

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**SEREBRAL PALSİLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ 1,  
ARİLESTERAZ AKTİVİTE DÜZEYLERİ İLE S100B  
SEVİYESİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Enver KEPENEK

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI

ŞANLIURFA

2017

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**SEREBRAL PALSİLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ 1,  
ARİLESTERAZ AKTİVİTE DÜZEYLERİ İLE S100B  
SEVİYESİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Enver KEPENEK

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından  
24.11.2016 tarih ve 16193 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2017

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışma sürecinde desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı, Değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI'ya,

İstatistiksel analiz konusunda yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e,

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail Koyuncu, Yrd. Doç. Dr. Adnan Kirit ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına,

Çalışmanın başlangıç sürecinde desteklerinden ötürü sevgili arkadaşım Dr. Mehmet Örenler'e,

Asistanlığım süresince eğitimime katkı sağlayan bütün hocalarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, sıkıntıları ve güzellikleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Enver KEPENEK**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİK	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebral Palsi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3.1. Prematurite	5
2.1.3.2. Perinatal Hipoksik-İskemik Hasar	5
2.1.3.3. Konjenital Anomaliler	6
2.1.3.4. Çoğul Gebelik	6
2.1.3.5. Neonatal İnme	6
2.1.3.6. İntrakranial Kanama	7
2.1.3.7. İntrauterin Enfeksiyon	7
2.1.3.8. Bilinen Postnatal Sebepler	7
2.1.4. Sınıflama	8
2.1.4.1. Erken Dönemde SP Bulguları	8
2.1.4.2. Nörolojik Davranış Bozuklukları	8
2.1.4.3. Gelişimsel Refleksler	9
2.1.4.4. Motor Postür ve Tonus	9
2.1.4.5. Spastik Tip	10
2.1.4.5.1. Spastik Dipleji	11
2.1.4.5.2. Spastik Hemipleji	12
2.1.4.5.3. Spastik Kuatripleji	12
2.1.4.6. Diskinetik Tipler	13

2.1.4.6.1. Koreatetoz	13
2.1.4.6.2. Distoni	13
2.1.4.7. Ataksik SP	13
2.1.5. Tanı ve Değerlendirme	14
2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene	14
2.1.5.2. Tanısal Değerlendirme	15
2.1.5.2.1. Görüntüleme	15
2.1.5.2.2. Elektroensefalografi	15
2.1.5.2.3. Lomber Ponksiyon	16
2.1.5.2.4. Metabolik ve Genetik Değerlendirme	16
2.1.5.2.5. Trombofili Paneli	16
2.1.5.2.6. Plasentanın Değerlendirilmesi	17
2.1.5.2.7. Görme Bozuklukları	17
2.1.5.2.8. İşitme Bozuklukları	17
2.1.5.2.9. Konuşma ve Dil Kusurları	17
2.1.5.2.10. Beslenme ve Büyüme	17
2.1.5.3. Tanı	18
2.1.6. Ayırıcı Tanı	19
2.1.6.1. Kas Güçsüzlüğü	19
2.1.6.2. Spastik Dipleji ve Kuatripleji	19
2.1.7. Adölesan ve Gençlerde SP	20
2.1.8. SP ile İlişkili Problemler	20
2.1.8.1. Entelektüel Engellilik	21
2.1.8.2. Nörogelişimsel Bozukluklar	21
2.1.8.3. Epilepsi	21
2.1.8.4. Görme Bozuklukları	21
2.1.8.5. Konuşma Bozuklukları	22
2.1.8.6. İşitme Bozuklukları	22
2.1.8.7. Gelişme Geriliği	22
2.1.8.8. Gastrointestinal Bozukluklar	22
2.1.8.9. Pulmoner Hastalıklar	23
2.1.8.10. Ortopedik Bozukluklar	23
2.1.8.11. Osteopeni	23
2.1.8.12. Üriner Bozukluklar	23

2.1.8.13. Kronik Ağrı	24
2.1.9. Tedavi	24
2.1.9.1. Fizyoterapi	24
2.1.9.2. Spastisite Tedavisi	25
2.1.9.3. Ortopedik Yaklaşım	25
2.1.9.4. İkincil Sorunların Tıbbi Tedavisi	25
2.2. Paraoksonaz	25
2.2.1. Tarihçe	26
2.2.2. Paraoksonaz Gen Ailesi	26
2.2.3. Paraoksonaz-1 Enziminin Yapısı	26
2.2.4. Paraoksonaz-1 Enziminin Fonksiyonları	28
2.3. S100B Proteini	29
2.3.1. Tarihçe	29
2.3.2. S100B Proteinin Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47
7. EKLER	57
Ek-1: Hasta Bilgilendirilmiş Olur Formu	57
Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu	58

<b>Tablo-1:</b> Artmış Serebral Palsi riskiyle ilişkili prenatal ve perinatal faktörler	4
<b>Tablo-2:</b> Serebral Palsi sınıflamasına göre sıklıkla etkilenen infantlar ve etiyolojik faktörleri	10
<b>Tablo-3:</b> Sosyodemografik verilerin karşılaştırılması	33
<b>Tablo-4:</b> Anne-baba eğitim durumlarının karşılaştırılması	34
<b>Tablo-5:</b> Hastaların hastalıkla ilişkili verileri ve ek patolojilerin durumu	35
<b>Tablo-6:</b> Biyokimyasal verilerin karşılaştırılması	36



**Grafik-1:** PON-S100B ilişkisi

37



## KISALTMALAR

<b>SP</b>	: Serebral Palsi
<b>PON</b>	: Paraoksonaz-1
<b>ARE</b>	: Arilesteraz
<b>LDL</b>	: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>DH</b>	: Doğum haftası
<b>PVL</b>	: Periventriküler lökomalazi
<b>İVK</b>	: İntraventriküler kanama
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner displazi)
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>İKK</b>	: İntrakranial kanama
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans görüntülemesi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>GLUT-1</b>	: Glukoz transporter tip 1
<b>HDL</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Zn</b>	: Çinko
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroze edici faktör
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL 1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 beta
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrikoksit sentaz
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>NG</b>	: Nazogastrik sonda

## ÖZET

### Serebral Palsili Hastalarda Paraoksonaz 1, Arilesteraz Aktivite Düzeyleri İle S100b Seviyesinin İncelenmesi

**Dr. Enver Kepenek**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Serebral palsili hastalarda Paraoksonaz-1, Arilesteraz aktivite düzeyleri ile S100B seviyesinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmaya Aralık 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Evde Bakım Birimi'ne kayıtlı, rutin takipleri yapılan, çalışmaya katılmayı kabul eden, Serebral Palsi tanısı almış, aktif enfeksiyonu bulunmayan, çocuk yaş grubunda 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu da, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, benzer sosyo-demografik özelliklere sahip 32 sağlıklı çocuk oluşturdu. Hasta ve kontrol grubuna ait sosyo-demografik veri formu oluşturularak veriler kaydedildi. Çalışmada, hastaların rutin kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinden 3-4 cc serum örneği alınarak, analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serumda trigliserid (TG), HDL ve LDL düzeyleri, PON ve ARE aktiviteleri, S100B protein düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hasta grubunun 19'u kız (%47.5), 21'i erkek (%52.5), yaş ortalaması 8.35'idi. Kontrol grubunun ise 15'i kız (%46.9), 17'si erkek (%53.1), yaş ortalaması 8.15'idi. Hasta ve kontrol grubunun doğum yerleri karşılaştırıldığında hasta çocukların daha yüksek bir oranda evde doğduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları annenin gebelik sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta gruptaki annelerin gebelik sayısı daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. SP'li hasta ebeveynlerinin akraba evliliği durumu hasta olanlarda anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Hasta ve kontrol grubunun aşılama durumları karşılaştırıldığında hasta grubun aşılama durumu anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. 17 hastanın 1 yaş altında tanı aldığı (%42.5), 18 hastanın 1-2 yaş arasında tanı aldığı (%45), 4 hastanın 2-3 yaş arasında tanı aldığı (%10), 1 hastanın ise 3 yaşında sonra tanı aldığı (%2.5) tespit edilmiştir. 40 hastanın tamamına birincil bakıcı olarak annesi bakmakta iken, 9'una baba (%22.5), 4'üne kız kardeş (%10), 1'ine erkek kardeş (%2.5), 1'ine de

babaanne (%2.5) yardımcı olmaktadır. Hastaların 25'ine anneleri (%62.5) tek başına bakmaktadır. Hastaların %97.5'inin fizik tedavi ihtiyacı olduğu ve bunların %20.5'ine evde herhangi bir fizik tedavi egzersizi uygulanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca fizik tedavi ihtiyacı olan hastaların %46.1'inin de profesyonel fizik tedavi desteği almadığı tespit edilmiştir. SP'li hasta grubunda ortalama PON değeri 4.81 ng/ml, kontrol grubunda 8.96 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Hasta grupta ortalama ARE değeri 50.13 u/ml, kontrol grubunda 57.12 u/ml olarak tespit edilmiştir. Yine hasta grupta ortalama S100B değeri ise 677.98 pg/ml, kontrol grubunda 266.33 pg/ml tespit edilmiştir. Bu 3 parametrede de istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlılık ortaya çıkmıştır. PON ile S100B arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters orantılı ilişki vardır.

**Sonuç:** Serebral Palsili hastalarda PON, ARE ve S100B düzeylerini karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada bu üç parametreye ait bulgular da kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Çalışmada ortaya çıkan bulgular ışığında Serebral Palsili hastalarda PON ve ARE'nin vaskülopati ve ateroskleroza bağlı gelişen oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini, S100B'nin ise beyin hasarındaki artışı gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PON ile S100B arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre beyin hasarının göstergesi olarak düşünülen S100B'nin seviyesi arttıkça PON düzeyleri düşmekte, aterogenez artmakta ve antioksidan mekanizma azalmaktadır. Buna bağlı olarak beyin hasarının arttığı, SP'nin şiddetlendiği ve ek nörolojik patolojilere yol açtığı düşünülebilir. Literatürde bu parametrelerle ilgili yeterli çalışma olmaması ve açıkladığımız ilişkiye ait çalışma bulunmaması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral palsy, paraoksonaz, aril esteraz, S100B

## ABSTRACT

### **Investigation of Paraoxonase 1, Arylesterase Activity Levels and S100b Levels in Patients with Cerebral Palsy**

**Dr. Enver Kepenek**

**Speciality Thesis, Department of Family Medicine**

**Purpose:** Paraoxonase 1, Arylesterase activity levels and S100B level are aimed to be investigated in patients with cerebral palsy.

**Method:** Forty patients, who were routinely followed-up, accepted to participate in the study, had a Cerebral Palsy diagnosis, and had no active infection, were included in the study between December 2016 and March 2017 in Sanliurfa Pediatric Hospital Home Care Unit. The control group consisted of 32 healthy children with similar socio-demographic features without any known anomalies. Socio-demographic data form for the patient and control group was created and data were recorded. In the study, 3-4 cc serum samples were taken from the blood samples taken during routine control of the patients and kept at -80 ° C until the time of analysis. Serum triglyceride (TG), HDL and LDL levels, PON and ARE activities, and serum levels of S100B protein were examined.

**Findings:** In the study group, 19 patients (47.5%) were female, 21 were male (52.5%) and the average age was 8.35. 15 of the control group were female (46.9%), 17 were male (53.1%) and the mean age was 8.15. When the place of birth of the patient and the control group were compared, it was found that the sick children were born in a house with a higher rate, and a statistically significant difference was found. When the patient and control groups were compared in terms of the number of pregnancies, the number of pregnancies in the patient group was found to be higher and a statistically significant difference was found. The consanguineous marriage status of the patient's parents with SP is significantly higher in the sick. When the immunization status of the patient and the control group were compared, the vaccination status of the patient group was significantly lower. It was detected that 17 patients were diagnosed under 1 year of age

(42.5%), 18 patients were diagnosed between 1 and 2 years (45%), 4 patients were diagnosed between 2 and 3 years (10% 2.5). While mother, as the primary caregiver, looks after all 40 patients, father (22.5%) assists 9, sister (10%) assists 4, brother (2.5%) assists 1, and father's mother (2.5%) assists 1. Mothers of 25 patients (62.5%) look after them alone. It was determined that 97.5% of the patients needed physical therapy and 20.5% of them did not apply any physical therapy exercise at home. It was also found that 46.1% of the patients in need of physical therapy did not receive professional physical therapy support. The mean PON level was found to be 4.81 ng / ml in the patient group with SP and 8.96 ng / ml in the control group. The mean ARE value was 50.13 u / ml in the patient group and 57.12 u / ml in the control group. The mean S100B value was 677.98 pg / ml in the patient group and 266.33 pg / ml in the control group. Statistically significant values were found for all these 3 parameters. There is a statistically inversely proportional relationship between PON and S100B.

**Conclusion:** In this study, in which it was aimed to compare PON, ARE and S100B levels in patients with cerebral palsy, the findings of these three parameters were statistically more significant than the control group. Findings in the study suggest that PON and ARE may be indicative of oxidative stress due to vasculopathy and atherosclerosis in cerebral palsy patients, and that S100B may show an increase in brain damage. In addition, an inversely proportional relationship was established between PON and S100B. Accordingly, as the level of S100B, which is considered as a sign of brain damage, increases, PON levels decrease, atherogenesis increases and antioxidant mechanism decreases. It can be considered that brain damage is increased, SP is exacerbated and leads to additional neurological pathologies accordingly. The fact that there are not enough studies on these parameters in the literature and that there is no study of the association we have explained suggests that prospective studies with more patients in number are needed in this regard.

**Keywords:** Cerebral palsy, paraoxonase, arylesterase, S100B

## 1. GİRİŞ

2004 yılında yapılan Uluslararası Serebral Palsi Tanım ve Sınıflama Çalıştayında yapılan tanımlamaya göre; gelişmekte olan beyinde (prenatal dönem dahil) oluşan zedelenme sonucu, ilerleyici olmayan ve hareketi kısıtlayan, kalıcı motor işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğu Serebral Palsi (SP) olarak tanımlanmıştır (1). Bu bozukluk progresif olmamasına rağmen klinik durum beyin gelişimi ile birlikte değişiklikler gösterebilmektedir.

Temel patoloji motor işlev bozukluğunda olmasına rağmen hasar görmüş beynin diğer bölümlerinin de etkilenmesi sonucu duyuşsal, bilişsel sorunlar ile konuşma, davranış ve uyku problemleri de eşlik eder (2).

En önemli risk faktörleri prematurite ve düşük doğum ağırlığına ek olarak, SP gelişiminde artmış riskle ilişkili birçok prenatal ve perinatal risk faktörü tanımlanmıştır (3). SP etiyojisi multifaktöriyeldir; çoğu vakada prenatal sebepler ön plandayken, kimi vakada ise perinatal bir sebep olan hipoksi-iskemi rol oynar (4). Birçok vakada net bir sebep bulunamazken; prematurite en önemli etiyojistik faktör olarak ön plan çıkmaktadır (5).

Paraoksonaz-1 (PON), arilesteraz (ARE) ve paraoksonaz aktivitesi içeren, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (6). PON bunun dışında aktivite polimorfizm göstermeyen ARE aktivitesine de sahiptir (7). ARE aktivitesinin, PON aktivitesindeki değişikliklerden etkilenmeyerek asıl protein konsantrasyonunu gösterdiği bildirilmiştir (8). PON ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve benzer aktif merkezlere sahip olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON'ın polimorfik değişim göstermesine rağmen ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Ayrıca iki enzimin doğal substratları farklı olmasına rağmen PON enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidrolize etme yeteneğine sahiptir.

PON enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötrale etme kapasitesine sahip olması nedeniyle antioksidan işlev de göstermektedir. PON karaciğer, böbrek, ince bağırsak gibi birçok dokuda ve serumda bulunmaktadır (9).

S100; omurgalı canlılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, multijenik bir aile olduğu bilinmektedir. İntraselüler ve ekstraselüler olmak üzere birçok düzenleyici aktivitesi bulunmaktadır (10). Bu ailenin S100 şeklinde isimlendirilmesi, %100 doygun amonyum sülfat solusyonunda eritilebilir olmasından kaynaklanmaktadır (11). Bu aileye ait üyelerin tümü; birçok efektör proteinle etkileşerek enzim aktivitelerini düzenlemekte, sitoskeletin yapısal dinamiklerini etkilemekte, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenlemekte ve kalsiyum homeostazını sağlamaktadırlar. S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beyin onarımında önemli rol oynadığını ve beyin hasarı sonrası artan ekstraselüler konsantrasyonun ek hücre hasarlarının nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürülmektedir (10).

Şimdiye kadar Serebral Palsi hastalarında PON, Aril Esteraz enzimleri ve S100B proteini karşılaştırmalı olarak çalışılmadığından yukarıda belirtilen parametreler üzerinden Serebral Palsi hastalarında bu parametrelerle ilişkili faktörlerin araştırılarak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Serebral Palsi**

#### **2.1.1. Tanım**

2004 yılında yapılan Uluslararası Serebral Palsi Tanım ve Sınıflama Çalıştayında yapılan tanımlamaya göre; gelişmekte olan beyinde (prenatal dönem dahil) oluşan zedelenme sonucu, ilerleyici olmayan ve hareketi kısıtlayan, kalıcı motor işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğu Serebral Palsi olarak tanımlanmıştır (1). Bu bozukluk progresif olmamasına rağmen klinik durum beyin gelişimi ile birlikte değişiklikler gösterebilmektedir.

Temel patoloji motor işlev bozukluğunda olmasına rağmen hasar görmüş beynin diğer bölümlerinin de etkilenmesi sonucu duyuşsal, bilişsel sorunlar ile konuşma, davranış ve uyku problemleri de eşlik eder (2).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Ortalama SP prevalansı 1000 canlı doğumda 2 olarak raporlanmıştır. Prevalansın term infantlarla kıyaslandığında preterm bebeklerde çok daha yüksek olduğu ve gestasyonel yaşta ve doğum ağırlığındaki azalmayla prevalansın arttığı gözlenmiştir (12). Her ne kadar preterm bebekler yüksek risk altında olsa da preterm SP'li bebeklerin toplam SP popülasyonunun yarısından azını oluşturduğu da belirtmek gerekir. Geniş çapta yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastaların yaklaşık %25'ini 32 haftanın altındaki pretermilerin, %10-20'sini 32-36 haftalık bebeklerin, kalanını ise 36 hafta üstü bebeklerin oluşturduğu tespit edilmiştir (13).

#### **2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

En önemli risk faktörleri prematurite ve düşük doğum ağırlığına ek olarak, SP gelişiminde artmış riskle ilişkili birçok prenatal ve perinatal risk faktörü tanımlanmıştır (3). Ancak, hala çoğu olguda bilinen risk faktörlerine rastlanamamaktadır. Bilinen değiştirilebilir risk faktörleri arasında gebelikte aşırı alkol alımı, sigara kullanımı, annenin obez oluşu ve gebelikte

geçirilen enfeksiyonlar yer almaktadır (14). SP çoğunlukla multifaktöriyel ve birden çok risk faktörünü barındırır şekilde görülmektedir.

SP etiolojisi multifaktöriyeldir; çoğu vakada prenatal sebepler ön plandayken, kimi vakada ise perinatal bir sebep olan hipoksi-iskemi rol oynar (4). Birçok vakada net bir sebep bulunamazken; prematurite en önemli etiyolojik faktör olarak ön plan çıkmaktadır (5). En sık görülen artmış SP riskiyle ilişkili prenatal ve perinatal risk faktörleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Artmış Serebral Palsi riskiyle ilişkili prenatal ve perinatal faktörler (22)

	<b>Tahmini Risk</b>
<b>Prematurite</b>	
DH<28 hafta	%60.4
DH 28-31 hafta	%32.0
DH 32-36 hafta	%5.0
<b>Düşük Doğum Ağırlığı</b>	
<1500 g	%44.5
1500-2500 g	%7.6
<b>İntrauterin Enfeksiyonlar</b>	
Gebelikte Geçirilmiş Enfeksiyon	%2.9
Maternal Koryoamnionit	%1.9
<b>Preeklampsi</b>	%1.9
<b>Ablasyo Plasenta</b>	%10.9
<b>Çoğul Gebelik</b>	%3.7
<b>Gebelikte Aşırı Alkol Alımı</b>	%3.3
<b>Sigara Kullanımı</b>	%1.8
<b>Maternal Obezite (gebelik öncesi BMI&gt;30)</b>	%1.6
<b>Gestasyonel Haftaya Göre Gerilik</b>	%3.7
<b>Diğer Konjenital Anomaliler</b>	%5.2
<b>5. Dk APGAR Skorunun &lt;7 Olması</b>	%27.0
<b>Yenidoğan Enfeksiyonları</b>	%14.7
<b>Respiratuar Distress Sendromu</b>	%2.4
<b>Doğum Sonrası Mekanik Ventilatör İhtiyacı</b>	%2.4
<b>Doğum Sonrası Antibiyoterapi İhtiyacı</b>	%1.7
<b>Yenidoğan Konvülziyonları</b>	%7.4

DH: Doğum haftası

### 2.1.3.1. Prematurite

SP, çok düşük doğum ağırlığı ile doğan infantların (<1500 g) yaklaşık %5-15'inde gelişmektedir. Bu popülasyonda SP genellikle periventriküler lökomalazi (PVL), intraventriküler kanama (İVK) ve bronkopulmoner displazi (BPD) ile ilişkilidir (15).

- **PVL:** Beyin beyaz cevherinde gelişen nekrozun, spesifik olarak dorsolateral bölgeden lateral ventriküllere kadar olan kısmı tutması ile karakterizedir. En olarak perinatal inflamasyon gibi sebeplerde serebral iskemi eşliğinde PVL gelişimine sebep olarak SP gelişimine zemin hazırlayabilir (16).
- **İVK:** Ciddi İVK, periventriküler hemorajik enfark ve posthemorajik hidrosefali SP gelişimine sebep olabilir (17).
- **BPD:** BPD'den etkilenmiş preterm infantlarda motor gelişim bozukluğu ortaya çıkma ihtimali çok daha yüksektir. Sebebi çok net olmasa da yüksek dozda kortikosteroid kullanımının önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (18).

### 2.1.3.2. Perinatal Hipoksik-İskemik Hasar

SP etiolojisinde sıklıkla perinatal hipoksi-iskemiden şüphelenirse de SP'li olgularının sadece küçük bir bölümü bu etiyolojik faktöre sahiptir (19). Doğum asfiksisinin tanımına bağlı olarak çeşitli çalışmalarda SP'ye sebep olma oranı %3-50 arasında değişebilmektedir (20). Hatta American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'in 213 SP'li çocukla yaptığı bir çalışmada bu oran sadece %1 olarak bulunmuştur (21).

Ciddi perinatal hipoksi geliştiği zaman, infantın yaşamının ilk günlerinde heterojen, klinik olarak bozulmuş nörolojik fonksiyonlar olarak tanımlanmış, normal olmayan bilinç durumu ya da nöbetler içeren, sıklıkla solunuma başlamakta ve sürdürmekte zorluğun eşlik ettiği ve azalmış kas tonusu ile karakterize yenidoğan ensefalopatisi olarak ortaya çıkar (21).

Ciddi intrapartum hipoksi-iskemiye maruz kalan yenidoğan nöbet, koma, hipotoni, diğer organ disfonksiyonları, kalıcı şekilde düşük APGAR skoru ve derin metabolik asidozun belirtilerine sahip olabilir. Perinatal hipoksi-iskemi aynı zamanda spinal kordun gri cevherinde nekroza sebep olarak hipokinezi, refleks kaybı ve kas tonusu kaybı görülebilir (22).

Akut intrapartum hipoksik-iskemik olay nedeniyle gelişen SP'li infantlarda daha sıklıkla spastik kuartiplejik ve diskinetik tip görülmektedir.

### **2.1.3.3. Konjenital Anomaliler**

Santral sinir sisteminin (SSS) yapısal anomalileri özellikle SP'li çocuklarda normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir (23). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, SP'li popülasyonda konjenital SSS anomalisi görülme oranı %14 iken, kontrol grubunda bu oran %1 olarak tespit edilmiştir (24).

SP'li çocuklarda ortaya çıkan beyin anomalilerinin biyolojik temelleri genellikle bilinmemektedir. Bazı hasarlar beynin gelişimi sırasında ve hücre proliferasyonu sürecinde, migrasyon, diferensiyasyonun etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır (25). Gelişim kusurları sıklıkla radyasyon maruziyeti, toksinler ya da gestasyonun kritik dönemlerinde geçirilen enfeksiyonlar sebebiyle oluşmaktadır(26). Bazı bozukluklar genetik geçişle geçmekte iken kimisi ise kromozomal anomaliler eşliğinde ortaya çıkabilmektedir (27).

### **2.1.3.4. Çoğul Gebelik**

Çoğul gebelik durumlarında SP riski artmaktadır (28). Bu duruma düşük doğum ağırlığı, prematurite, konjenital anomaliler ve kord sarkması gibi durumlarında katkı sağladığı düşünülmektedir(29). Yapılan bir çalışmada SP prevalansı tekli gebelik %1.6, ikiz gebelikte %7.3, üçüz gebelikte %28 olarak tespit edilmiştir (30).

İkiz gebeliklerden birinin ölümü de aynı zamanda SP gelişme riskini arttırmaktadır (24). Bu durumun oluş mekanizması olarak da ex-fetüs tarafından salınan tromboplastinin yaşayan ikize zarar verdiği düşünülmektedir. Ayrıca bazı tekil görünen gebeliklerde de fark edilmemiş ölü ikizin SP'ye yol açıyor olabileceği düşünülmektedir (31).

### **2.1.3.5. Neonatal İnme**

Perinatal dönemde gelişen inme özellikle hemiplejik tipte SP'ye yol açmaktadır. Tromboemboli ve trombotik bozukluklar bu bozukluğun etiyojisine yol açar. Lezyonlar kraniyal

görüntülemelerde neonatal nöbetleri takiben görülebilmektedir. Ancak bazı yenidoğanlarda, infantil dönem ya da çocukluk dönemine kadar, hemipleji ya da diğer anomalilerin gelişimi ertelenmekte ve hastalar bu döneme kadar asemptomatik olabilmektedirler (32).

Prenatal sebepler arasında hiperkoagülabilite, vaskülopatiler ve etkilenmiş plasenta ya da fetüse sekonder gelişen emboli sayılabilmektedir(33). Erken infantil dönemde gelişen inme sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz sinüs trombozu, emboli ve konjenital kalp hastalığı neticesinde ortaya çıkabilir (34).

### **2.1.3.6. İntrakranial Kanama**

İntrakranial kanama (İKK) yenidoğanlarda nadiren görülmesine rağmen, sıklıkla nöromotor anomalilere yol açar. Konvülsiyon, anormal hareketler, apne, letarji, irritabilite, kusma ve fontanel kabarıklığı gibi semptomlar hızlı ve dramatik bir şekilde ortaya çıktığı için tanı kraniyal görüntüleme ile kolaylıkla konulabilir (35).

### **2.1.3.7. İntrauterin Enfeksiyon**

İntrauterin enfeksiyon artmış SP riskiyle ilişkilidir. Sitomegalovirus, Sifiliz, Zika Virus, Varicella ve Toxoplasma özellikle konjenital enfeksiyonlarda rol oynar. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar ve term infantlarda gelişen koryoamnionit de SP'ye sebep olabilmektedir (36). Yine preterm infantlarda gelişen perinatal enfeksiyonlar da PVL patogenezinde kritik rol oynayarak SP'ye yol açabilir (37)

### **2.1.3.8. Bilinen Postnatal Sebepler**

Birçok SP'li vaka prenatal ya da perinatal sebeplere bağlı olarak ortaya çıksa da, erken çocukluk ve infantil dönemde de bazı sebeplerle SP gelişebilir. SP'li hastaların %10-18'inde hastalık daha sonra ortaya çıkmaktadır (38). Bu vakaların büyük bir bölümü spastik tip SP hastasıdır. Bilinen en sık postnatal sebepler;

- İnme
- Travma
- Boğulma gibi ciddi hipoksik olaylar

- Sepsis ya da menenjit
- Kernikterus
- Ve diğer ensefalopatiler olarak sıralanabilir.

#### **2.1.4. Sınıflama**

SP sınıflaması motor anomalilerin tipleri ve dağılımı üzerine yapılmaktadır (39). İnfantil dönemde bazı semptomlar ortaya çıkıyor olsa da özellikle beş yaşından sonra SP daha rahatlıkla tanımlanabilmektedir.

Bazı durumlarda birden çok sendrom bir hastada çakışabilir. Örneğin; orta derecede diskinetik bulgular tüm spastik sendromlarda ortaya çıkabilirken, diskinetik ve ataksik sendromlu hastalar piramidal bulgulara sahip olabilirler (33).

##### **2.1.4.1. Erken Dönemde SP Bulguları**

Anormal obstetrik ve perinatal öyküsü olan infantlar artmış SP gelişme riski altında olduklarından dikkatlice takip edilmelidirler (5).

SP statik bir bozukluk olsa da, sinir sisteminin gelişimi ile klinik bulgular da değişebilmektedir. Bu yüzden kesin tanı amacıyla birçok tetkik yapılması gerekmektedir. Ancak bu durumda özellikle preterm infantlarda pek mümkün değildir.

##### **2.1.4.2. Nörolojik Davranış Bozuklukları**

SP'den şüphelendiren nörolojik davranış bozuklukları aşırı uysallık ya da irritabilite olarak sayılabilir. Tipik olarak yenidoğan döneminde az beslenme dikkat çeker. Bebek sıklıkla irredir, huzurlu bir şekilde uyuyamaz, sıklıkla kusar, kucağa almak güçtür ve zayıf görsel dikkate sahiptir (32).

### **2.1.4.3. Gelişimsel Refleksler**

Normal infantlarda çocuğu gelişimsel refleks postürle ile ilişkilidir ve genellikle üç ile altıncı aylar arasında kaybolur. Ancak SP'li hastalarda bu refleksler genellikle uygun şekli almazlar ya da kaybolmazlar (40). Bu yüzden bu durumun ya da gecikmenin saptanması erken dönemde gelişen bir motor bozukluk olarak düşünölmelidir (41).

Abartılı tonik labirent refleksi mevcut olan hastalar opistotonik postüre ya da uygun olan zamandan daha erken yuvarlanma hareketlerine başlayabilirler.

Diğer anormal bulgular ise infant vertikal olarak askıya alındığında ortaya çıkabilir. İlk birkaç ayda bebek için uygun pozisyon havada oturmaya çalışmak iken anormal yanıt ise bacakların kalıcı bir şekilde ekstansiyonudur.

### **2.1.4.4. Motor Postür ve Tonus**

Ekstremitelerdeki tonus normal, artmış ya da azalmış olabilmektedir. Kalıcı olarak avuç sıkma hareketi gözlenebilir. Anormal ağız hareketleri (dil çekme ve itme, tonik ısırma, oral hipersensitivite ve yüz buruşturma) saptanabilir. Başı tutamama da aynı zamanda erken dönem bulgularından biri olabilir (34).

İnfant prone ve supin pozisyonlarında gözlemlenmelidir. Postür ve tonus destekli oturma, önden ve vertikal askıya alma durumlarında değerlendirilmelidir. İnfant uygun ay aralığında, kendini elleri ve kollarıyla destekleyerek, vücudunu çevirebilmelidir.

Serebral Palsi sınıflaması ve bu sınıflamaya göre sıklıkla etkilenen infantlar ile etiyolojik faktörleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** Serebral Palsi sınıflamasına göre sıklıkla etkilenen infantlar ve etiyolojik faktörleri (33)

	<b>SP'li Hastalar Arasında Görülme Sıklığı</b>	<b>Etiyolojik Faktör</b>	<b>Etkilenen İnfantlar</b>
<b>Spastik Subtipler</b>			
Spastik Dipleji	%13-25	- Genellikle PVL ile ilişkili	- Preterm infantlar - Doğum haftası azaldıkça risk artar
Spastik Hemipleji	%21-40	- Neonatal inme - Beyin gelişim bozuklukları	- Normal doğum ağırlığına sahip term infantlar
Spastik Kuatripleji	%20-43	- Konjenital enfeksiyolar - Serebral disgenezi - Perinatal ya da postnatal olaylar	- Genellikle term düşük doğum ağırlıklı infantlarda ortaya çıkmasına rağmen preterm infantlarda da görülebilir
<b>Diskinetik Subtipler</b>	%12-14	- Birçok olguda talamus,bazal ganglionlar, hipokampus, retikular formasyon ve serebellumda hasara neden olan perinatal asfiksi - Kernikterus koreatetoik SP'ye neden olabilir	- Çoğunlukla term infantlar
<b>Ataksik SP</b>	%4-13	- Çoğu olguda erken prenatal olaylar - Etiyoloji sıklıkla belirsiz	- Term infantlar

#### 2.1.4.5. Spastik Tip

Spastik tip SP tanımlamaya göre değişkenlik göstermektedir. Simetrik ya da asimetric olmasının yanında bir ya da birden çok ekstremitayı tutabilmektedir.

Spastik SP'li hastalar özellikle üst motor nöron bulgularına sahiptir. Ancak çocuklarda görülen üst motor nöron kusurları yetişkinlerdeki kusurlara göre farklılıklar göstermektedir (42). Bu durum gelişen beynin benzer hasara farklı yanıtlar vermesiyle ilişkilidir. Üst motor nöron kusurları pozitif ve negatif bulgulara sahiptir (43).

• Pozitif bulgular; Pozitif bulgular özellikle artmış istemsiz kas aktivitesi ve hareketlerle ilişkilidir.

- Spastik hipertoni
- Gerilme refleksinde görülen hipereksitabilite ile gelişen hiperrefleksi
- Ekstensor plantar yanıtlar
- Klonus

• Negatif bulgular; Negatif bulgular uygun olmayan kas aktivitesi ya da kas aktivitesinin uygun olmayan kontrolü ile ilişkilidir.

- İstemli hareketlerde yavaşlık
- İnce motor hareketlerde bozulma
- İzole bağımsız hareketleri yapmada güçlük
- Yorgunluk, güçsüzlük

Negatif bulgular pozitif bulgulara oranla daha fazla engellilik ortaya çıkarır ve tedaviye daha az yanıt verir.

#### **2.1.4.5.1. Spastik Dipleji**

Orta düzeyde spastik diplejiye sahip hastalar görece daha iyi el fonksiyonlarına sahiptir ve bağımlı engellilik durumları daha azdır. Ciddi etkilenmiş hastalarda üst ekstremitte fonksiyonları azalma, spastisitenin derecesine bağlı olarak kontraktürlerin varlığı, duyu kaybı ve ilgili istemsiz hareketler ve zihinsel gelişimde kusurlar olabilmektedir.

Etkilenmiş hastalarda fleksiyonun derecesi değişkendir, kimi hastada el bileği ve diz eklemi fleksiyonda iken kimi hastada da kalça ekleme fleksiyon addüksiyon ve iç rotasyon mevcuttur. Ayakta ekinovalgus ya da kalkaneovalgus deformitesi gözlenebilmektedir. Parmakların ekstansiyonu, yumruğun abdüksiyonu, bileğin ekstansiyonu ve ön kolun supinasyonu kısıtlanmıştır.

Birçok hastada belin alt kısmında atrofi gelişir. Zayıf iki nokta diskriminasyonu ve astereognozis hemen tüm spastik tiplerde görülen SSS orijinli bir duyuusal bozukluktur (44). Aynı zamanda vazomotor bozukluklar da görülebilmektedir.

PVL ve tek unilateral hemorajik enfarktı olan hastalarda asimetrik spastik dipleji görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla simetrik tip spastik diplejiye nazaran çok daha ciddi engellilikle ilişkilidir.

#### **2.1.4.5.2. Spastik Hemipleji**

Konjenital spastik hemiplejide prezantasyon farklılıklar gösterse de kol tipik olarak bacadan daha fazla etkilenmektedir. Etkilenen taraftaki omuz sıklıkla retrakte ve parmaklar fleksiyonda ve addüksiyonda kalmaya meyillidir. Kalça eklemi fleksiyon ve addüksiyonda, diz ve ayak bileği fleksiyondadır.

Postnatal etiyojisi mevcut spastik hemiplejide, motor bozukluklar daha sınırlıdır. Atetotik postür bazen spastisiteye eşlik eder (5). Spastik hemiplejisi olan çoğu çocuk aynı zamanda duyuusal defisitlere de sahiptir. Bu durum ciddi bir motor defisit olmamasına etkilenmiş tarafta gelişme geriliği görülmesiyle kendini gösterir (45). Entelektüel gelişim geriliği, hemianopsi ve konvülsiyonlar gibi durumlarla ilişkili engellilik durumları, prenatal ya da perinatal sebeplere bağlı hastalarda daha kötüdür (46).

#### **2.1.4.5.3. Spastik Kuatripleji**

Spastik kuatriplejili çocuklar ciddi problemler yaşarlar. Bu hastalar entelektüel kapasite zayıflığı, iletişim bozuklukları, görsel bozukluklar, epilepsi, beslenme zorlukları ve pulmoner rahatsızlıklar gibi birçok bozukluğa, hemiplejik ya da diplejik hastalara oranla daha sık maruz kalırlar (47).

#### **2.1.4.6. Diskinetik Tipler**

Diskinetik SP'li hastalar sıklıkla birden çok istemsiz hareket formlarını barındırır. Diskinezi ayrıca bazı spastik SP'li hastada da görülebilmektedir. Dizarti, motor ve entelektüel

bozukluğun derecesi ise değişkindir. Spastik tipten farklı olarak saf diskinetik hastalarda pozisyonel bir sorun olmadıkça kontraktür gelişmez (48).

#### **2.1.4.6.1. Koreatetoz**

Korea hızlı, düzensiz ve tahmin edilemeyen küçük kas gruplarının ya da bağımsız kasların tekrarlayıcı bir şekilde kasılması (yüz, bulbar, proksimal ekstremiteler, el ve ayak parmağı kasları gibi) olarak tanımlanmaktadır. Atetoz ise yavaş, yumuşak ve kıvrak hareketlerin distal kas grubunda görülmesi olarak tariflenir.

Koreatetozik SP'li çocuklarda karşı grup kaslarda dissinerji görülür. Heyecanlanma, postür değişikliği ya da bir hareketin yapılmak istenmesi anormal hareketleri indüklemektedir.

Atetoz en çok bir şeye ulaşılmaya çalışıldığında parmaklar ekstansiyona ve abduksiyona uğradığında dikkat çekici olmaktadır. Stres, heyecan ya da ateş ise koreayı arttırmaktadır. Ateş bazı olgularda ballismusa sebep olmaktadır (49). Primitif refleksler korunmuştur. Yüz buruşturma hareketleri orofaringeal zorluklara neden olabilmektedir.

#### **2.1.4.6.2. Distoni**

Bu tipteki hastaların çoğunda yenidoğan refleksleri kalıcı ve gergin olmasına rağmen distoni mevcuttur. Distonik tipteki hastalar, diğer diskinetik tipteki hastalara kıyasla daha ciddi olarak etkilenmiştir. Aynı zamanda bu hastalarda piramidal bulgular ve anartriye görülebilmektedir.

#### **2.1.4.7. Ataksik SP**

Ataksik SP'de prezantasyon değişkindir (50). Belirli motor hareketler ve konuşma yeteneği tipik olarak geri kalır. Zamanla ataksi ağırlaşmaya başlar. Genellikle motor bozukluğun ciddiyeti arttıkça ilişkili engellilik durumları da kötüleşir. Konuşma entelektüel kapasitedeki zayıflık nedeniyle tipik olarak yavaş, düzensiz ve patlayıcı tarzda olmaktadır.

Ataksik SP nadir görülen bir durumdur ve diğer ilerleyici nörodejeneratif bozukluklarla ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır.

Bunların dışında hipotonik SP’de genellikle sınıflandırılmayan bir SP tipidir. Hastaların büyük bölümü infantil dönemde hipotonik iken ilerleyen dönemde spastik, diskinetik ve kısmen de ataksik tipe dönebilirler. Ancak bazı olgularda tonus zayıf kalır ya da değişkenlik gösterebilir. Gelişim aşırı bir şekilde geri kalır ve etkilenen çocuklar asla yürüyemez ya da ayağa kalkamazlar. Diğer SP tiplerinde görülen tipik bulgular bu tip görülmez.

## **2.1.5. Tanı ve Değerlendirme**

### **2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene**

SP’den şüphelenilen çocukta değerlendirme detaylı bir anamnez ve fizik muayene içermeli ve aşağıdaki maddeleri içermelidir:

- SP risk faktörlerini içeren bir doğum ve prenatal öykü
- Yapılan yenidoğan taramaları
- SP ile ilişkili aşağıdaki rahatsızlıklardan biri bulunan akraba (genetik yatkınlık)
  - Entelektüel zayıflık/gelişimsel bozukluklar
  - Konvülziyonlar
  - Nöromotor/hareket kusurları
  - Eklem kontraktürleri/rijidite
  - Tromboz/vasküler bozukluklar
  - Konjenital anomaliler
  - İnfertilite
  - Tekrarlayan düşükler/ölü doğum
  - Yetişkin tipte nörodejeneratif bozukluklar
- Gelişimin değerlendirilmesi
- Yaşa uygun motor gelişimin kontrolü
- Motor tonusun değerlendirilmesi
- Postür ve koordinasyonun değerlendirilmesi
- Eşlik eden bozuklukların taranması
- Fonksiyonel herhangi bir engelliliğin değerlendirilmesi

### **2.1.5.2. Tanısal Değerlendirme**

SP tanısı klinik olarak konulmaktadır. SP'yi destekleyecek herhangi bir spesifik test bulunmamaktadır. Ancak SP tanısı alan her hastaya, etiyolojik faktörün saptanması ve diğer hastalıkların dışlanması amacıyla tanısal değerlendirme yapılmalıdır.

İnfant ve çocuklarda tanısal değerlendirme şunları içermelidir (51):

- Daha önce hiç yapılmamış tüm SP tanılı hastalarda beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MR)
- Şüpheli konvülziyon durumlarında elektroensefalografi (EEG)
- Tekrarlayan konvülziyonları olan, ataksik-spastik yürüme ya da diskinezi benzeri hareket bozukluğu olan hastalarda lomber ponksiyon yapılması
- MR'da beyin hasarı saptanan, atipik semptomları mevcut olan ya da anamnez ve görüntüleme ile etiyolojik faktör saptanmayan hastalarda metabolik-genetik testler yapılması
- Hemiplejik SP'li hastalarda ya da MR'da serebral enfark saptanan hastalarda trombofili paneli bakılması

#### **2.1.5.2.1. Görüntüleme**

SP tanılı tüm çocuklarda eğer henüz etiyoloji saptanmamışsa beyin MR incelemesi yapılmalıdır. MR değerlendirmesi SP'li hastaların %90'ında anormal bulgular içerir (51). MR sonucunun anamnez ile birlikte değerlendirilmesi ile hasarın prenatal, perinatal ya da postnatal olup olmadığı çoğunlukla ortaya çıkar.

SP'li hastalarda görülen patolojik bulgular çoğunlukla hipoksik-iskemik lezyonlar (PVL), kortikal malformasyonlar ve bazal gangliyon hasarları olmaktadır (52).

#### **2.1.5.2.2. Elektroensefalografi**

SP'li hastaların %45'inde konvülziyon gelişmektedir. SP'li ve şüpheli konvülziyonları olan çocukların EEG ile değerlendirilmesi epilepsi yönetimi açısından önem arz eder. Ancak

herhangi bir konvülziyon öyküsü olmayan çocuklarda EEG değerlendirmesinin klinik bir önemi yoktur.

### **2.1.5.2.3. Lomber Ponksiyon**

Tekrarlayan konvülziyonları olan ya da ataksik-spastik yürüyüş ve diskinezi gibi hareket bozuklukları olan hastalara pediatrik nörotransmitter bozuklukları ve glukoz transporter tip 1 (GLUT-1) eksikliği tanılarını dışlamak amacıyla lomber ponksiyon yapılmalıdır (53).

### **2.1.5.2.4. Metabolik ve Genetik Değerlendirme**

Birçok genetik ve metabolik bozukluk SP'ye benzer semptomlar gösterebilmektedir. Metabolik ve genetik testler aşağıda durumlardan herhangi birinin varlığında uygulanmalıdır (51).

- SP için atipik öykü ya da klinik değerlendirme varlığı
- Progresif ensefalopati, metabolik dekompanzasyon epizotları, SP ile ilişkili çocukluk dönemi nörolojik bozukluk içeren aile öyküsü gibi genetik ya da metabolik anomali düşündüren bulguların varlığı
- Beyin görüntülemesinde malformasyonun ilerleyici olduğunun görülmesi
- Anamnez, fizik muayene ya da görüntüleme ile herhangi bir etiyolojik faktörün saptanamamış olması

Başlangıç metabolik testler serum glukoz, amonyak, kreatin kinaz, laktat, piruvat, plazma aminoasit analizi, organik ürik asit analizi ve kan gazı ölçümünü içermelidir. Genetik bozukluklar ise SP'nin nadir etiyolojik faktörlerinden olup hastaların %0-4'ünü kapsamaktadır (51). Ancak etiyoloji belirlenemeyen SP'li hasta gruplarında, yeni genomik testlerle ışığında hastaların %15-30'unda hastalığa sebep olabilecek genler ve değişken önemli gen kopyaları tespit edilmektedir (54).

### **2.1.5.2.5. Trombofili Paneli**

Hemiplejik SP'li hastalarda ya da beyin MR'da ispatlı serebral enfarklarda trombofili bakılması önerilmektedir (55). Bu hastaların yaklaşık %50-60'ı en az bir protrombotik

koagulasyon bozukluğuna (faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği ve lipoprotein-a yüksekliği) sahiptir (56).

#### **2.1.5.2.6. Plasentanın Değerlendirilmesi**

SP tanısı almış hastaların doğum öyküsünde plasentanın değerlendirilmesi de ayrıca SP'nin etiyolojisi hakkında bilgi verebilmektedir. Eğer plaseenta değerlendirilmişse, enfeksiyon ya da kronik iskeminin varlığı, mekonyumla boyanması, çekirdekli eritrosit varlığı ve intravillöz hemoraji çok değerlidir (57).

#### **2.1.5.2.7. Görme Bozuklukları**

Strabismus, inatçı görme bozuklukları ve diğer bozukluklar SP'li hastaların %30 ile %50'nde görülebilmektedir. Pretermelerde ise bu risk daha da fazladır. Bu yüzden değerlendirme infantil dönemden başlamalıdır.

#### **2.1.5.2.8. İşitme Bozuklukları**

SP'li hastaların %10 ile %20'nde işitme bozuklukları varken yaklaşık %5'i ise hiç duyamaz. Tüm infantlar yenidoğan döneminde işitme kayıpları ağıısından taranmalıdır. Buna ek olarak SP'li çocuklar 2 yaşında odyolojik olarak en az bir kez değerlendirilmelidir.

#### **2.1.5.2.9. Konuşma ve Dil Kusurları**

SP'li çocuklarında yaklaşık %50'nde dizartri ve afazi gibi konuşma ve dil kusurları bulunmaktadır. Hastaların %25'i ise tamamıyla konuşmamaktadır. Konuşma ve dil problemlerini değerlendirmede öncelikle aileden doğrudan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve hastanın durumu gözlemlenmelidir.

#### **2.1.5.2.10. Beslenme ve Büyüme**

SP'li hastalar genellikle beslenme yetersizliğine bağlı olarak büyüme ve gelişmede geri kalırlar. Orta düzeyde SP'li bir hasta normal büyüme eğrisine sahip olabilirken, daha ciddi motor

bozuklukları olan hastalar genellikle daha geri kalabilmektedir (58). Özellikle kuartiplejik SP'li hastalar gelişme geriliği açısından diplejik ya da hemiplejiklere oranla daha yüksek risk altındadır (59).

SP'li hastanın gelişimi dikkatle takip edilmelidir. SP'ye özel büyüme gelişme eğrileri özellikle beslenmenin değerlendirilmesi açısından yaşa göre ağırlık üzerine geliştirilmiştir (60). Gerekli düzeyin gerisinde kalan hastalarda artmış mortalite ve morbidite riskinden bahsedilmektedir. Bu tür hastaların oral olarak gerekli destek tedavilerini ya da alternatif beslenme yöntemlerini kullanmaları sağlanmalıdır.

### 2.1.5.3. Tanı

SP tanısı motor gecikme, persistan primitif reflekslerin varlığı ve anormal postür reaksiyonlarını barındıran klinik bulguların kombinasyonunu içerir. Çoğu hastada tanı ilk iki yıl içerisinde konulmakta iken, bazı çocuklarda mevcut hafif semptomlar nedeniyle tanı gecikebilmektedir (61).

SP tanısındaki kritik noktalar şunlardır (62):

- Anormal motor gelişim ve postür
- Kalıcı progresif olmayan motor bozukluk
- Fetal ya da infantil dönemde gelişen beyinde ortaya çıkan motor bozukluk
- Fonksiyonel hareketlerde ve aktivitede kısıtlılığa yol açan motor bozukluk
- Motor gelişim kusuruna sıklıkla sekonder kas-iskelet sistemi problemleri, epilepsi, duyu kaybı, algı güçlüğü, iletişim ve davranış bozukluklarının eşlik etmesi

Tanı tek bir anomali varlığı üzerine kurulmamalıdır. Hafif düzey hipertoni ya da hiperrefleksisi olup diğer fonksiyonel gelişimleri normal olan infantlar dikkatle izlenmelidir.

SP'nin açık tanısı birçok tanı yöntemi barındırır. Yapılan bir çalışmada, SP açısından yüksek riske sahip hastalara, iki yıl boyunca yapılan değerlendirmeler neticesinde sekizinci ayda üç ya da daha fazla anormal bulgunun SP açısından büyük ölçüde tanı koydurucu olduğu tespit edilmiştir (63). Ancak birinci ayda çoğu SP'li vakanın atlandığı, bazen de dördüncü ayda konulan tanılarının yanlış pozitif olduğu saptanmıştır.

Erken tanı için ipuçları; anormal davranışlar(irritabilite gibi), anormal tonus, anormal postür, kalıcı primitif refleksler ve motor gelişim açısından kritik köşe taşlarına ulaşamamasıdır. İpuçları SP alt tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. Çoğu vakada spastisite altıncı aya kadar ortaya çıkmamaktadır. Diskinetik patern tipik olmayan bir şekilde 18. aya kadar gözlenebilmektedir. Ataksi ileri dönemlerde bile gözlenemeyebilir. SP alt tiplerinin tanısı ideal olarak beş yaşında netleşmektedir.

### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

SP tanısı dışlama ile konmaktadır. Tipik SP semptom ve bulguları (erken dönemde hipotoni, spastisite, distoni ve koreatetik hareketler gibi) diğer durumlarda da görülebilmektedir. Bu durumlar nörodejeneratif hastalıklar, metabolizma hastalıkları, beynin ve spinal kordun gelişimsel ya da travmatik lezyonları, nöromuskuler bozukluklar, hareket bozuklukları ve neoplaziler olarak sıralanabilir (64). Görüntüleme, metabolik taramalar ve klinik değerlendirmeler ile diğer tanımlar dışlanarak SP tanısı konulabilir.

#### **2.1.6.1. Kas Güçsüzlüğü**

Muskuler distrofi ya da miyopatisi olan infantlarda görülen kas güçsüzlüğü, SP'li hastalarda sıklıkla görülen hipotoni ile karışabilir. Ancak genel kural olarak, SP'de hipotoni kas güçsüzlüğünün derecesinden çok daha fazladır, miyopatik hastalarda ise kas güçsüzlüğü çok daha baskındır.

#### **2.1.6.2. Spastik Dipleji ve Kuatripleji**

Spastisite aynı zamanda üre-siklus defektleri, lökodistrofiler ve nörodejeneratif bozukluklarda da görülebilmektedir. Ancak bu tanımlar yapılan metabolik ve genetik testler dışında, progresif klinik gidişleri sebebiyle de SP'den ayrılırlar.

### 2.1.7. Adölesan ve Gençlerde SP

Her ne kadar bozukluk statik olsa da, SP'de nörolojik bulgular yaşın ilerlemesi ile kötüleşmektedir(65). Bazı vakalarda ise nörolojik kötüleşme servikal spondilotik myelopatinin tetiklediği boynun fleksiyon ya da ekstansiyonu ile ilişkilidir (66).

Distoni ve diğer progresif hareket bozuklukları(tremor, parkinsonizm, myoklonus, korea gibi) da ilerleyici karakter gösterebilmektedir (67).

### 2.1.8. SP ile İlişkili Problemler

SP'ye genellikle beyin fonksiyonları ile ilgili bozukluklar eşlik eder. İlgili bozukluklar algılama, görme, işitme, dil ve konuşma, dikkat, duyu ve davranış bozuklukları olabilir. Bazı çocuklarda epilepsi görülebilirken birçoğunda gastrointestinal fonksiyonlar ve gelişim etkilenmiştir.

SP'de sıklıkla eşlik eden etkenler aşağıda sıralanmıştır (68);

- Ağrı (%50-75)
- Entelektüel engellilik (%50)
- Konuşma-dil bozuklukları (%40)
- Epilepsi (%25-40)
- Görme bozuklukları (%30)
- Kalça çıkığı (%30)
- Davranış bozuklukları (%25)
- İdrar tutamama problemleri (%30-60)
- Uyku bozuklukları (%20)
- Ağızdan salya akması (%20)
- İşitme bozuklukları (%10-20)
- Gastrostomiye bağımlılık (%7)

Genel olarak ciddi motor bozuklukları bulunan çocuklar, eşlik eden durumlara daha sık maruz kalırlar. Bu risklerde dolayı SP'li çocukların entelektüel, işitsel, görsel ve konuşma bozuklukları ile ilgili araştırmalarla rutin olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (51).

### **2.1.8.1. Entelektüel Engellilik**

SP'li hastaların yaklaşık %50'nde entelektüel engellilik saptanmaktadır (51). Bu engelliliğin şiddeti, özellikle spastik SP'li hastalarda motor geriliğin derecesiyle koreledir. Ancak bilişsel yetenek SP tiplerinin değişmesiyle farklılık gösterebilmektedir. Bilişsel fonksiyonlar diskinetik tip ve atetoik tipte daha iyi iken, kuartriplejik tipte hastalar ciddi bir şekilde etkilenmişlerdir.

### **2.1.8.2. Nörogelişimsel Bozukluklar**

SP'li hastalarda duygusal labilite, dikkatsizlik ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi primer nörolojik hastalığın ya da bir insana bağımlı olmak, üzüntü ve düşük özgüven neticesinde ortaya çıkan davranışsal, duygusal ya da psikiyatrik bozuklukların etkisi görülebilir (69). SP'li hastaların %7'nde otistik spektrum bozukluğu özellikleri ortaya çıkmaktayken, spastik tip dışındaki tiplerde daha yüksek oranda görülmektedir (70).

### **2.1.8.3. Epilepsi**

SP'li hastaların %25-45'nde epilepsi ortaya çıkmaktadır (68). Spastik kuartriplejik ve hemiplejik tipte konvülsiyonlar daha sık iken, spastik diplejik tip ve atetoik tipte daha az görülmektedir. Konvülsiyonların başlangıç zamanı tipik olarak hayatında ilk iki yılında olmaktadır. Özellikle mikrosefali, spastik kuartriplejik ya da atonik tipte bazı infantlarda ise infantil spazmlar görülebilmektedir (71).

Entelektüel engellilik özellikle konvülsiyon görülen SP hastalarında daha yaygındır. Ayrıca hastada kontrol edilemeyen epilepsinin varlığı kullanılan antikonvülzanların sedasyon yapıcı etkisi ve hastalığın kendisinin de etkisiyle öğrenme ve iletişim problemlerini arttırmaktadır.

### **2.1.8.4. Görme Bozuklukları**

SP'li hastalarda görme bozuklukları sık görülmektedir (72). 120 adet okul yaşında SP'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaları %80'inde göz muayenesi patolojik iken, strabismus ve belirgin klinik refraksiyon bozuklukları %50, ambliyopi ve görme alanı bozuklukları %10-15

arasında tespit edilmiştir (73). Ciddi motor bozukluğu bulunan çocuklarda ciddi refraksiyon bozuklukları görülme olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (72).

#### **2.1.8.5. Konuşma Bozuklukları**

SP'li hastaların %40-60'ında afazi ve dizartri gibi konuşma bozuklukları ortaya çıkmakta iken, hastaların %25'i konuşamamaktadır (74). Bazı hastalarda orofaringeal kasların yeterli fonksiyon gösterememesi ve solunumun koordinasyonunun sağlanamamasının bu durumda rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca işitme bozuklukları ve entelektüel engellilik de bu duruma yol açabilmektedir.

#### **2.1.8.6. İşitme Bozuklukları**

SP'li hastaların %10-20'nde işitme bozuklukları mevcut iken, %5'i tamamen duyamaz(51). İşitme bozuklukları özellikle çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ya da ciddi hipoksik-iskemik durumlarda daha sık görülmektedir. İşitme bozukluğunun erken teşhis ve tedavisi hastaların öğrenme ve dil gelişiminde geri kalmasının önüne geçebilmektedir.

#### **2.1.8.7. Gelişme Geriliği**

SP'li hastalar genellikle zayıf beslenme durumları nedeniyle gelişim açısından geri kalmaktadır. Zayıf beslenme durumuna hem uygunsuz beslenme hem de gastrointestinal patolojilerin varlığı neden olabilmektedir (75).

#### **2.1.8.8. Gastrointestinal Bozukluklar**

Hastaların %90'ında aşağıdaki patolojiler görülmektedir (76);

- Kronik konstipasyon (%60-70)
- Gastroözefageal reflü ve kusma (%50)
- Yutma güçlüğü (%20)
- Karın ağrısı (%10-30)

### **2.1.8.9. Pulmoner Hastalıklar**

Ağır SP'li hastalarda kronik pulmoner hastalık hastaların ölüm nedenlerinde ilk sırada yer almaktadır (77).

- Tekrarlayan aspirasyonlar; gastroözefageal reflü ve palatofarengeal bozukluğa bağlı olarak gelişebilir. Gastrotomi beslenme sırasında aspirasyon riskini azaltırken, oral sekresyonların ya da artan gastroözefageal reflünün sebep olduğu aspirasyonları engelleyemez.
- Skolyoz; skolyoz ve göğüs duvarı deformiteleri SP'li hastalarda sık görülmekte birlikte sıklıkla restriktif pulmoner hastalığa yol açar.
- Respiratuar kaslarda koordinasyon bozukluğu; hipoventilasyon ve etkisiz öksürme refleksi neticesinde pulmoner sekresyonun temizlenmesinde bozulma görülebilmektedir.

### **2.1.8.10. Ortopedik Bozukluklar**

SP'li hastalarda görülen major ortopedik bozukluklar kalça eklemının subluksasyonu, dislokasyonu olarak sıralanabilirken bunun dışında ayak deformiteleri ve skolyoz da sık görülmektedir (78).

### **2.1.8.11. Osteopeni**

SP'li hastalarda osteopeni tekrarlayan kırıklara neden olabilen bir durumdur. Özellikle hastaların mobil olmaması, beslenme yetersizliği ve antiepileptik ilaç kullanımını bu hastalarda osteopeniye zemin hazırlamaktadır (79).

### **2.1.8.12. Üriner Bozukluklar**

SP'li hastaların %30-60'ı urge ve stres inkontinans gibi birçok üriner bozukluğa maruz kalmaktadır (80). İdrar tutma fonksiyonları yaşla birlikte artsa da, nörojen mesane gelişimi de olabilmektedir (81).

İnkontinansı olan çocuklar mesane doluluğunu hissetmekte zorluk çekerler. Aynı zamanda bu hastaların mesane kapasitesi de düşüktür (82). Fonksiyon bozukluğuna sebep olarak

mesane hiperrefleksisi, detrusor sfinkter dissinerjisi, hipertonic mesane gibi ürodinamik bozukluklar öne sürülmektedir (83).

### **2.1.8.13. Kronik Ağrı**

SP'li hastaların %50-75'inde ağrı bildirilmiş iken, %25'inde ise ağrı hastanın aktivitesini engellemektedir (84). SP'li hastalarda özellikle de konuşamayanlarda ağrı bazen fark edilemeyebilir, bu yüzden klinisyenlerin ağrı konusunda hastaları ayrıca özen göstermeleri gerekmektedir. Kalça çıkığı, distoni ve konstipasyon hastalarda en sık ağrı nedenleri olarak göze çarpmaktadır (84).

### **2.1.9 Tedavi**

- 1- Fizyoterapi
- 2- Spastisite tedavisi
- 3- Ortopedik yaklaşım
- 4- İkincil sorunların tıbbi tedavisi

Spastisitenin tedavisinde birçok yardımcı yaklaşım söz konusu olmaktadır. Bunların içerisinde fizyoterapi (germe ve eklem hareket açıklığı egzersizleri, ortez), oral medikal tedaviler, nörolitik blokaj yapan ilaçlar (fenol, botulinum toksin A gibi), ortopedik cerrahi (tendon uzatma ameliyatları), intratekal baklofen uygulaması ve selektif dorsal rizotomi sayılabilir(85). Amaç; motor işlevi mümkün olduğunca iyileştirmek ve gelişebilecek sekonder kusurların önlenerek yaşam kalitesini düzeltmeye çalışmaktır.

#### **2.1.9.1. Fizyoterapi**

SP'nin tedavisinde fizyoterapinin amacı nöromotor kapasitenin en üst seviyeye ulaşması, kontraktürlerin önlenmesi, hastanın günlük yaşamı yalnız başına sürdürebilmesinin sağlanmasıdır. Eklem hareketlerinin kısıtlılığını giderebilmek için kas gerdirme ve güçlendirme egzersizleri yaptırılır. Tedavinin süresi ve sıklığında spastisite düzeyi önem arz etmektedir. Spastisite varlığında kas uzaması kemik gelişimine yetişememekte, bu nedenle de kontraktür gelişebilmektedir. Fizyoterapi aracılığıyla kontraktürler önlenebilmektedir (86).

### **2.1.9.2. Spastisite Tedavisi**

SP'de spastisiteye yönelik tedavinin temel amacı kontraktür ve ağrı gibi sorunları azaltarak, motor işlevi en üst düzeye çıkartmaya çalışmaktır. Spastisiteye yönelik fizyoterapi uygulamaları, ortez kullanımı, ilaç tedavisi ve kas içine botulinum enjeksiyonu ile hastaya ilk 6 yaşta kadar olumlu geri dönüşler sağlar. Spastisiteyi azaltma amacıyla benzodiazepinler, GABA agonistleri, alfa 2 adrenerjik agonistler, dantrolen sodyum ve botulinum toksini kullanılabilir (87).

### **2.1.9.3. Ortopedik Yaklaşım**

Fizyoterapi uygulanmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısına ortopedik cerrahi işlem gerekebilir. Tendon, kas uzatma, kemik ve yumuşak dokuya ortopedik girişimler tercih edilebilir. Yapılan operasyonlar sonrası gerekli fizyoterapi işlemlerine devam edilmelidir. Yürüme 6 yaşına kadar olgunlaşmasını sürdürdüğü için 6 yaş altında cerrahi işlemden kaçınılması gerekmektedir. Kalça çıkığı gibi komplikasyonların ortaya çıkması durumunda ise cerrahi girişim bekletilmemelidir (88).

### **2.1.9.4. İkincil Sorunların Tıbbi Tedavisi**

SP'de sekonder olarak ortaya çıkan bozukluklar da medikal tedaviye ihtiyaç duyar. Mental gerilik varlığında özel eğitimler verilmesi sağlanmalıdır. Konuşma bozuklukları, konuşma terapileri aracılığıyla düzeltilmeye çalışılmalıdır. Beslenme problemleri olan hastalarda; enteral beslenme, nazogastrik uygulaması, gerekli durumlarda gastrostomi düşünülmelidir. Görme ve işitme bozukluklarına yönelik tedavi planlanması yapılmalıdır. Hastanın yaşı, eşlik eden bozukluklar, uykusuz problemler, yorgunluk, kaygı, hormonal değişiklikler, hareketsiz kalma, idrar yolu enfeksiyonları, spontan kırıklar spastisitede artışa neden olabilmektedir.

## **2.2. Paraoksonaz**

Paraoksonaz, arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesi içeren, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (6).

### 2.2.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur ilk olarak hayvansal dokuda bulunan, organofosfatları hidrolize edebilen bir enzimin ortaya çıkarmıştır (89). Bu enzim 1953'te Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidrolize edebilen A-esteraz olarak tespit edilmiştir (90). 1961'de Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir araştırmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi ortaya çıkarılmıştır (91). Mackness ve ark. yaptıkları çalışmalar ile, 1985'te PON'ın HDL üzerinde var olduğu, 1988' de, PON'ın HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak fonksiyon gösterdiği ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksitlerini azaltarak etki gösterdiği bulunmuştur (92). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum PON'ın HDL'de bulunan apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilgili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğu gösterilmiştir (93). Bu bulgular ışığında araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamışlar.

### 2.2.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz ilişkili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda yer alan paraoksonaz geninin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genleri memelilerde; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata özel hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk tespit edilen ve üzerine fazlaca çalışma yapılan bir üyesidir (94). PON1'de 106. kodonda lizin yer alırken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmakta iken, PON2 karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında tespit edilmekte ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmektedir (94).

### 2.2.3. Paraoksonaz-1 Enziminin Yapısı

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenebilen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılabilen kalsiyum (Ca) bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlığına sahip bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin aktivitesi, stabilitesi ve katalitik mekanizmalardaki etkinliği için gereklidir. PON'ın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim açısından gereklidir. PON N-terminal hidrofobik sinyal peptidi vasıtası ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (9). PON1'ın fosfolipidlere bağlanmasında ve stabilizasyonunda apo

A1 rol oynamaktadır(95).. İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON aktivitesi bazı aromatik asit esterlerin ve organofosfatların büyük bir kısmını hidrolize etme yeteneği olan tek bir enzim tarafından katalize edilmektedir (96).

PON bunun dışında aktivite polimorfizm göstermeyen ARE aktivitesine de sahiptir (7). ARE aktivitesinin, PON aktivitesindeki değişikliklerden etkilenmeyerek asıl protein konsantrasyonunu gösterdeği bildirilmiştir (8). PON ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve benzer aktif merkezlere sahip olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON'ın polimorfik değişim göstermesine rağmen ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Ayrıca iki enzimin doğal substratları farklı olmasına rağmen PON enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidrolize etme yeteneğine sahiptir. PON enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesine sahip olması nedeniyle antioksidan işlev de göstermektedir.

PON karaciğer, böbrek, ince bağırsak gibi birçok dokuda ve serumda bulunmaktadır (9). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON düzeyini düzenlemektedir. İnsan serum PON'ın iki genetik polimorfizmi mevcuttur. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlarındaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkmaktadır (97).

Serumdaki PON düzeyinin ve PON gen polimorfizminin ırklara göre dağılımı farklılık göstermektedir. PON aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkinlerin yaklaşık yarısı kadar olmaktadır. Doğumdan bir yıl sonra erişkin düzeyine ulaşarak hayat boyu değişmeden devam eder (9).

PON aktivitesi, sıklıkla paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile değerlendirilir. Enzim aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir ve aktivitenin farklı toplumlarda farklı düzeylerde olduğu gösterilmiştir (97). Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile katalizlenmektedir (97).

#### 2.2.4. Paraoksonaz-1 Enziminin Fonksiyonları

İnsan PON enzimi, birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayda doğrudan veya dolaylı yollardan rol oynamaktadır. Bu rollerin en önemlileri HDL yapısında yer alması sebebiyle lipid peroksidasyonu ve LDL oksidasyonu üzerine olan etkileridir. Renal epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON'un benzer intrasellüler dağılıma sahip olması, ksénobiyotiklerin biyotransformasyonu ve toksik etkilerine karşı organizmanın korunması gibi olaylarda PON'ın rol oynadığı düşünülmektedir (98).

PON, hidroliz aracılığıyla, organofosfat türünde sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmektedir. Organofosfatlar, PON'ın dışında, sinapslarda ve nöromusküler kavşaklarda yer alan, psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi B-esterazların da substratları olmaktadır. Bu enzimler, organofosfatlar vasıtasıyla geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe edildiklerinden, PON dolaşımdaki organofosfatları hidrolize ederek, sinir sistemi üzerinde de koruyucu bir etkiye sahip olmaktadır (99). PON, okside HDL yapısında bulunan peroksitleri hidrolize ederek HDL'nin ters yönde kolesterol taşıma özelliğinin devamında kilit öneme sahiptir. HDL yapısında bulunan kolesterol linoleat hidroperoksit düzeylerinin azaltılması ve ortadan kaldırılmasının, PON enziminin peroksidaz aktivitesi aracılığı ile gerçekleştiği belirtilmiştir (100). Bunun dışında PON, LDL'yi bakır iyonunun ve serbest radikallerin neden olduğu oksidasyondan, ortaya çıkan kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidrolize ederek koruduğu belirtilmiştir (101). Ayrıca, bakteriyel endotoksinlerden kaynaklanan toksisiteye karşı koruma rolü olduğu bilinen HDL'nin, tümör nekroze edici faktör (TNF  $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salıverilmesinin inhibe edici fonksiyonunda da HDL yapısındaki PON'ın önemli rolü olduğu belirtilmektedir (102).

PON'ın rol aldığı düşünülen etkiler şu şekilde sıralanabilir (92):

- HDL, LDL ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonlarından ve oksidasyondan koruma,
- LDL ve proteinlerin lizin rezidülerinin homosisteinilizasyonu sonucu oluşan ve toksik bir metabolit olan homosistein-tiyolaktonu detoksifiye etme,
- Arter duvarında biriken makrofajlardaki kolesterol biyosentezini engelleme,
- Makrofajlarda ve köpük hücrelerde ortaya çıkan kolesterollerin akışkanlığını sağlama,
- İnsan adipoz dokusunda lipid metabolizmasını düzenleme(HDL üzerinden),

- Kolesteril ester hidroperoksit, yağ asit hidroperoksitleri ve hidrojen peroksit üzerinde peroksidaz aktivitesi barındırma,
- Antiinflamatuvar etki.

### 2.3. S100B Proteini

S100; omurgalı canlılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, multijenik bir aile olduğu bilinmektedir. İntraselüler ve ekstraselüler olmak üzere birçok düzenleyici aktivitesi bulunmaktadır (10). Bu ailenin S100 şeklinde isimlendirilmesi, %100 doymuş amonyum sülfat solusyonunda eritilebilir olmasından kaynaklanmaktadır (11). Bu aileye ait üyelerin tümü; birçok efektör proteinle etkileşerek enzim aktivitelerini düzenlemekte, sitoskeletonun yapısal dinamiklerini etkilemekte, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenlemekte ve kalsiyum homeostazını sağlamaktadırlar.

#### 2.3.1. Tarihçe

Nörotropik faktör ilk kez, 1965 yılında Moore tarafından sığır beyninden saflaştırıldığı bildirilmiştir (103). 1978 yılında bu faktörün aslında S100 $\beta$  ve S100 $\alpha$  olmak üzere iki farklı protein olduğu ortaya çıkarılmıştır (104). S100 proteinlerinin kromozomal lokalizasyonu 1995'te belirlendikten adlandırma S100 $\beta$ 'dan S100B'ye, S100 $\alpha$ 'dan da S100A1'e değiştirilmiştir (105). Sonraki on yıl boyunca deneysel araştırmalarda S100B'nin özel fonksiyonları üzerine yoğunlaşılırken klinik ortamlarda da S100B daha sık kullanılır olmaya başlamıştır.

#### 2.3.2. S100B Proteinin Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri

S100B proteini S100-kalmodulin-troponin süper ailesine ait Ca<sup>+2</sup>, Cu<sup>+2</sup> ve Zn<sup>+2</sup> bağlayıcı bir protein olup özellikle SSS'de yoğun olarak yer almaktadır (104). S100B proteini hücre içinde 21kDa ağırlığında homodimer formda yer alır. Belirlenebilir bir karbonhidrat, yağ, nükleik asit ya da fosfat içeriği bulunmamaktadır. Omurgalılar arasında aminoasit dizilimi açısından oldukça korunmuş bir yapıya sahiptir (106). İnsanlarda S100B'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yer almaktadır (11). S100B'yi primer olarak astrositler üretken, glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar ve mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkileri görülmektedir (107).

Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosforik asit vasıtasıyla artırılabilir (108).

S100B, Fruktoz 1-6 bifosfat, Aldolaz ve Fosfoglukomutaz enzim aktivitelerinin stimülasyonu aracılığıyla beyin hücrelerinin enerji metabolizma regülasyonunda rol oynamaktadır. S100B hücre iskeleti bütünlüğünü de etkileyebilmektedir. S100B yalnızca hücre içi olayların düzenlenmesinde rol almamakta, aynı zamanda glial hücrelerin nöronlarla etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler göstermekte olan sekreter bir proteindir.

Astrositlerden S100B salınımı; oksijen ve glukoz yokluğu gibi metabolik stres durumlarında oluşmaktadır (109). S100B doz bağımlı şekilde etki eder: Nanomolar düzeyleri nöron büyümesini uyarmakta ve nöron sağ kalımını arttırmaktadır. Ancak, mikromolar düzeylerde tam ters etki oluşarak nöronal apoptozu dahi uyurabilmektedir. Bu etki interlökin 1 beta (IL 1 $\beta$ ) veya tümör nekroze edici faktör (TNF  $\alpha$ ) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin ve indüklenebilir nitrikoksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuvar stres ile ilişkili enzimlerin indüklenmesi aracılığıyla gerçekleşmektedir (110).

Bu bilgiler, S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin onarımında önemli rol oynadığını ve beyin hasarı sonrası artan ekstraselüler konsantrasyonun ek hücre hasarlarının nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürmektedir (10).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Evde Bakım Birimi'ne kayıtlı, rutin takipleri yapılan, çalışmaya katılmayı kabul eden, Serebral Palsi tanısı almış, aktif enfeksiyonu bulunmayan, çocuk yaş grubunda (18 yaş altı) 40 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu da, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, benzer sosyo-demografik özelliklere sahip 32 sağlıklı çocuk oluşturdu.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.09.2016 tarih, 07 no'lu oturum ve 09 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı alındı. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı grubu oluşturan kişilere ve ebeveynlerine çalışmanın amacı belirtilerek yazılı olarak onayları alındı.

Hasta ve kontrol grubuna ait sosyo-demografik veri formu (yaş, cinsiyet, doğum sırasında anne yaşı, kardeş sayısı, doğum şekli, doğum yeri, anne-baba akraba evliliği durumu, anne-baba eğitim durumu, aşılama durumları) oluşturularak veriler kaydedildi. Bunların dışında hastalara ait ailede nörolojik hastalık öyküsü, Serebral Palsi tanısı alma yaşı, beslenme şekli, mikrosefali varlığı, eşlik eden nörolojik sorunlar, yardımcı bakıcıları, hastalığın etiyolojik faktörleri ve kullandığı ilaçlar sorgulanarak, fizik tedavi ihtiyacı olup olmadığı ve ihtiyacı var ise fizik tedavi desteği alıp almadığı değerlendirildi.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, aktif enfeksiyonu bulunan hastalar, nörolojik patolojiler dışında major hastalıkları olan hastalar ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmada, hastaların rutin kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinden 3-4 cc kan örneği alınarak, analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Kanda serum trigliserid (TG), HDL ve LDL düzeyleri, serum PON ve ARE aktiviteleri, S100B protein serum düzeyleri, ticari olarak bulunabilecek enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) kitleri kullanılarak üretici protokolüne uygun bir şekilde incelendi.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Windows uyumlu IBM SPSS 23.0 (Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Demografik verilerin analizinde frekans analizi kullanıldı. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik, normal dağılmayan veriler için parametrik olmayan analizler kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında; normal dağılan sürekli verilerde Student-t Testi, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbiriyle ilişkisini değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Bütün veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak hesaplandı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Bu kesitsel çalışma için Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Evde Bakım Birimi'ne kayıtlı, rutin takipleri yapılan, Serebral Palsi tanısı almış, aktif enfeksiyonu bulunmayan, çocuk yaş grubunda (18 yaş altı) 40 hasta ile birlikte 32 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hasta grubunun 19'u kız (%47.5), 21'i erkek (%52.5), yaş ortalaması  $8.35\pm 3.26$ ' idi. kontrol grubunun ise 15'i kız (%46.9), 17'si erkek (%53.1), yaş ortalaması  $8.15\pm 4.57$ ' idi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı Tablo-3'de gösterildiği gibi belirlendi ( $p>0.05$ ).

Hasta kontrol grubu annelerinin doğum sırasında yaşları ve doğum şekilleri karşılaştırıldığında Tablo-3'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen ( $p>0.05$ ), iki grubun doğum yerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.007$ ).

Yine Tablo-3'de görüldüğü üzere hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında annelerin gebelik sayısı ( $p=0.012$ ), akraba evliliği ( $p=0.024$ ) ve aşılama durumları ( $p=0.006$ ) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

**Tablo-3:** Sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

	<b>Hasta (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=32)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	8,35±3,26	8,15±4,57	=0,625
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	19/21	15/17	=0,958
<b>Doğum sırasında anne yaşı</b>	26,57±5,77	27,9±5,4	=0,31
<b>Doğum şekli (nsvd/cs)</b>	32/8	20/12	=0,099
<b>Doğum yeri (hastane/ev)</b>	32/8	32/0	=0,007
<b>Annenin gebelik sayısı</b>	5,15±2,1	4,53±2,27	=0,012
<b>Anne-baba akraba evliliği (yok/var)</b>	21/19	25/7	=0,024
<b>Aşılama durumu (eksik/tam)</b>	11/29	1/31	=0,006

Hasta ve kontrol grubu ebeveynlerinin eğitim durumları Tablo-4'te gösterilmektedir.

**Tablo-4:** Anne-baba eğitim durumlarının karşılaştırılması

Eğitim durumu	Hasta (n=40) n (%) (anne/baba)	Kontrol (n=32) n (%) (anne/baba)
Okur-yazar değil	23 (57,5) / 0 (0)	17 (53,1) / 6 (18,8)
Okur-yazar	8 (20) / 11 (27,5)	3 (9,4) / 2 (6,3)
İlkokul	7 (17,5) / 18 (45)	9 (28,1) / 14 (43,8)
Ortaokul	1 (2,5) / 5 (12,5)	1 (3,1) / 6 (18,8)
Lise	0 / 4 (10)	1 (3,1) / 2 (6,3)
Üniversite	1 (2,5) / 2 (5)	1 (3,1) / 2 (6,3)

Hastaların SP tipleri değerlendirildiğinde, 10 hastanın spastik diplejik (%25), 6 hastanın spastik hemiplejik (%15), 14 hastanın spastik kuartiplejik (%35), 9 hastanın diskinetik (%22.5) ve 1 hastanın da ataksik (%2.5) tipte olduğu tespit edilmiştir. 17 hastanın 1 yaş altında tanı aldığı (%42.5), 18 hastanın 1-2 yaş arasında tanı aldığı (%45), 4 hastanın 2-3 yaş arasında tanı aldığı (%10), 1 hastanın ise 3 yaşında sonra tanı aldığı (%2.5) tespit edilmiştir (Tablo-5).

Hastaların 13'ünde etiyolojik faktör olarak asfiksi (%32.5) tespit edilirken, 11 hastada asfiksi ve yenidoğan konvülsiyonları (%27.5) ve 10 hastada da yalnızca yenidoğan konvülsiyonları (%25) etiyolojik olarak saptanmıştır (Tablo-5).

40 SP hastasında eşlik eden nörolojik patolojiler, hastaların kullandıkları ilaç sayısı, beslenme şekilleri, mikrosefali varlığı ve fizik tedavi durumu ve nörolojik hastalık açısından aile öyküsü varlığı Tablo-5'te gösterilmektedir. Ayrıca 7 hastanın aileleri tarafından fizik tedavi ihtiyacı olduğu bilinmesine rağmen evde fizik tedavi egzersizlerinin yaptırılmaması dikkat çekici bir bulgudur.

40 hastanın tamamına birincil bakıcı olarak annesi bakmakta iken, 9'una baba (%22.5), 4'üne kız kardeş (%10), 1'ine erkek kardeş (%2.5), 1'ine de babaanne (%2.5) yardımcı olmaktadır. Hastaların 25'ine anneleri (%62.5) tek başına bakmaktadır (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hastaların hastalıkla ilişkili verileri ve ek patolojilerin durumu

	<b>Hasta (n=40)</b>
<b>Serebral Palsi tipi</b>	
Spastik Dipleji	10 (%25)
Spastik Hemipleji	6 (%15)
Spastik Kuatripleji	14 (%35)
Diskinetik Subtipler	9 (%22,5)
Ataksik SP	1 (%2,5)
<b>Etiyolojik faktör</b>	
Asfiksi	13 (%32,5)
Yenidoğan konvülziyoları	10 (%25)
Asfiksi ve yenidoğan konvülziyon	11 (%27,5)
Asfiksi ve gebelikte sigara kullanımı	2 (%5)
Yenidoğan konvülziyonları ve gebelikte sigara kullanımı	1 (%2,5)
Asfiksi, prematurite ve gebelikte sigara kullanımı	2 (%5)
Asfiksi, yenidoğan konvülziyonları ve gebelikte sigara kullanımı	1 (%2,5)
<b>Tanı alma yaşı</b>	
<1 yaş	17 (%42,5)
1-2 yaş	18 (%45)
2-3 yaş	4 (%10)
3-4 yaş	1 (%2,5)
<b>Ailede nörolojik hastalık öyküsü (yok/var)</b>	19 (%47,5) / 21 (%52,5)
<b>Eşlik eden nörolojik patoloji</b>	
Mental retardasyon	33 (%82,5)
Epilepsi ve mental Retardasyon	4 (%10)
Görme bozuklukları ve mental retardasyon	2 (%5)
İşitme bozuklukları, epilepsi ve mental retardasyon	1 (%2,5)
<b>Kullanılan ilaç sayısı</b>	
İlaç kullanmıyor	17 (%42,5)
1-2 ilaç kullanımı	17 (%42,5)
3-5 ilaç kullanımı	6 (%15)
<b>Beslenme şekli (oral/ng)</b>	39 (%97,5) / 1 (%2,5)
<b>Mikrosefali (yok/var)</b>	35 (%87,5) / 5(%12,5)

<b>Anneye yardımcı bakıcı</b>	
Yok	25 (%62,5)
Baba	9 (%22,5)
Kız kardeş	4 (%10)
Erkek kardeş	1 (%2,5)
Babaanne	1 (%2,5)
<b>Fizik tedavi ihtiyacı (yok/var)</b>	1 (%2,5) / 39 (%97,5)
<b>Fizik tedavi ihtiyacı olanların egzersiz durumu (yapılmıyor/yapılıyor)</b>	8 (%20,5) / 31 (%79,5)
<b>Fizik tedavi ihtiyacı olanların profesyonel fizik tedavi desteği alma durumu (almıyor/alıyor)</b>	18 (%46,1) / 21 (%53,9)

Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal veriler Tablo-6'da görüldüğü gibi kıyaslandığında ise, LDL, total kolesterol, HDL açısından anlamlı fark olmadığı ( $p>0.05$ ) ancak trigliserid ( $p=0.036$ ) açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

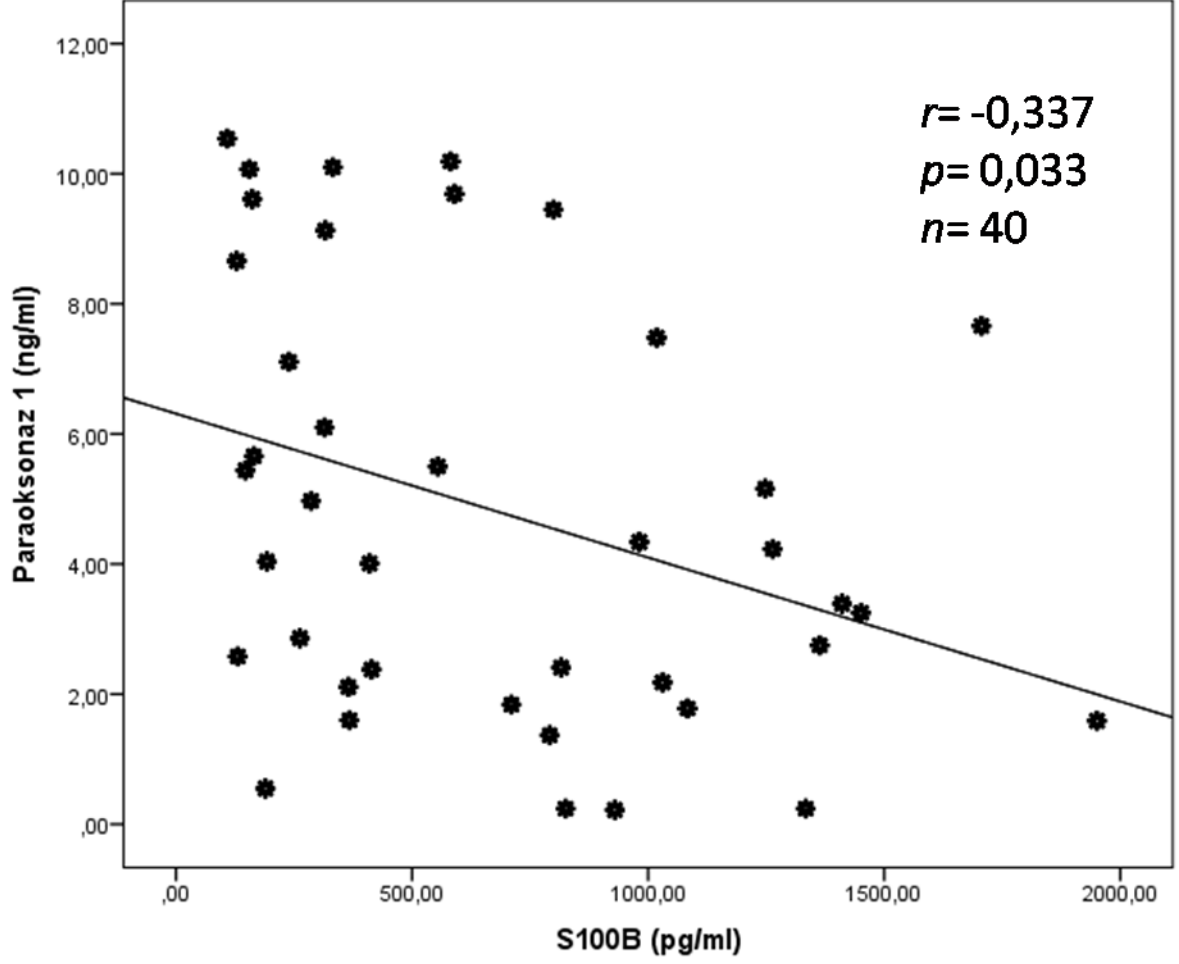
SP'li hasta grubunda ortalama PON değeri  $4.81\pm 3.28$  ng/ml, kontrol grubunda  $8.96\pm 3.11$  ng/ml ( $p<0.001$ ) olarak tespit edilmiştir. Hasta grupta ortalama ARE değeri  $50.13\pm 0.94$  u/ml, kontrol grubunda  $57.12\pm 1.36$  u/ml ( $p<0.001$ ) olarak tespit edilmiştir. Yine hasta grupta ortalama S100B değeri ise  $677.98\pm 500.3$  pg/ml, kontrol grubunda  $266.33\pm 201.86$  pg/ml ( $p<0.001$ ) tespit edilmiştir. Bu 3 parametrede de istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlılık ortaya çıkmıştır.

**Tablo-6:** Biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	<b>Hasta (n=40)</b>	<b>Kontrol (n=32)</b>	<b>P değeri</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>	73,15±23,6	80,34±25,13	=0,216
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	111,80±49,29	88,21±34,02	=0,036
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b>	136,77±31,93	141,93±30,22	=0,488
<b>HDL (mg/dl)</b>	40,40±10,69	43,12±12,71	=0,327
<b>PON (ng/ml)</b>	4,81±3,28	8,96±3,11	<0,001
<b>ARE (u/ml)</b>	50,13±0,94	57,12±1,36	<0,001
<b>S100B (pg/ml)</b>	677,98±500,3	266,33±201,86	<0,001

PON ile S100B arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise ters orantılı bir ilişki göze çarpmaktadır (Grafik-1)

**Grafik-1:** PON-S100B ilişkisi



## 5. TARTIŞMA

PON enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesine sahip olması nedeniyle antioksidan işlev göstermektedir (9). S100B'nin ise sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin onarımında önemli rol oynadığını ve beyin hasarı sonrası artan ekstraselüler konsantrasyonun ek hücre hasarlarının nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürülmektedir (10).

Biz de çalışmamızda Serebral Palsi ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz PON, ARE enzimlerini ve S100B proteinini hastalarda değerlendirdik.

Serebral Palsi erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha sık görülmektedir (111). Çalışmamıza dahil edilen SP'li erkek hastaların sayısı kızlara göre literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (112). Bu durumun erkek fetüslerin daha iri olması nedeniyle daha sık doğum travmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $8.35\pm 3.26$  (min:2-max:14) kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $8.15\pm 4.57$  (min:2-max:16) olarak tespit edilmiş gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte Şimşek ve ark. yaptığı çalışmada yaş ortalaması 8.5 (128) ve Kabakuş ve ark. yaptığı çalışmada 3.16 (113) tespit edilmiştir.

Serebral Palsi'nin risk faktörleri arasında dolaylı olarak ileri anne yaşının olduğu bilinmektedir (28). Hastaların anne yaşları değerlendirildiğinde ise SP'li grubun doğum sırasındaki anne yaşı  $26.57\pm 5.77$  (min:17-max:38) ve kontrol grubunun doğum sırasındaki anne yaşı  $27.9\pm 5.4$  olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Kabakuş ve ark (113) yaptığı çalışmada doğum sırasında anne yaşı ortalama 26.7 bildirilmiş ve bu değer çalışmamızla uyumlu değerlendirilmiştir.

SP açısından bir diğer risk faktörü de doğum travmalarıdır (48). Bu açıdan doğum şekli ve yeri oldukça önem arz etmektedir. Çalışmamızda doğum şekli ve doğum yeri değerlendirildiğinde SP'li grubun %80'inin normal doğumla dünyaya geldiği ve %20'sinin evde doğduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise normal doğum oranı %62.5'e düşmekte iken evde doğan çocuğun olmadığı dikkat çekmektedir. İki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark

bulunmazken ( $p>0.05$ ), doğum yeri açısından anlamlı fark bulunmaktadır ( $p=0.007$ ). 2005 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada SP'li hastaların %24'ünün evde doğduğu tespit edilmiştir (115). Bu bakımdan çalışmamız literatürle uyumludur. Evde yardımcı sağlık personeli olmadan gerçekleştirilen doğumun, doğum travmasını riskini arttırdığı düşünülünce, SP'li grupta evde doğumun kontrol grubuna oranla yüksek olması daha da anlam kazanmaktadır.

Akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda SP'de genetik etiyoloji varlığının sıklığı artmaktadır (115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada SP'li hastalarda anne-baba akrabalığı %22.5 ile en sık prenatal etiyolojik faktör olarak öne çıkmıştır (116). Bizim çalışmamızda ise hastaların %47.5'inde akraba evliliği mevcut iken, kontrol grubunun ise %21.8'inde akraba evliliği tespit edilmiştir. İki grup arasında akraba evliliği yönünden anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,024$ ). Bu yönden çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada SP'li çocuğu olan annelerin ortalama gebelik sayısı 1.78 olarak tespit edilmiştir (116). Yine Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2016 yılında ilimizde gebelik sayısı ortalama 4.33 olarak sunulmaktadır (117). Çalışmamızda ise bu değer hasta grupta  $5.15\pm 2.1$ , kontrol grubunda ise  $4.53\pm 2.27$  olarak tespit edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.012$ ). Hasta gruptaki yüksek gebelik sayısının gestasyonel diyabet, preeklampsi, hipertansiyon, anemi, preterm doğum, plasenta dekolmanı, malprezentasyon, makrozomi gibi komplikasyonlar sonucu SP gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

SP'de hastalık takibinin ve aşılamanın düzenli olarak yapılması ve yeterli beslenme desteği ile hastaneye yatış oranları azaltılabilmektedir (86). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2014 yılında yayınladığı verilere göre Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde çocuk yaşta aşılama oranı %97'dir (118). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun aşılama durumları değerlendirildiğinde ise, hasta grubun %27.5'inde aşılamanın tam olmadığı, kontrol grubunda ise bu oranın %0.03 olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.006$ ). Bu duruma, toplumda genel olarak yanlış bilinen, aşılamanın çocuklarda engelliliğe sebep olduğu düşüncesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta bakım ve takiplerinde önem arz eden anne-baba eğitim durumlarına baktığımızda ise çalışmamızda hasta grupta annelerin %57.5'i okur-yazar değil iken, babaların tümü okur-

yazardı. Kontrol grubunda ise annelerin %53.1'i okur-yazar değil iken babaların %18.8'i okur-yazar değildi. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada hasta grupta okur-yazar olmayan annelerin oranının %16, babaların ise %4 olduğu tespit edilmiştir (115). 2015 yılında Milli Eğitim Bakanlığı tarafından ortaya konulan okuma-yazma oranlarında ise ilimizde okur-yazar olmayanların oranı %13.5 olarak tespit edilmiştir (119).

Tüm dünyada spastik tipte SP en sık rastlanan klinik form olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda spastik kuartriplejik tip en sık rastlanan form olarak göze çarpmaktadır (120-113). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde spastik kuartriplejik tip %35 ile en sık rastlanan form olurken bunu %25 ile spastik diplejik tip, %22.5 ile diskinetik subtipler, %15 ile spastik hemiplejik tip ve %2.5 ile ataksik tip takip etti. Daha önce de belirtildiği gibi kuartripleji ile ilişkili risk faktörleri daha çok perinatal olaylarla ilişkilidir (33). Çalışmamızda ortaya çıkan bu durumun yüksek evde doğum oranları ve düşük eğitim düzeyine bağlı olarak artan perinatal olaylarla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalığa neden olan etiyolojik faktörlere bakılınca ise tek başına asfiksini %32.5 ile ilk sırada olduğu, hastaların %27.5'inde asfiksi ve yenidoğan konvülziyonlarının etiyolojik olarak rol aldığı, %25'inde ise yalnızca yenidoğan konvülziyonlarının neden olduğu göze çarpmaktadır. Literatüre tarandığında ise asfiksini en sık etilolojik neden olduğu göze çarpmaktadır (121-122). Benzer şekilde Kabakuş ve ark. (113) ülkemizde yaptığı çalışmada asfiksi %46 ile ilk sırada yer almaktadır. Asfiksini çalışmamızda yüksek olmasının da ilimizdeki yüksek doğum oranları ve yetersiz gebelik takipleriyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

SP'ye neden olabilen faktörlerin önlenmesine yönelik çabaların dışında, erken tanının da hastalığın tedavisinde önemli bir yeri olduğu söylenebilir. Bruck ve ark. (123) yaptığı bir çalışmada, tanı alma yaşının ortalama 8 ay olduğu bildirilirken, bizim çalışmamızda hastaların önemli bir kısmının 1-2 yaş arasında tanı aldığı (%45), 1 yaş altında tanı alma oranının %42.5 olduğu ve %12.5'inin de 2 yaşından sonra tanı aldığı dikkat çekmektedir. Buna bağlı olarak hastaların %82.52'inde mental retardasyonun mevcut olduğu %10'unda epilepsi ve mental retardasyonun birlikte bulunduğu, %7.5'inde ise görme ve işitme problemlerinin bulunduğu gözlenmektedir. 886 hasta ile yapılan bir çalışma (51) da ise mental retardasyon %52 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ortaya çıkan bu durumun geç tanı alma yaşına bağlı olarak ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz. Tanı almada gecikmeye bağlı olarak hastaların beslenme ve

gelişim açısından yeterli takip edilmediğini ve eşlik eden diğer patolojilerin hastalığın prognozunu kötüleştirdiğini söyleyebiliriz. Von Wendt ve ark. yaptığı bir çalışmada (124) görsel ve işitsel problemlerin %26 oranında görüldüğü, Murphy ve ark. yaptığı bir çalışmada (125) ise görsel ve işitsel problemlerin %14 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Epilepsi açısından bakıldığında ise çalışmamızla uyumsuz bir şekilde SP'li hastalarda epilepsi görülme oranının %35 ile %62 arasında değiştiği görülmektedir (51). Bu duruma, hasta grubumuzu evde bakım hastalarının oluşturmasının ve bu sebeple daha sağlıklı hastaların SP'ye ikincil gelişen ek patolojilere daha az maruz kalmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Yine Kabakuş ve ark. (113) yaptığı çalışmada SP'li çocukların ailelerin de nörolojik hastalık öyküsü %10 oranında tespit edilirken bizim çalışmamızda bu oran %52.5 olarak tespit edilmiştir. Bu duruma sebep olarak akraba evliliğinin bölgemizde sık olması ve genetik faktörlerin bu durumda rol oynaması gösterilebilir.

Hastaların kullandıkları ilaç sayısı değerlendirildiğinde, hastaların %42.5'inin hiç ilaç kullanmadığı, %6'sının ise 3 ya da daha fazla çeşit ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Literatür tarandığında ise sınırlı sayıda kaynakta hastaların ilaç kullanım çeşitliliği ile araştırma yapıldığı fark edilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışma da (126) SP'li hastaların çoklu ilaç kullanımının %59.5 olduğu tespit edilmiştir.

SP'li hastalarda büyüme geriliğine yol açan ve motor fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan önemli bir etken de yetersiz beslenme olabilmektedir. Bu hastalarda malnütrisyon, artmış spastisite sonucu ortaya çıkan yüksek kalori ihtiyacına karşılık, oral motor fonksiyon bozukluğu sonucu yetersiz kalori alımına bağlı olarak gelişir (128). Bunlarla ilişkili olarak hastaların beslenme şekli değerlendirildiğinde sadece bir hastaya %2.5 oral motor fonksiyon bozukluğu sonucu nazogastrik sonda ile beslendiği kalan tüm hastaların normal olarak oral beslenebildiği görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %1.1'inin ng ile beslendiği tespit edilmiştir (113).

Hastalarda mikrosefali varlığı araştırıldığında ise hastalarımızın %12.5'inde mikrosefali varlığı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada ise SP'li hastalarda mikrosefali görülme sıklıkları sırasıyla %28 (129) ve %32 (113) olarak tespit edilmiştir.

SP'li hastaların rehabilitasyon sürecinde, ailenin rolü olduğu düşünülmektedir (130). Çalışmamızda hastalara kim tarafından bakıldığı değerlendirildiğinde, hastaların tamamına birincil olarak anneleri tarafından bakım hizmeti verildiği görülmüştür. Anneye yardımcı olarak ise hastaların %22.5'ine babalarının, %10'una kız kardeşlerinin ve diğer %5'lik kısma da erkek kardeşin ve babaannenin yardımcı olduğu görülmektedir. Hastaların %62.5 gibi büyük bir kısmına ise sadece anneler bakım hizmeti vermektedir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada yalnızca annelerin bakım sağladığı hasta oranı %49 olarak verilmiştir (116). Ülkemizde SP'li çocukların bakımını üstlenen anneler; bakım, fizyoterapi, eğitim ve ekonomik problemlerin dışında çocuklarının hem gelişim açısından yaşlılarından geri kalmaları, hem de çocukları için gelecek korkusu, kendilerinden sonra çocuklarının bakımının kim tarafından yapılacağı gibi bir çok problemle de baş etmek zorunda kalmaktadır. Aile yaşamında özellikle annenin yaşadığı güçlükler, hastanın yaşamını olumsuz yönde etkileyebileceği açıkça görülmektedir.

Yine hastaların fizik tedavi ihtiyacı ve egzersiz durumu sorgulandığında, hastaların %97.5'inin fizik tedavi ihtiyacı olduğu ve bunların %20.5'ine evde herhangi bir fizik tedavi egzersizi uygulanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca fizik tedavi ihtiyacı olan hastaların %46.1'inin de profesyonel fizik tedavi desteği almadığı tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında ülkemizde yapılan iki çalışmada hastalara fizik tedavi uygulanma oranlarının %52 (113) ve %73.3 (131) olduğu gösterilmiştir. Literatüre göre artan fizik tedavi egzersizi uygulama durumundaki artışın gün geçtikçe yaygınlaşan evde bakım hizmetleriyle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yine de ailelerin yaklaşık %20'sinin, hastalarının fizik tedavi ihtiyacı olduğunu bilmesine rağmen uygulamaması, daha önce de bahsedildiği gibi, annelerin yalnız başına baktıkları hasta sayısının yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızdaki grupların biyokimyasal verileri değerlendirildiğinde ise hasta ve kontrol grupları arasında lipid paneli açısından sadece trigliserit açısından anlamlı fark olduğu ( $p=0.036$ ), HDL ve LDL açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ).

Paraoksonaz-1, HDL bağımlı olarak LDL'yi oksidasyondan koruyan bir antioksidandır (97). İlgili çalışmalarda, LDL'nin oksidasyonu esnasında PON düzeyinin ciddi anlamda azaldığı gösterilmektedir. Bu azalmanın gen tarafından üretilen protein miktarında azalma şeklinde olduğu düşünülmektedir (79).

Literatürde paraoksonaz ile ilişkili yayınlara bakılınca son dönemde artan çalışma sayısına rağmen SP ile PON'un ilişkisini irdeleyen sadece bir çalışma bulunmuştur. 34 SP'li hastada yapılan çalışmada PON düzeyleri açısından hasta grupta anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (132). Ülkemizde multiple skleroz hastalarında yapılan bir çalışmada (133) PON ve ARE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ( $p>0.05$ ), bir diğer hipertansif hasta grubuyla yapılan çalışmada (134) ise PON ve ARE düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuş ( $p<0,001$ ), yine travmalı hastalarda yapılan bir çalışmada (135) ise PON ve ARE düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Sırbistan'da akut iskemik inmeli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada (136) ise PON düzeyleri hasta grupta ileri düzeyde anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bizim çalışmamızda ise hasta grupta PON düzeyi  $4.81\pm 3.28$  ng/ml, kontrol grubunda  $8,96\pm 3,11$  ng/ml olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Yine çalışmamızda ARE düzeyleri de hasta grupta  $50,13\pm 0,94$  u/ml, kontrol grubunda  $57,12\pm 1,36$  u/ml tespit edilmiş ve yine iki grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Oksidatif stresin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan bulgular ışığında PON ve ARE düzeylerindeki anlamlı düşüklüğün SP'li hastalarda vaskülopati, ateroskleroz ve artmış oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Antioksidan tedavinin oksidatif stres düzeylerini azalttığı düşünüldüğünde antioksidan tedavinin pek çok hastalık için olası bir tedavi yöntemi olabileceğini düşünmekteyiz.

S100B ile ilgili literatür tarandığında ise, yapılan bir SP'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum S100B düzeyleri SP'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmadığı ( $p>0.05$ ) bildirilmiştir (137). Yine SP riski taşıyan hastaların umbilikal kord kanlarında yapılan başka bir çalışmada ise S100B düzeyleri hasta grupta anlamlı düzeyde yüksek ( $p=0,03$ ) bulunmuştur (138). Yine asfiksi ile dünyaya gelen 62 hastada yapılan başka bir çalışmada ise hastaların postnatal 1. günde alınan kanlarında çok yüksek S100B seviyelerine sahip 9 hastada SP geliştirildiği bildirilmektedir (139). Asfiktik hastaların S100B seviyeleri değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,022$ ). Bizim çalışmamızda ise hasta grupta S100B değeri  $677.98\pm 500.3$  pg/ml, kontrol grubunda  $266,33\pm 201,86$  pg/ml olarak tespit edilmiştir. Hasta grupta S100B değeri anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur. Literatürle birlikte düşünüldüğünde hastaların doğumdan hemen sonra da ilerleyen yaşlarında da

S100B seviyelerinin yüksek olması beyin hasarı göstergesi olan bu protein açısından ilerleyen dönemde gelişen yeni patolojileri gösterebildiğini düşünmekteyiz. Gerek hastaların bakım ve destek tedavisindeki yetersizliklerden ve gerekse de hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak S100B bize beyin hasarındaki ilerleyişi gösterdiğini düşünmekteyiz. Ayrıca doğum sonrası dönemde artan S100B düzeylerinin SP gelişimine yol açabileceği ve çalışmamızda belirtildiği gibi 1 yaş üzeri tanı alma oranı %57.5 olduğu düşünüldüğünde, S100B ile daha erken tanının mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

PON ile S100B arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise ters orantılı bir ilişki göze çarpmaktadır ( $p=0.033$ ,  $r= -0.337$ ). S100B'nin SP'de artan beyin hasarını ve hastalığın şiddetini gösterdiği öngörülmektedir. PON'ın ise HDL ve okside-LDL üzerinden aterogenezi engelleyici rolü olduğu ve antioksidan mekanizmada rol aldığı düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda saptadığımız ters orantılı PON ve S100B arasındaki ilişkisine göre S100B'nin yani beyin hasarının seviyesi arttıkça PON düzeyleri düşmekte yani aterogenez artmakta ve antioksidan mekanizma azalmaktadır. Bu durumun da beyin hasarı arttıkça ve SP şiddetlendikçe gelişen ek nörolojik patolojilere yol açtığını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hasta grubun doğum yerleri değerlendirildiğinde hasta çocukların yüksek bir oranda evde doğduğu saptanmıştır. Bu durumun doğum komplikasyonlarının, evde doğan çocuklarda ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olması ve SP gelişimine zemin hazırlamasıyla açıklanabilir.

2. Hasta ve kontrol grupları annenin gebelik sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta gruptaki annelerin gebelik sayısı daha yüksek bulunmuştur.

3. SP'li hasta ebeveynlerinin akraba evliliği durumu hasta olanlarda anlamlı bir şekilde daha yüksektir.

4. Hasta ve kontrol grubunun aşılama durumları karşılaştırıldığında hasta grubun aşılama durumu anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu yüzden SP gibi kronik hastalıklarda ve evde bakıma muhtaç hastalarda aşılama özellikle aile sağlığı merkezi personeli ve sağlık çalışanları tarafından daha dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

5. 17 hastanın 1 yaş altında tanı aldığı (%42.5), 18 hastanın 1-2 yaş arasında tanı aldığı (%45), 4 hastanın 2-3 yaş arasında tanı aldığı (%10), 1 hastanın ise 3 yaşında sonra tanı aldığı (%2.5) tespit edilmiştir.

6. 40 hastanın tamamına birincil bakıcı olarak annesi bakmakta iken, 9'una baba (%22.5), 4'üne kız kardeş (%10), 1'ine erkek kardeş (%2.5), 1'ine de babaanne (%2.5) yardımcı olmaktadır. Hastaların 25'ine anneleri (%62.5) tek başına bakmaktadır.

7. Hastaların %97.5'inin fizik tedavi ihtiyacı olduğu ve bunların %20.5'ine evde herhangi bir fizik tedavi egzersizi uygulanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca fizik tedavi ihtiyacı olan hastaların %46.1'inin de profesyonel fizik tedavi desteği almadığı tespit edilmiştir.

8. SP'li hasta grubunda ortalama PON ve ARE değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük tespit edilmiştir. Yine hasta grupta ortalama S100B değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. PON ve ARE düzeylerindeki anlamlı düşüklüğün SP'li hastalarda vaskülopati, ateroskleroz ve artmış oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamız gerek hastaların bakım ve destek tedavisindeki yetersizliklerden ve gerekse de hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak S100B'nin beyin hasarındaki ilerleyişi gösterdiğini düşündürmektedir.

**9.** PON ile S100B arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Buna göre S100B'nin yani beyin hasarının seviyesi arttıkça PON düzeyleri düşmekte yani aterogenez artmakta ve antioksidan mekanizma azalmaktadır. Bu durumun da beyin hasarı arttıkça ve SP şiddetlendikçe gelişen ek nörolojik patolojilere yol açtığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak Serebral Palsili hastalarda PON, ARE ve S100B düzeylerini araştırmayı karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada bu üç parametreye ait bulgular da kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca PON ile S100B arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Literatürde bu parametrelerle ilgili yeterli çalışma olmaması ve açıkladığımız ilişkiye ait çalışma bulunmaması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışma sınırlı sayıda olgu üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın daha geniş gruplar üzerinde değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B et al; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(8):571-6.
2. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy- definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005;72:865-8.
3. Thygesen SK, Olsen M, Østergaard JR, Sørensen HT. Respiratory distress syndrome in moderately late and late preterm infants and risk of cerebral palsy: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2016; 6: 11643-4.
4. Nelson KB, Blair E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term. *N Engl J Med* 2015; 373: 946-7.
5. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-6.
6. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, et al. Çok yönlü bir enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28(3): 136-41.
7. Eckerson HW, Wyte CM, La D, et al. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-38.
8. Mackness MI, Arroll SI, Mackness B, Durrington P. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349:851- 2.
9. Demirdöğen BC. Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010; 67(2):97-112.
10. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-51.
11. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32.
12. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:509-10.
13. Hjern A, Thorngren-Jerneck K. Perinatal complications and socio-economic differences in cerebral palsy in Sweden - a national cohort study. *BMC Pediatr* 2008; 8:49-50.

14. Olegård R, Sabel KG, Aronsson M, et al. Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979; 275:112-3.
15. Linsell L, Malouf R, Morris J, et al. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:554-5.
16. Volpe, JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001;
17. Dykes FD, Dunbar B, Lazarra A, Ahmann PA. Posthemorrhagic hydrocephalus in high-risk preterm infants: natural history, management, and long-term outcome. *J Pediatr* 1989; 114:611-2.
18. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120:1260-1.
19. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 1997; 99:851-2.
20. Ellenberg JH, Nelson KB. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:210-11.
21. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014; 123:896-7.
22. Clancy RR, Sladky JT, Rorke LB. Hypoxic-ischemic spinal cord injury following perinatal asphyxia. *Ann Neurol* 1989; 25:185-6.
23. Pharoah PO. Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:489-90.
24. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001; 138:804-5.
25. Brent RL, Beckman DA. Environmental teratogens. *Bull N Y Acad Med* 1990; 66:123-4.
26. Rorke LB. A perspective: the role of disordered genetic control of neurogenesis in the pathogenesis of migration disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:105-6.
27. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27:59-60.
28. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:587-8.

29. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1230-1.
30. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993; 307:1239-40.
31. Pharoah PO. Twins and cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl* 2001; 90:6-7.
32. Barmada MA, Moossy J, Shuman RM. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Ann Neurol* 1979; 6:495-6.
33. Nelson KB. Prenatal origin of hemiparetic cerebral palsy: how often and why? *Pediatrics* 1991; 88:1059-60.
34. Levy SR, Abroms IF, Marshall PC, Rosquete EE. Seizures and cerebral infarction in the full-term newborn. *Ann Neurol* 1985; 17:366-7.
35. Gradnitzer E, Urlesberger B, Maurer U, et al. [Cerebral hemorrhage in term newborn infants--an analysis of 10 years (1989-1999)]. *Wien Med Wochenschr* 2002; 152:9-10.
36. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278:207-8.
37. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290:2677-8.
38. Pharoah PO, Cooke T, Rosenbloom L. Acquired cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1989; 64:1013-4.
39. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:816-7.
40. Foley J. Physical aspects. In: *Cerebral Palsy and the Young Child*, Blencowe SM (Ed), E&S Livingstone, London 1969; 15-6.
41. Zafeiriou DI, Tsikoulas IG, Kremenopoulos GM. Prospective follow-up of primitive reflex profiles in high-risk infants: clues to an early diagnosis of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1995; 13:148-9.
42. Myklebust BM. A review of myotatic reflexes and the development of motor control and gait in infants and children: a special communication. *Phys Ther* 1990; 70:188-9.
43. Landau WM. Clinical neuromythology II. Parables of palsy pills and PT pedagogy: a spastic dialectic. *Neurology* 1988; 38:1496-7.
44. Lesný I, Stehlík A, Tomásek J, et al. Sensory disorders in cerebral palsy: two-point discrimination. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:402-3.

45. Cooper J, Majnemer A, Rosenblatt B, Birnbaum R. The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol* 1995; 10:300-1.
46. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S, et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain* 1992; 115(Pt 1):315-6.
47. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:417-8.
48. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28:183-4.
49. Harbord MG, Kobayashi JS. Fever producing ballismus in patients with choreoathetosis. *J Child Neurol* 1991; 6:49-50.
50. Miller G, Cala LA. Ataxic cerebral palsy--clinico-radiologic correlations. *Neuropediatrics* 1989; 20:84-5.
51. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society 2004.
52. Krägeloh-Mann I, Petersen D, Hagberg G, et al. Bilateral spastic cerebral palsy--MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:379-80.
53. Pons R, Collins A, Rotstein M, et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010; 25:275-6.
54. Schaefer GB. Genetics considerations in cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15:21-2.
55. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40:65-6.
56. Senbil N, Yüksel D, Yilmaz D, Gürer YK. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatr Int* 2007; 49:600-1.
57. Altshuler G. Some placental considerations related to neurodevelopmental and other disorders. *J Child Neurol* 1993; 8:78-9.
58. Strand KM, Dahlseng MO, Lydersen S, et al. Growth during infancy and early childhood in children with cerebral palsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:924-5.

59. Stanek JL, Emerson JA, Murdock FA, Petroski GF. Growth characteristics in cerebral palsy subtypes: a comparative assessment. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:931-2.
60. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128:299-300.
61. Granild-Jensen JB, Rackauskaite G, Flachs EM, Uldall P. Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57:931-2.
62. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8-9.
63. Burns YR, O'Callaghan M, Tudehope DI. Early identification of cerebral palsy in high risk infants. *Aust Paediatr J* 1989; 25:215-6.
64. Gupta R, Appleton RE. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arch Dis Child* 2001; 85:356-7.
65. Reese ME, Msall ME, Owen S, et al. Acquired cervical spine impairment in young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33:153-4.
66. Fletcher NA, Marsden CD. Dyskinetic cerebral palsy: a clinical and genetic study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:873-4.
67. Saint Hilaire MH, Burke RE, Bressman SB, et al. Delayed-onset dystonia due to perinatal or early childhood asphyxia. *Neurology* 1991; 41:216-7.
68. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* 2012; 130:1285-6.
69. Hurley AD, Sorrier R. Psychiatric aspects of cerebral palsy. *Psychiatr Ment Retard Rev* 1987; 6:1-2.
70. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol* 2013.
71. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:659-60.
72. Lew H, Lee HS, Lee JY, et al. Possible linkage between visual and motor development in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52:338-9.
73. Black P. Visual disorders associated with cerebral palsy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:46-7.

74. Mei C, Reilly S, Reddihough D, et al. Language outcomes of children with cerebral palsy aged 5 years and 6 years: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:605-6.
75. Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 1999; 21:307-8.
76. Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr* 2012; 171:409-10.
77. Reddihough DS, Baikie G, Walstab JE. Cerebral palsy in Victoria, Australia: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:183-4.
78. McCarthy JJ, D'Andrea LP, Betz RR, Clements DH. Scoliosis in the child with cerebral palsy. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14:367-8.
79. Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51:773-4.
80. Murphy KP, Boutin SA, Ide KR. Cerebral palsy, neurogenic bladder, and outcomes of lifetime care. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:945-6.
81. Roijen LE, Postema K, Limbeek VJ, Kuppevelt VH. Development of bladder control in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:103-4.
82. Richardson I, Palmer LS. Clinical and urodynamic spectrum of bladder function in cerebral palsy. *J Urol* 2009; 182:1945-6.
83. Borzyskowski M. Cerebral palsy and the bladder. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31:687-8.
84. Penner M, Xie WY, Binopal N, et al. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. *Pediatrics* 2013; 132:407-8.
85. Flett PJ. Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 6-14.
86. Yakut A. Serebral palsi. *Türkiye Nöroloji Derneği Kitabı*;2006; 420-65.
87. Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen *J Child Neurol*. 2001; 16: 31-6.
88. John H, Menkes Harvery B, Sarnat Bernard L. Mari. 7th ed. *Child Neurology*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p. 367-431.
89. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946;164: 271- 89.

90. Aldridge WN. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-7.
91. Uriel J. Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1961; 101:104-19.
92. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
93. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
94. Öztürk H. Diyabetes Mellitus'da Paraoksonaz aktivitesi ve AOPP düzeyleri. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.
95. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, et al. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19-20.
96. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19:100-6.
97. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35:78- 82.
98. Rodrigo L, Hernandez F, Caballero L, Gil F, Pla A (2001). Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 137: 123-37.
99. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI (2001). Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 473-80.
100. Mertens A, Holvoet P (2001). Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 15: 2073-84.
101. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al (2000). Human and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 101: 2510-17.
102. Ferretti G, Bacchetti T (2012). Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutritio Metabolism & Cardiovascular Diseases* 22: 88-94.

103. Moore, B.W., A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965; 19(6):739-44.
104. Isobe, T., A. Tsugita, and T. Okuyama, The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *J Neurochem*, 1978;30(4): 921-3.
105. Schafer, B.W., et al., Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*, 1995; 25(3):638-43.
106. Donato, R., S-100 proteins. *Cell Calcium*, 1986; 7(3): 123-45.
107. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-42.
108. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J, Goncalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology 2000 *FEBS Lett* 486:203-7.
109. D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar, W. Song, The S100 protein family: history, function, and expression, *Brain Res.* 37 (1995) 417– 29.
110. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, Nicoletti F, Caciagli F, Activation of A<sub>1</sub>Adenosine or mGlu<sub>3</sub> metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes.
111. Grether JK, Nelson KB. Possible decrease in prevalence of cerebral palsy in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:133-4.
112. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: Prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:4-13.
113. Kabakuş N, Açık Y, Kurt A, Özdiller DS, Kurt AN, Aygün AD. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg.* 2005;48(2):125–9.
114. Sinha G, Corry P, Subesinghe D, Wild J, Levene MI. Prevalence and type of Cerebral Palsy in a British Ethnic Community: The role of consanguinity. *Dev Med Child Neurol* 1997;48: 259-62.
115. Aydın G, Caner K, Demir SÖ, Keleş I, Demir M, Orkun S. Serebral palsili 314 olgunun etiyolojik demografik ve klinik özellikleri ve bu özelliklerin rehabilitasyon sonuçlarına etkisi. *Fiziksel Tıp* 2005; 8: 33-40.

116. Akmeşe PP, Kayhan N. Erken Çocukluk Döneminde Serebral Palsili Çocuğu Olan Annelerin Algıladıkları Sosyal Destek Düzeylerinin İncelenmesi. Sak Üniversitesi Eğitim Derg. 2016;3(December):1–8.
117. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24647>
118. TÜİK. İstatistiklerle Çocuk 2014. 2014;149.
119. <http://okuma-yazma.meb.gov.tr/harita/#Şanlıurfa>
120. A. Tosun, S. Gökben, G. Serdaroğlu, M. Polat, H. Tekgül Changing views of cerebral palsy over 35 years: the experience of a center, The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 8-15.
121. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. Acta Paediatrica 2001;90(3):271–7.
122. Blair E & Stanley F. Issues in the classification and epidemiology of cerebral palsy. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 2002;3:184–93.
123. Bruck I, Antoniuk S , Spessatto A, De Bem RS, Hausberger R, Pacheco CG. Epilepsy in children wıth cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 35-9.
124. von Wendt L, Rantakallio P, Saukkonen AL, et al. Cerebral palsy and additional handicaps in a 1-year birth cohort from northern Finland—a prospective follow-up study to the age of 14 years. Ann Clin Res 1985; 17:156–61.
125. Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, et al. Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. J Pediatr 1993;123:13–20.
126. Singhı P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. J Child Neurol 2003;18:174-9.
127. Kuberminc MN, Stevenson RD. Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy. Dev Disabil 2008;14:137-46.
128. Şimşek TT., Tuç G. Feeding problems in children with cerebral palsy and the effect of feeding problems on growth [Serebral Palsili Çocuklarda Beslenme Problemleri ve Büyüme Üzerine Etkisi]. Guncel Pediatr [Internet]. 2014;12(2):73–80.
129. Uysal S. SerebralPalsi : 61 OlgunDeğerlendirilmesi. 1999;(5):13–7.
130. von Wendt, L., Ekenberg, L., Dagens, D. & Janlert, U. A parent-centred approach to physiotherapy for their handicapped children.. Dev Med Child Neurol, 1984; 26: 445-8.

- 131.** Fak Tıp, Sa O, Anab Veh, Aksoy E. Serebral Palsili Olgularımızın Demografik , Etyolojik Ve Klinik. 2012.
- 132.** Yuksel, M. U, Ö. Güngör. Fetuin A, Lipid Peroxidation And Paraoxonase 1 Activity In Children With Cerebral Palsy M.
- 133.** Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu İ. Investigation of serum paraoxonase and arylesterase activities and oxidative stress in patients with multiple sclerosis. Genel Tıp Derg. 2010;20(1):13–7.
- 134.** Gönenç A. Oxidized Low-Density Protein , Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Alpha Levels and Paraoxonase Activities in Hypertensive Patients. Turkish J Pharm Sci [Internet]. 2012;9(1):41–9.
- 135.** Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yıldırım S, Kara F, Şahin YN. Serum paraoxonase / arylesterase activities and malondialdehyde levels in trauma patients Travmalı Hastalarda Serum Paraoksonaz / Arilesteraz Aktiviteleri ve Malondialdehit Düzeyleri Serum Paraoxonase / Arylesterase Activities and Malondialdehyde Levels i. 2016;(October)
- 136.** Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Stefanovic A, Gojkovic T, Joksic J, et al. Oxidative stress and paraoxonase 1 status in acute ischemic stroke patients. Atherosclerosis [Internet]. 2015;241(1):192–8.
- 137.** Park ES, Park C II, Choi KS, Choi IH, Shin JS. Over-expression of S100B protein in children with cerebral palsy or delayed development. Brain Dev. 2004;26(3):190–6.
- 138.** Costantine MM, Weiner SJ, Rouse DJ, Hirtz DG, Varner MW, Spong CY, et al. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. Int J Dev Neurosci. 2011;29(8):917–22.
- 139.** Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wåhlin I, Marsal K. S100 Protein in Serum As A Prognostic Marker for Cerebral Injury in Term Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Pediatr Res. 2004;55(3):406–12.

## EKLER

### Ek-1: Hasta Bilgilendirilmiş Olur Formu

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** Serebral palsili hastalarda Paraoksonaz 1, Arilesteraz aktivite düzeyleri ile S100B seviyesinin incelenmesi

**HASTA ADI:** \_\_\_\_\_

Serebral palsili hastalarda Paraoksonaz 1, Arilesteraz aktivite düzeyleri ile S100B seviyesinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Araştırmada katılımcılardan 3-4 cc kan örneği biyokimya tüpüne alınacaktır.

Araştırmaya etik kurul onamından hemen sonra başlanıp 1 yıl içinde tamamlanması ön görülmektedir. Bu araştırmada katılımcı için ek riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir. Katılımcıya araştırma amaçlı tedavi uygulanmayacaktır. Bu çalışmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

Çalışmaya katılım benim ve katılımcımın isteğimize bağlıdır. Katılımcı araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmaya katılmayı reddedebilir ve hiçbir ceza almadan araştırmadan ayrılabilir. Araştırmanın sonucu bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Katılımcıya ait tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkâr cevaplar aldım. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan velisi olduğum çocuğu çalışma kapsamından çıkarabilir. Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene ve tetkik için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Bu çalışmaya katıldığı için velisi olduğum çocuk zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor tarafından yerine getirilecektir. Masraflarımız Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI, Dr. Enver KEPENEK tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımızın hiçbirinden vazgeçmediğimizin bilincindeyiz. Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğimiz an çıkabileceğimizin bilincindeyiz. Bu çalışmaya katılmayı reddetmemiz ya da sonradan çekilmemiz halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimizin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacımız olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyiz.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta olarak haklarımız konusunda kafamızda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerden biriyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI 05054850090

Dr. Enver KEPENEK 05442675742

Bu çalışmaya katılmadığımız ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğimiz takdirde hiçbir yasal hakkımızdan vazgeçmiş olmayacağız. Bu çalışmada yer almayı velisi olduğum çocuk adına gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

\_\_\_\_\_  
Hastanın Adı-İmzası  
(Veli veya vasisinin)

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Tanığın Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih

## Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

1. Adı-soyadı:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

4. Doğum sırasında anne yaşı:

5. Doğum şekli:

0) NSVD (normal) 1) C/S (sezeryan)

6. Doğum yeri: 0) Hastane 1) Ev

7. Annenin gebelik sayısı:

8. Anne-baba arasında akraba evliliği

0) Yok 1) Var

Var ise yakınlık derecesi: \_\_\_\_\_

9. Annenin eğitim durumu:

0) Okur-yazar değil 1) Okur-yazar 2) İlkokul 3) Ortaokul 4) Lise

5) Üniversite

10. Babanın eğitim durumu:

0) Okur-yazar değil 1) Okur-yazar 2) İlkokul 3) Ortaokul 4) Lise 5) Üniversite

11. Ailede nörolojik hastalık öyküsü var mı?

Var ise yakınlığı \_\_\_\_\_ ve tanısı \_\_\_\_\_

12. Tanı alma yaşı (doktorun teşhis koyduğu tarihteki yaşı):

13. Etiyolojik (sebepler) faktör: 0) Bilinmiyor 1) Asfiksi (oksijensiz kalma)

2) Prematürite (erken doğum) 3) Kernikterus (sarılık) 4) Konvülsiyon sonrası

5) Gebelikte sigara kullanımı 6) İntrauterin (gebelikte) enfeksiyon geçirme

6) Diğer \_\_\_\_\_

14. Genel aşılama durumu: 0) Eksik 1) Tam

15. Hastanın beslenme şekli:

0)Oral 1) NG (nazogastrik sonda) 2) PEG (perkütan enteral gastrostomi)

16. Mikrosefali var mı? 0) Yok 1) Var

17. Eşlik eden nörolojik sorunlar:

0) Yok 1) Görme bozukluğu 2) İşitme bozukluğu 3) Epilepsi 4) Mental retardasyon

5) Diğer \_\_\_\_\_

18. Hastanın düzenli ve sürekli olarak kullandığı ilaçlar varsa nelerdir?

0)Yok 1) Var (yazınız): \_\_\_\_\_

19. Hastanın birincil bakıcısına yardımcı bakıcısı varsa kim?

0) Yok 1) Baba 2) Kız kardeş 3) Erkek kardeş 4) Teyze 5) Diğer (yazınız): \_\_\_\_\_

20. Fizik tedavi ihtiyacı var mı?

0) Yok (ise kalan soruları cevaplamayınız) 1) Var

21. Varsa egzersiz yaptırılıyor mu?

0) Hayır 1)Evet

22. Profesyonel olarak fizik tedavi desteği veriliyor mu?

0) Hayır 1) Evet