçok nörogelişimsel hastalıkta klinik görünümü açıklayabileceğini göstermektedir^{4,11,12}.

Nörogelişimsel bozukluklar, çocuklukta başlayan, kompleks etiyolojilere sahip, ciddi işlev kaybına neden olan bozukluklardır^{13,14}. Bu bozukluklar emasyon, öğrenme, hafıza, dürtü kontrolü gibi bir çok beyin işlevini etkiler¹⁵. Tablo 2'de nörogelişimsel hastalıkların sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2. Nörogelişimsel bozuklukların sınıflandırılması

Entellektüel yetiyitimi (eski adı ile zeka geriliği)
Otizm Spektrum Bozuklukları (Asperger sendromu, Rett sendromu vb.)
Gelişimsel motor bozukluklar (tik bozukluğu, stereotipik hareket bozukluğu, Tourette sendromu)
Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
Dil ve Konuşma Bozuklukları (Gelişimsel dil gecikmesi, kekemelik vb.)
Travmatik Beyin Hasarı (serebral palsiyi içeren konjenital hasarlar)
Genetik Hastalıklar (Down sendromu, Frajil X sendromu, Di-george sendromu vb.)
Nörotoksinlere bağlı bozukluklar (Fetal alkol sendromu, Minimata hastalığı, uyuşturuculara bağlı davranışsal bozukluklar vb.)

Kompleks klinik görünümleri, etiyolojilerinin henüz yeterince anlaşılmamış olması ve farklı gelişim dönemlerinde farklı hastalık seyri göstermeleri sebebiyle nörogelişimsel hastalıklarda klinik pratikte henüz biyomarker olarak kullanılan bir yöntem veya molekül bulunmamaktadır. Bu derlemede güncel literatürde bulunan, nörogelişimsel hastalıkların klinik özellikleri ile ilişkilendirilmiş nöronal büyüme faktörleri tartışılacaktır.

Nöronal Büyüme Faktörleri ile Yapılan Klinik Araştırmalar

Literatürde nöronal büyüme faktörlerinin klinik kullanımlarının araştırıldığı nörogelişimsel bozukluklar az sayıdadır ve bunlar Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur (DEHB). DEHB ve OSB'nin kompleks etiyolojileri vardır ve patofizyolojileri net değildir. DEHB ve OSB sıklıkla birlikte görülen bozukluklardır^{11,16} ve bazı morfolojik, moleküler ve fonksiyonel bozuklukları paylaşırlar. Bunlar nöral dokunun anormal büyümesi¹⁷, kognitif bozulma¹⁸⁻²⁰, erkek baskınlık²¹⁻²³, epigenetik komponentler²⁴ ve serumda ve beyinde büyüme faktörlerinin anormal ekspresyon düzeyleridir^{12,25}. Belirgin olarak büyüme faktörlerinin ekspresyon düzeyleri DEHB ve OSB nin klinik manifestasyonları ile korele

olduğuna dair hipotezler bulunmaktadır²⁶. Bu iki nörogelişimsel bozukluk, sık görülmeleri ve işlev bozucu etkileri nedeniyle en çok biyomarker olarak çalışılan klinik durumlardır.

DEHB tüm nörogelişimsel bozukluklar içinde en yüksek insidansa sahip olmaktadır²⁷. Bu gelişimsel sorun sosyal ve akademik problemlere neden olmaktadır. Çocukluk çağı boyunca DEHB'nin ana bulgusu hiperaktivitedir ve bu sıklıkla okul öncesi dönemde saptanır, dikkatsizlik ise ilkökulda belirginleşir. DEHB'li olan çocuklar aynı zamanda negatif duygulanım, yüksek duygusal labilite ve zayıf dürtü kontrolü mevcuttur²⁸. Ergenlik dönemi boyunca DEHB'li hastalar motorlu araç kazaları, riskli cinsel davranışlar, seksüel hastalıklar, istenmeyen gebelikler, ilaç kötüye kullanımı, kötü sosyal ilişkiler, legal problemler gibi durumlar açısından daha risklidirler²⁹. Bu DEHB semptomlarının bazıları erişkin döneme kadar devam eder. Erişkinlerde DEHB ilişkilerde soruna, standartın altında iş performansına, düşük sosyoekonomik düzeye ve düşük yaşam kalitesine neden olmaktadır³⁰. DEHB, diğer psikiyatrik ve nörogelişimsel hastalıklarla yüksek oranda beraber görülür; bunlar karşı gelme bozukluğu, majör depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarıdır³¹.

DEHB nörobiyolojisinde, katekolamin disfonksiyonu; özellikle prefrontal korteks, nukleus akumbens, striatum, substantial nigra, ventral tegmentum ve frontal kortekste dopamin reseptörleri D4, D5 deki ve dopamin transporter proteinlerdeki disfonksiyondur ve DEHB patofizyolojisini açıklayan ana hipotezdir^{32,33}. Dopamin sisteminin homeostazı için BDNF gerekir, bu faktör beyin korteksinde ve hipokampüste geniş olarak eksprese edilen bir nörotrofindir³⁴. BDNF dopaminin sentez, salınım ve nigrostriatal dopaminergic nöronlarda dopaminin geri alınımında kritik role sahiptir ve nöronların hayatta kalması, plastisite ve proliferasyonda temel rol oynar^{25, 34, 35}. Gelişim esnasında, BDNF ve reseptörü Tropomyozin reseptör kinaz B (TrkB) sadece nöronların hayatta kalması ve diferansiasyonunda rol oynamaz, aynı zamanda erişkin çağda nöronal plastisite de rol oynar³⁶. BDNF/TrkB aktivitesindeki alterasyonlar DEHB'de bildirilen ortabeyin dopaminergic disfonksiyonuna neden olurlar ve bu durum ana semptomların gelişimini açıklayabilir^{34,37}. DEHB'de BDNF'nin düşük serum düzeyleri erişkin çağa kadar devam ettiği gösterilmiştir³⁸.

DEHB patofizyolojisinde BDNF'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır, fakat hayvan çalışmaları bu durumun altında yatan biyokimyasal mekanizmayı anlamak için ipuçları sunmuştur. rs11030101 ve rs10835210 polimorfizmleri DEHB gelişim riski ile yüksek oranda ilişkili olduğu gözlenmiştir¹² ve bazı BDNF tek nükleotid polimorfizmleri cinsiyet ile ilişkilidir, Rs6265/Val DEHB'li kadınlarda daha sıktır³⁷. Bu polimorfizm aynı zamanda nörotizisim ve anksiyete ile de ilişkilidir³⁹. Hipokampus, hipotalamus ve kortekste düşük BDNF ekspresyonu ile karakterize kondisyonel BDNF ratı (BDNF2lox/2lox/93), stres sonrası hiperaktivite ve agresyon geliştirir⁴⁰, bu durum da BDNF nin DEHB'nin stres altında kötüleşen hiperaktivite semptomlarını açıklayabilir. Bu bozuklukta bireyler öğrenme ve hafıza ile ilişkili psikometrik testlerde düşük performans gösterirler ve bu prefrontal korteksin hipoaktivasyonuna bağlı olabilir^{41,42}. DEHB için bir hayvan modeli olan spontan hipertansif ratlarda (SHR), frontal kortekste düşük düzeyde BDNF ve TrkB reseptörü tespit edilmiştir³⁵. BDNF, fronto-striatal-serebellar ve ventral-striatal-limbik devreleri regüle etmektedir³⁴. Prefrontal korteks ve serebellumdaki dikkat sürecini, düşünceler, duyguları, sosyal davranışları ve motor kontrolü modüle eden nöral devreler, DEHB semptomatolojisinde yer almaktadırlar²⁷.

DEHB'li hastaların beyinin bir çok bölgesinde kontrollere göre hacim azalması gösterilmiştir, bu bölgeler korpus kallosum, orbitofrontal korteks, kaudat nukleus ve serebellumdur⁴³. Nöronal büyüme faktörleri ile ilişkili olarak, BDNF knockout farelerde frontal volümde azalma gösterilmiştir⁴⁴. Diğer bir yandan komorbiditesiz hastalarda beyaz madde yollarında daha az yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir⁴⁵. DEHB'nin klinik manifestasyonları ile ilişkili bu mikroyapısal değişiklikleri belirtmiş ve gri ve beyaz maddedeki beyin volümünün zayıf kognitif işleme, dikkat ve motor planlama ile korele olduğunu bildirmişlerdir²⁷. Hayvan deneylerinde ise BDNF-defisitli (bDNF -/-) farelerde hipokampus ve kortekste, myelin proteolipid protein ve myelin basic proteinde azalma gösterilmiş ve bu durumun myelinizasyonda defekte yol açtığı bildirilmiştir⁴⁶. Sonuç olarak, bu veriler BDNF sinyalizasyon yolağının DEHB'de kognitif performans ve beyin yapısındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. DEHB semptomlarını modüle etmek için kullanılan birçok farmakolojik tedavi aynı zamanda büyüme faktör düzeylerini arttırabilirler. Trisiklik antidepressanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁷. Stimülanlardan, metilfenidatın ratlarda prefrontal kortekste BDNF

ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir⁴⁸. Klinik olarak ise 6 haftalık metilfenidat tedavisi DEHB'li çocuklarda BDNF düzeyini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁹.

GDNF ve NGF DEHB'nin patofizyolojisinde yer alan diğer büyüme faktörleridir. GDNF serotonerjik ve dopaminerjik nöronların hayatta kalması için önemlidir, nöroinflamasyon ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkileri bulunmaktadır⁵⁰. Klinik olarak da DEHB'li tedavi edilmemiş çocuklarda GDNF'nin yüksek plazma seviyeleri bildirilmiştir⁵¹. Psikostimulanların, hipokampus ve prefrontal kortekste GDNF mRNA seviyelerini artırdığı gözlenmiştir⁴⁸. DEHB hayvan modelinde yüksek NGF düzeyleri saptanmıştır⁵². DEHB'li çocuklarda NGF'nin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir⁵³. Genetik düzeyde tek nükleotif polimorfizmi olan rs6330 DEHB için risk oluşturduğu gösterilmiştir⁵⁴.

VEGF beyin gelişimi ve nöron hasarında önemli bir role sahiptir⁵⁵. İnme eğilimi gösteren hipertansif ratlarda frontal kortekste VEGF⁵⁶, VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (Flk-1) reseptörlerinin, endotelial nitrik oksit sentetazın down regulasyonu saptanmıştır⁵⁷. VEGF sinyalizasyonunda bozulmalar serebral korteksin dejenerasyonu ile ilişkili olduğundan, DEHB'li hastalarda serebral anormallikler ve hacim azalması ile ilişkili olabileceği hipotez edilmiştir⁵⁷.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) serebellum ve hipokampüste normal gelişimi regüle eder⁴⁴ ve her iki bölge DEHB'de etkilenmiştir⁵⁸. IGF-2 DNA metilasyonunun DEHB gelişiminde predispozan bir faktör olabileceği üzerinde durulmuştur^{59, 60}. Yüksek oranlarda yağ ve şekere prenatal maruziyet, doğumda IGF-2 DNA metilasyonunu uyardığı ve fetüsün ileride ergenlik çağında DEHB ve davranış problemleri açısından risk taşımasına neden olabileceği gösterilmiştir⁵⁹.

Hiperaktif davranışta suçlanan diğer bir büyüme faktörü FGFR'dir. Sıçanlarda, FGFR1 geninin bozulması spontan motor hiperaktiviteye neden olur ve kortikal inhibitör nöronlarda anlamlı azalmalar gözlenmiştir⁶¹. İnsanlarda FGFR'nin DEHB'deki rolü, FGFR1b ve FGFR2b genetik polimorfizmleri ile gösterilmiştir⁶². Özet olarak DEHB, birçok molekülün ve epigenetik faktörün etkileşimi ile ortaya çıktığı hipotez edilmektedir, fakat bu ilişkileri açıklayabilmek ve nöronal büyüme faktörlerinin klinikte kullanılma potansiyellerini ölçmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diğer bir çalışılan bozukluk OSB, erken çocuklukta tanınan nörogelişimsel bir bozukluktur⁶³. OSB bozulmuş sosyal iletişim, stereotipik davranışlar, dil gelişiminde gecikme ile karakterizedir⁶⁴. Ayrıca mental retardasyonu olmayan OSB'li hastalarda öğrenme ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar bildirilmiştir⁶⁴⁻⁶⁷. OSB'li hastalar ayrıca komorbid hastalıklarla ilişkili birçok semptomla sahiptir. Bu komorbid semptomlar sıklıkla nöbet, anksiyete, zeka geriliği, hiperaktivite, uyarana aşırı ve az cevaplılık, uyku bozukluğu, agresif davranışlardır⁶⁸. OSB genetik ve epigenetik komponentlerle birlikte kompleks bir hastalık olduğu düşünülmektedir⁶⁹.

OSB'li hastalarda, 18 nörotrofik proteini kodlayan genin disregülasyonunu gözlenmiştir^{70,71}. Otizmin etiolojisinde immün sistem disregülasyonuna rolüne dair kanıtlar olduğundan⁷², hem sinir sistemi hem immün sistemde ortak sinyalizasyon yollarını etkileyen inflamatuvar mediatörlerin bu hastalığın oluşumunda etkili olduğu hipotez edilmektedir⁷³. Artan kanıtlar OSB'de gözlenen beyin korteks volümünün anormal artışının ve minikolumnar anormalliklerin, aşırı nöronal üretim ile meydana geldiği öne sürmektedir^{74,75}. Bu hipotez nörogörüntüleme çalışmaları⁷⁶ ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerle üç boyutlu nöral kültürler (seberal organoid modeli) tarafından desteklenmiştir⁷⁷. Büyüme faktörleri, nöral gelişimin beyin büyümesi, kök hücre proliferasyonu ve hücre survivali gibi farklı yönlerini regüle ettiğinden OSB gelişiminde rolleri olabilir⁷⁸ ve erişkin çağa kadar olan korteksteki büyümeyi açıklayabilir⁷⁹. OSB'de görülen nöral devrelerdeki hiperfonksiyonun bu kontrol edilemeyen nöral bağlantıların büyümesine bağlı olabileceği hipotez edilmiştir⁸⁰.

Beyin volümü ile psikiyatrik bulguların ilişkili olduğu düşünülmektedir⁸¹. OSB'li hastalarda beyin volüm artışı ve anormal nöronal migrasyon subependimal hücre tabakası, dentat girustaki granül tabakası ve amigdalada izlenmiştir⁸². Aynı zamanda, OSB'li hastaların postmortem beyinlerinde tabaka III'de nöronal yoğunlukta, tabaka III, V ve VI'da total nöron sayısında anlamlı azalma ve fuziform girusta tabaka V ve VI'daki nöronların volümünde azalma saptanmıştır⁸³. Diğer bir çalışmada inferior frontal kortekste, özellikle taktille ilişkili beyin bölgeleri olan Brodman 44 ve 45 alanlarında piramidal nöron boyutunda azalma bildirilmiştir⁸⁴.

NF-4 ve TGF-1b nöroplastisite ile ilişkilidir ve OSB'li çocuklarda NF-4 düzeyleri kanda düşük saptanmıştır⁸⁵. TGF-b1 plazmal düzeyleri düşük saptanmıştır ve adaptif davranışlarla saptanan düşük skorlarla, sterotipi, irritabilite ve düşük sosyal iletişim becerileri ile anlamlı korele olduğu gösterilmiştir^{86,87}. Benzer bulgular, TGF-b1 overekspresyonu, juvenil ratlarda sosyal etkileşimi bozduğunu ve tekrarlayıcı, sterotipik davranışları uyardığı yönünde bulgularla desteklenmiştir⁸⁸. Farklı olarak, erişkin ratlarda TGF-b1 over ekspresyonu zıt etkilere sahiptir⁷⁹.

BDNF serum düzeyleri OSB'de anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir⁸⁹. BDNF'nin yüksek ekspresyonu aynı zamanda OSB bir modelinde (valproik asit verilmiş rat yavrularında) de gösterilmiştir⁹⁰. Hipokampüste yüksek BDNF ekspresyonuna ek olarak, VPA ile tedavi edilen ratlarda Bax ve kaspaz-3 ekspresyonunda anlamlı artış göstermişlerdir⁹¹. Zeka geriliği ve otizm semptomları olan çocuklarda ise egzersiz sonrası BDNF düzeylerinde artış gösterilmiştir⁹².

OSB patofizyolojisinde yer alan diğer bir büyüme faktörü EGF'dir. EGF güçlü olarak hücre proliferasyonu, diferansiasyonunu ve nöral progenitör hücreleri uyarır⁹³. EGF ve reseptör proteini (EGFR), şizofreni, depresyon ve bipolar bozuklukta öne sürülen biyomarkerlerden olmuştur⁹⁴. Yüksek fonksiyonlu OSB olan erişkin hastalar kontrolle karşılaştırıldıklarında düşük serum EGF düzeyleri gösterilmiştir⁹⁵. Benzer bulgular OSB'li çocuklarda da gözlenmiştir⁹⁶, bu çocuklarda erişkin döneme kadar persistan düşük plazma EGF düzeyleri gözlenmiştir⁹⁷. EGF düzeyleri, hiperaktivitenin düzeyi, motor becerilerde defisit ve parmak ucu yürüme eğilimi ile negatif koreledir⁹⁸. Ek olarak OSB'li hastalarda EGFR over ekspresyonu ve düşük GABA düzeyleri ile göstermişlerdir ve bu düzeylerinin dil becerileri korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁹⁹. Valproik asitle oluşturulan otizm modelinde, EGFR/Akt (protein kinaz B) fosforilasyonunda artış gözlenmiştir¹⁰⁰.

HGF, OSB patofizyolojisinde araştırılan diğer bir moleküldür^{78,97,101}. Düşük HGF'nin düzeyleri OSB'li hastalarda saptanmış ve HGF düzeylerinin otizm semptomların ağırlığı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir¹⁰¹. HGF, c-Met reseptörüne bağlandıktan sonra morfogenez ve hücre proliferasyonunu uyarır, aynı zamanda bu reseptör Met geninin ürünüdür¹⁰². 7q31 kromozomunda bulunan Met genindeki polimorfizmlerin otizmde arttığı gözlenmiştir^{103,104}. Her iki veri göz önünde bulundurulduğunda, HGF'nin OSB patofizyolojisinde rolü olabilir.

Literatür incelendiğinde bahsedilen nöronal büyüme faktörleri ve nörogelişimsel hastalıkların kliniğinde görülen belirteçler ile ilgili kanıtlar artmaktadır. Güncel olarak literatürde bulunan, OSB ve DEHB'de nöronal büyüme faktör düzeyleri tablo 3'de ve klinik semptomlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OSB ve DEHB'de serumda ölçülen nöronal büyüme faktör düzeyleri.

Nörogelişimsel hastalık	Nöronal faktörleri	Çalışmalar
OSB	BDNF ↑	Nelson ve ark. 2001 ¹⁰⁵ Miyazaki ve ark. 2004 ¹⁰⁶ Correria ve ark. 2010 ¹⁰⁷ Qui ve ark. 2016 ⁸⁹
	EGF ↓	Suzuki ve ark. 2007 ⁹⁵ Russo ve ark. 2013 ⁹⁸
	HGF ↓	Russo ve ark. 2013 ⁷⁸
	NT-4 ↓	Abdallah ve ark. 2013 ⁸⁵
	TGF-β1 ↓	Okada ve ark. 2007 ¹⁰⁸
DEHB	BDNF ↓	Corominas ve ark. 2013 ³⁸ Zeni ve ark. 2016 ²⁵
	GDNF ↑	Bilgiç ve ark. 2017 ⁵¹
	IGF-2 ↑	Rijlaarsdam ve ark. 2017 ⁵⁹
	NGF ↑	Guney ve ark. 2014 ⁵³
	NT-3 ↑	Bilgiç ve ark. 2017 ⁵¹
Entelektüel Yetiyitimi	BDNF ↑	Miyazaki ve ark. 2004 ¹⁰⁶
	NT-4 ↑	Miyazaki ve ark. 2004 ¹⁰⁶

* yukarı ok: istatistiksel olarak anlamlı yüksek, aşağı ok: istatistiksel olarak anlamlı düşük

Tablo 4. Nöronal büyüme faktör düzeyleri ve klinik semptomlar arasındaki ilişki

Büyüme Faktörü	Çalışma	Nörogelişimsel bozukluk	Örneklem grubu	Biyolojik Örnek	Semptomlar
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör	Rios ve ark. 2001 ⁴⁰	DEHB modeli	BDNF knockout fareler	Hipokampus	Hiperaktivite ile pozitif korelasyon
	Bimonte ve ark. 2003 ¹⁰⁹	Down sendromu modeli	Ts65Dn ratlar	Frontal korteks	Öğrenme becerileri ile pozitif korelasyon
	Corominas ve ark. 2013 ³⁸	DEHB	Erişkinler	Kan	Korelasyon yok
	Jeong ve ark. 2013 ³⁶	DEHB modeli	Spontan hipertansif ratlar (SHR)	Hipokampus	Uzamsal öğrenme ile pozitif korelasyon
	Zeni ve ark. 2016 ²⁵	DEHB	Çocuklar	Kan	Korelasyon yok
	Bilgiç ve ark. 2017 ⁵¹	DEHB	Çocuklar	Kan	Korelasyon yok
Gliyal derive nörotrofik faktör	Shim ve ark. 2015 ²⁶	DEHB	Çocuklar	Kan	Hiperaktivite ile pozitif korelasyon
Nöronal büyüme faktörü	Tiveron ve ark. 2013 ¹¹⁰	DEHB modeli	Spontan epilepsi benzeri nöbetleri olan fareler	Kan	Öğrenme, hafıza ile pozitif korelasyon
	Güney ve ark. 2014 ⁵³	DEHB modeli	Çocuklar	Kan	Korelasyon yok
Fibroblast büyüme faktörü	Smith ve ark. 2008 ⁶¹	DEHB modeli	FGFR1 knockout fareler	Dorsal telensefalon	Hiperaktivite ile negatif korelasyon
Transforming Büyüme Faktörü Beta1	Aswood ve ark. 2008 ⁸⁶	Otizm	Çocuklar	Kan	Sosyal beceriler ile pozitif korelasyon
Epidermal Büyüme Faktörü	Russo ve ark. 2013 ⁹⁸	Otizm	Çocuklar	Kan	Motor beceriler ile negatif korelasyon

Sonuç

Nöronal büyüme faktörlerinin klinik kullanıma ait veriler sık görülen DEHB ve OSB gruplarına aittir ve oldukça kısıtlıdır. Fakat artan kanıtlar nörogelişimsel bozukluklarda bir takım ortak nörobiyolojik özellik ve etyolojik faktörleri içerdiklerini göstermektedir. BDNF, GDNF ve NGF düzeylerindeki değişimler DEHB ve OSB arasındaki benzer patofizyolojik mekanizmaları işaret etmektedir. Ayrıca nörogelişimsel hastalıkların ortak klinik özellikleri ve bununla ilgili olabilecek nöronal büyüme faktörlerini ölçen biyolojik belirteçler bulunmaktadır.

Nörogelişimsel bozukluklarda tanı ve prognozun öngörülmesi için bir takım klinik ve gözlemsel ölçütler kullanılsa bile, hem bozuklukların karmaşık etiyojileri hem de klinik belirtilerin farklı zamanlarda ve ortamlarda değişmesi sebebiyle yardımcı biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Her ne kadar bu belirteçlerin düzeyleri ile ilgili çalışmalar bulunsun da, çocuk ve erişkin popülasyonda klinik kullanımları ile ilgili literatürde kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Bu nedenle tüm bu yolların ve büyüme faktörlerinin araştırılması nörogelişimsel hastalıklarda bu faktörlerin klinik kullanımı için yol gösterecektir.

Kaynaklar

1. Bothwell M. Neuronal growth factors: Springer and Verlag; Berlin 2013.
2. Ahmed F, Hristova K. Mechanism of TRK Receptor dimerization and activation. Biophys J. 2018;114:462.

3. Discher DE, Mooney DJ, Zandstra PW. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. *Science*. 2009;324:1673-7.
4. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordóñez T, López-Virgen V, Gómez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, González-Pérez O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;32:85-96.
5. Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:8060-4.
6. Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, van Dyck CH, Charney DS et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141:387-93.
7. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006;6:79-85.
8. Dincheva I, Lynch NB, Lee FS. The role of BDNF in the development of fear learning. *Depress Anxiety*. 2016;33:907-16.
9. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010;119:755-70.
10. Galvez-Contreras AY, González-Castaneda RE, Luquin S, González-Pérez O. Role of fibroblast growth factor receptors in astrocytic stem cells. *Curr Signal Transduct Ther*. 2012;7:81-6.
11. Azadi Sohi B. Cognitive task performances as biomarkers and candidate endophenotypes in childhood neurodevelopmental disorders: PhD thesis, King's College London (University of London); 2012.
12. Kwon HJ, Ha M, Jin HJ, Hyun JK, Shim SH, Paik KC, et al. Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19:366-71.
13. Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*. 2004;24:189-233.
14. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev*. 2008;28:692-708.
15. Ellison PAT, Semrud-Clikeman M. *Child neuropsychology: Assessment and interventions for neurodevelopmental disorders*: Springer Science and Business Media; Newyork, NY; 2007.
16. Sinzig J, Morsch D, Lehmkuhl G. Do hyperactivity, impulsivity and inattention have an impact on the ability of facial affect recognition in children with autism and ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:63-72.
17. Pasciuto E, Borrie S, Kanellopoulos A, Santos A, Cappuyns E, D'andrea L et al. Autism spectrum disorders: translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;124:71-87.
18. Mary A, Slama H, Mousty P, Massat I, Capiau T, Drabs V et al. Executive and attentional contributions to Theory of Mind deficit in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychol*. 2016;22:345-65.
19. Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, De Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1191.
20. Devine RT, Hughes C. Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child Dev*. 2014; 85: 1777-94.
21. Aspan N, Bozsik C, Gadoros J, Nagy P, Inantsy-Pap J, Vida P et al. Emotion recognition pattern in adolescent boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BioMed Research International*. 2014.
22. Shuai L, Chan RC, Wang Y. Executive function profile of Chinese boys with attention-deficit hyperactivity disorder: different subtypes and comorbidity. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26:120-32.
23. Charman T, Carroll F, Sturge C. Theory of mind, executive function and social competence in boys with ADHD. *Emotional and Behavioural Difficulties*. 2001;6:31-49.
24. Visser JC, Rommelse NN, Grevén CU, Buitelaar JK. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: a review of unique and shared characteristics and developmental antecedents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:229-63.
25. Zeni C, Tramontina S, Aguiar B, Salatino-Oliveira A, Pheula G, Sharma A et al. BDNF Val66Met polymorphism and peripheral protein levels in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134:268-74.
26. Shim S-H, Hwangbo Y, Yoon H-J, Kwon Y-J, Lee H-Y, Hwang J-A et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015;69:546-51.
27. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48:209-25.
28. Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32:643-54.
29. Volkow ND, Li T-K. Drugs and alcohol: treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences. *Pharmacol Ther*. 2005;108:3-17.
30. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. 2008;65:835-42.
31. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1065-79.
32. Tsai S-J. Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis. *Med Hypotheses*. 2003;60:849-51.

33. Rubia K. Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:19663-4.
34. Liu D-Y, Shen X-M, Yuan F-F, Guo O-Y, Zhong Y, Chen J-G et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. *Mol Neurobiol*. 2015;52:1467-76.
35. Fumagalli F, Racagni G, Colombo E, Riva M. BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knockout mice. *Mol Psychiatry*. 2003;8:898.
36. Im Jeong H, Ji E-S, Kim S-H, Kim T-W, Baek S-B, Choi SW. Treadmill exercise improves spatial learning ability by enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the attention-deficit/hyperactivity disorder rats. *J Exerc Rehabil*. 2014;10:162.
37. 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*. 2014;217:191-7.
38. Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M, Sanchez-Mora C, Palomar G, Valero S et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1267-75.
39. Gadow KD, Roohi J, DeVincent CJ, Kirsch S, Hatchwell E. Association of COMT (Val158Met) and BDNF (Val66Met) gene polymorphisms with anxiety, ADHD and tics in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:1542-51.
40. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001;15:1748-57.
41. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2002;27:699-711.
42. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*. 2000;71:44-56.
43. Amico F, Stauber J, Koutsouleris N, Frodl T. Anterior cingulate cortex gray matter abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2011;191:31-5.
44. Ouchi Y, Banno Y, Shimizu Y, Ando S, Hasegawa H, Adachi K, et al. Reduced adult hippocampal neurogenesis and working memory deficits in the Dgcr8-deficient mouse model of 22q11.2 deletion-associated schizophrenia can be rescued by IGF2. *J Neurosci*. 2013;33:9408-19.
45. Adisetiyo V, Tabesh A, Di Martino A, Falangola MF, Castellanos FX, Jensen JH et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder without comorbidity is associated with distinct atypical patterns of cerebral microstructural development. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2148-62.
46. Afshari FS, Chu AK, Sato-Bigbee C. Effect of cyclic AMP on the expression of myelin basic protein species and myelin proteolipid protein in committed oligodendrocytes: differential involvement of the transcription factor CREB. *J Neurosci Res*. 2001;66:37-45.
47. Balu DT, Hoshaw BA, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE, Lucki I. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res*. 2008;1211:37-43.
48. Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. *Behav Brain Res*. 2015;282:125-32.
49. Amiri A, Parizi GT, Kousha M, Saadat F, Modabbernia M-J, Najafi K, et al. Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;47:20-4.
50. Henderson CE, Phillips HS, Pollock RA, Davies AM, Lemeulle C, Armanini M et al. GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. *Science*. 1994;266(5187):1062-4.
51. 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;26:355-63.
52. Clemow DB, Steers WD, Tuttle JB. Stretch-activated signaling of nerve growth factor secretion in bladder and vascular smooth muscle cells from hypertensive and hyperactive rats. *J Cell Physiol*. 2000;183:289-300.
53. Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Dinc GS, et al. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett*. 2014;560:107-11.
54. 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 B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144:375-8.
55. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11946-50.
56. Jesmin S, Togashi H, Sakuma I, Mowa CN, Ueno K-I, Yamaguchi T et al. Gonadal hormones and frontocortical expression of vascular endothelial growth factor in male stroke-prone, spontaneously hypertensive rats, a model for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Endocrinology*. 2004;145:4330-43.
57. Jesmin S, Togashi H, Mowa CN, Ueno K-i, Yamaguchi T, Shibayama A et al. Characterization of regional cerebral blood flow and expression of angiogenic growth factors in the frontal cortex of juvenile male SHRSP and SHR. *Brain Res*. 2004;1030:172-82.
58. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva J, Rovira M et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 2005;389:88-93.

59. Rijlaarsdam J, Cecil CA, Walton E, Mesirow MS, Relton CL, Gaunt TR et al. Prenatal unhealthy diet, insulin-like growth factor 2 gene (igf2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with early-onset conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58:19-27.
60. Walton E, Pingault J-B, Cecil CA, Gaunt TR, Relton C, Mill J et al. Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: a prospective, methylome-wide study. *Molecular psychiatry*. 2017;22(2):250.
61. Smith KM, Fagel DM, Stevens HE, Rabenstein RL, Maragnoli ME, Ohkubo Y, et al. Deficiency in inhibitory cortical interneurons associates with hyperactivity in fibroblast growth factor receptor 1 mutant mice. *Biol Psychiatry*. 2008;63:953-62.
62. Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, Hinney A, Hebebrand J, Nigg JT, et al. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: an ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:815-26.
63. Lauritsen MB. Autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22:37-42.
64. Howlin P. Autism spectrum disorders. *Psychiatry*. 2006;5:320-4.
65. Mundy P, Kim K, McIntyre N, Lerro L, Jarrold W. Brief Report: Joint Attention and Information Processing in Children with Higher Functioning Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2016:1-6.
66. Demopoulos C, Hopkins J, Davis A. A comparison of social cognitive profiles in children with autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: a matter of quantitative but not qualitative difference? *J Autism Dev Disord*. 2013;43:1157-70.
67. Ahmed FS, Miller LS. Executive function mechanisms of theory of mind. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(5):667-78.
68. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:921-9.
69. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:63-90.
70. Cohen OS, Varlinskaya EI, Wilson CA, Glatt SJ, Mooney SM. Acute prenatal exposure to a moderate dose of valproic acid increases social behavior and alters gene expression in rats. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31:740-50.
71. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515:209.
72. Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:284.
73. Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:76-84.
74. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta neuropathologica*. 2006;112(3):287.
75. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002;58:428-32.
76. Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keyser C. Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:767-77.
77. Mariani J, Coppola G, Zhang P, Abyzov A, Provini L, Tomasini L, et al. FOXP1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. *Cell*. 2015;162:375-90.
78. Russo AJ. Correlation between hepatocyte growth factor (HGF) and gamma-aminobutyric acid (GABA) plasma levels in autistic children. *Biomark Insights*. 2013;8:BMI:11448.
79. Ha S, Sohn I-J, Kim N, Sim HJ, Cheon K-A. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: structure, function and connectivity across the lifespan. *Exp Neurobiol*. 2015;24:273-84.
80. Willsey AJ. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:92-9.
81. Bonath B, Tegelbeckers J, Wilke M, Flechtner H-H, Krauel K. Regional gray matter volume differences between adolescents with ADHD and typically developing controls: further evidence for anterior cingulate involvement. *J Atten Disord*. 2016;1087054715619682.
82. Casanova MF. The neuropathology of autism. *Brain Pathol*. 2007;17:422-33.
83. van Kooten IA, Palmén SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H, et al. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*. 2008;131:987-99.
84. Jacot-Descombes S, Uppal N, Wicinski B, Santos M, Schmeidler J, Giannakopoulos P, et al. Decreased pyramidal neuron size in Brodmann areas 44 and 45 in patients with autism. *Acta Neuropathol*. 2012;124:67-79.
85. Abdallah MW, Mortensen EL, Greaves-Lord K, Larsen N, Bonefeld-Jørgensen EC, Nørgaard-Pedersen B, et al. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128:61-9.
86. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol*. 2008;204:149-53.
87. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25:40-5.
88. Depino AM, Lucchina L, Pitossi F. Early and adult hippocampal TGF- β 1 overexpression have opposite effects on behavior. *Brain Behav Immun*. 2011;25:1582-91.
89. Qin X-Y, Feng J-C, Cao C, Wu H-T, Loh YP, Cheng Y. Association of peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor with autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1079-86.
90. Schuch V, Utsumi DA, Costa TVMM, Kulikowski LD, Muszkat M. Attention deficit hyperactivity disorder in the light of the epigenetic paradigm. *Front Psychiatry*. 2015;6:126.

91. van Mil NH, Steegers-Theunissen RP, Bouwland-Both MI, Verbiest MM, Rijlaarsdam J, Hofman A et al. DNA methylation profiles at birth and child ADHD symptoms. *J Psychiatr Res.* 2014;49:51-9.
92. Lee IH, Seo EJ, Lim IS. Effects of aquatic exercise and CES treatment on the changes of cognitive function, BDNF, IGF-1, and VEGF of persons with intellectual disabilities. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2014;18:19.
93. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene.* 2006;366:2-16.
94. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry.* 2002;7:673
95. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ et al. Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects with high-functioning autism. *Biol Psychiatry.* 2007;62:267-9.
96. Russo AJ. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with hepatocyte growth factor (HGF) and symptom severity in children with autism spectrum disorders (ASDs). *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014;6:13767.
97. Toyoda T, Nakamura K, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Suda S, et al. SNP analyses of growth factor genes EGF, TGF β -1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;360:715-20.
98. Russo AJ. Decreased epidermal growth factor (EGF) associated with HMGB1 and increased hyperactivity in children with autism. *Biomark Insights.* 2013;8:11270.
99. Russo AJ. Decreased phosphorylated protein kinase B (Akt) in individuals with autism associated with high epidermal growth factor receptor (EGFR) and low gamma-aminobutyric acid (GABA). *Biomark Insights.* 2015;10:21946.
100. Yang E-J, Ahn S, Lee K, Mahmood U, Kim H-S. Early behavioral abnormalities and perinatal alterations of PTEN/AKT pathway in valproic acid autism model mice. *PLoS One.* 2016;11:0153298.
101. Russo A, Krigsman A, Jepson B, Wakefield A. Decreased serum hepatocyte growth factor (HGF) in autistic children with severe gastrointestinal disease. *Biomark Insights.* 2009;4:3656.
102. Naldini L, Weidner KM, Vigna E, Gaudino G, Bardelli A, Ponzetto C et al. Scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable ligands for the MET receptor. *EMBO J.* 1991;10:2867-78.
103. Campbell DB, D'Oronzio R, Garbett K, Ebert PJ, Mirnics K, Levitt P et al. Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Ann Neurol.* 2007;62:243-50.
104. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci USA.*;103:16834-9.
105. 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;49:597-606.
106. 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;26:292-5.
107. Correia C, Coutinho A, Sequeira A, Sousa I, Lourenco Venda L, Almeida , et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav.* 2010;9:841-8.
108. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ et al. Decreased serum levels of transforming growth factor- β 1 in patients with autism. *Progress in Neuro- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:187-90.
109. Bimonte-Nelson HA, Hunter CL, Nelson ME, Granholm A-CE. Frontal cortex BDNF levels correlate with working memory in an animal model of Down syndrome. *Behav Brain Res.* 2003;139:47-57.
110. Tiveron C, Fasulo L, Capsoni S, Malerba F, Marinelli S, Paoletti F et al. ProNGF\NGF imbalance triggers learning and memory deficits, neurodegeneration and spontaneous epileptic-like discharges in transgenic mice. *Cell Death Differ.* 2013;20:1017.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mirç Barış Usta
 Ondokuz Mayıs Üniversitesi
 Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Sinir Bilimleri
 Samsun, Turkey
 e-mail: dr.miracbarisusta2@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 17.03.2018

Kabul tarihi/Accepted: 22.04.2018