

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES VE KREBS  
DÖNGÜSÜ ENZİM DÜZEYLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mert YILMAZ**

**Sinir Bilimi Anabilim Dalı**

**Sinir Bilimi Tezli Yüksek Lisans Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail MERAL**

**HAZİRAN, 2023**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES VE KREBS  
DÖNGÜSÜ ENZİM DÜZEYLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mert YILMAZ  
205317005**

**Sinir Bilimi Anabilim Dalı**

**Sinir Bilimi Tezli Yüksek Lisans Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail MERAL**

**HAZİRAN, 2023**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 205317005 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Mert YILMAZ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Serebral Palsili Çocuklarda Oksidatif Stres ve Krebs Döngüsü Enzim Düzeyleri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :** **Prof. Dr. İsmail MERAL** .....  
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :** **Prof. Dr. İsmail MERAL** .....  
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

**Doç. Dr. Ferda USLU** .....  
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

**Doç. Dr. Huri Dedeakayoğulları** .....  
İstinye Üniversitesi

**Teslim Tarihi** : **14 Temmuz 2023**  
**Savunma Tarihi** : **16 Haziran 2023**

## ÖNSÖZ

Tez konumun oluşturulmasından, tezimin bitimine kadar deneyimlerini benimle paylaşan, değerli fikir ve görüşleri ile bana ışık tutan ve bu süreçte hiçbir konuda desteğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail MERAL'e,  
Çalışma boyunca COVID-19 dönemi olmasına rağmen bana polikliniğinde yer açan ve bu zorlu dönemde bana destek verip, sabır gösteren Sayın Prof. Dr. Füsun Dilara İÇAĞASIOĞLU'na,  
Laboratuvar çalışmalarında ışık tutan ve çalışmaya destek veren Sayın Prof. Dr. Şahabettin SELEK'e,  
Çalışmanın en başından sonuna kadar beni cesaretlendiren, çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen Sayın Arş. Gör. Yasin Ali ÇİMEN'e ve Fizyoloji Anabilim Dalının diğer Öğretim Üyelerine,  
Biyokimya laboratuvarında analizlere destek veren Sayın Öğr. Gör. Ufuk SARIKAYA'ya,  
Beni her zaman destekleyen, ne olursa olsun hep yanımda olan sevgili annem Handan YILMAZ'a, her zaman yanımda olan ve sevgilerini esirgemeyen babam ve ablama teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20210818 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2023

Mert YILMAZ  
İdari Uzman

## **BEYAN**

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

Mert YILMAZ

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ.....                                                           | iii  |
| BEYAN.....                                                           | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                     | v    |
| KISALTMALAR.....                                                     | ix   |
| SEMBOLLER.....                                                       | x    |
| TABLO LİSTESİ.....                                                   | xi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                   | xii  |
| ÖZET.....                                                            | xiii |
| SUMMARY.....                                                         | 1    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                | 2    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 3    |
| 2.1 Serebral Palsi .....                                             | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                                                   | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                           | 3    |
| 2.1.3. Etiyolojisi .....                                             | 4    |
| 2.1.4. Sınıflaması .....                                             | 4    |
| 2.1.4.1. Spastik Tip Serebral Palsi .....                            | 5    |
| 2.1.4.2. Diskinetik Tip Serebral Palsi .....                         | 5    |
| 2.1.4.3. Ataksik Tip Serebral Palsi .....                            | 5    |
| 2.1.4.4. Miks Tip Serebral Palsi .....                               | 5    |
| 2.1.5. Serebral Palsiye Eşlik Eden Problemler .....                  | 5    |
| 2.1.5.1. Epilepsi .....                                              | 5    |
| 2.1.5.2. Mental Retardasyon .....                                    | 6    |
| 2.1.5.3. Yetersiz Beslenme ve Gastrointestinal Komplikasyonlar ..... | 6    |
| 2.1.5.4. Konuşma Problemleri .....                                   | 7    |
| 2.1.5.5. Mesane Disfonksiyonları .....                               | 7    |
| 2.1.5.6. Bağırsak Disfonksiyonu .....                                | 7    |
| 2.1.5.7. Uyku Bozuklukları .....                                     | 7    |
| 2.1.5.8. Görme Bozuklukları .....                                    | 8    |
| 2.1.5.9. İşitme Kaybı .....                                          | 8    |
| 2.1.5.10. Ortopedik Problemler .....                                 | 8    |
| 2.1.6. Tanı .....                                                    | 8    |
| 2.1.7. Tedavi .....                                                  | 8    |
| 2.1.7.1. Fizik Tedavi .....                                          | 9    |
| 2.1.7.2. Medikal Tedavi .....                                        | 9    |
| 2.1.7.3. Cerrahi Tedavi .....                                        | 9    |
| 2.2. Oksidatif Stres .....                                           | 10   |
| 2.2.1. Serbest Radikaller .....                                      | 10   |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri .....                              | 10        |
| 2.2.2.1 Süperoksit Radikali .....                                 | 11        |
| 2.2.2.2 Hidrojen Peroksit .....                                   | 11        |
| 2.2.2.3 Hidroksil Radikali .....                                  | 12        |
| 2.2.3 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri .....               | 12        |
| 2.2.3.1 Lipidlere Etki .....                                      | 12        |
| 2.2.3.2 Proteinlere Etki .....                                    | 13        |
| 2.2.3.3 Karbonhidratlara Etki .....                               | 13        |
| 2.2.4 Antioksidan Savunma .....                                   | 13        |
| 2.2.4.1 Enzimatik Olanlar .....                                   | 14        |
| 2.2.4.1.1 Süperoksit Dismutaz .....                               | 14        |
| 2.2.4.1.2 Glutasyon Peroksidaz .....                              | 14        |
| 2.2.4.1.3 Katalaz .....                                           | 14        |
| 2.2.4.1.4 Sitokrom Oksidaz .....                                  | 14        |
| 2.2.4.1.5 Glutasyon S Transferaz .....                            | 14        |
| 2.2.4.2 Enzimatik Olmayan .....                                   | 15        |
| 2.2.4.2.1 C Vitamini .....                                        | 15        |
| 2.2.4.2.2 E Vitamini .....                                        | 15        |
| 2.2.4.2.3 Transferrin ve Laktoferrin .....                        | 15        |
| 2.2.4.2.4 Albumin .....                                           | 15        |
| 2.2.4.2.5 Diğer Antioksidanlar .....                              | 15        |
| 2.3 Krebs Döngüsü .....                                           | 15        |
| 2.3.1 Krebs Döngüsü Enzimleri .....                               | 16        |
| 2.3.1.1 Sitrat Sentaz .....                                       | 16        |
| 2.3.1.2 İzositrat Dehidrogenaz .....                              | 17        |
| 2.3.1.3 Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz .....                      | 17        |
| 2.3.1.4 Süksinat Dehidrogenaz .....                               | 17        |
| 2.3.1.5 Glutamat Dehidrogenaz .....                               | 17        |
| 2.3.1.6 Fumaraz .....                                             | 18        |
| 2.3.1.7 Malat Dehidrogenaz .....                                  | 18        |
| 2.4 ROT Kaynağı Olarak Mitokondri .....                           | 18        |
| 2.5 Serebral Palsi'de Oksidatif Stres .....                       | 19        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                   | <b>21</b> |
| 3.1 Araştırmanın Etik Önü .....                                   | 21        |
| 3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman .....                     | 21        |
| 3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....                        | 21        |
| 3.4 Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri .....           | 21        |
| 3.5 Yöntem .....                                                  | 22        |
| 3.5.1 Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması .....               | 23        |
| 3.5.2 Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri ..... | 23        |
| 3.5.2.1 Total Antioksidan Kapasite (TAS) .....                    | 23        |
| 3.5.2.2 Total Oksidan Kapasite (TOS) .....                        | 23        |
| 3.5.2.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) .....                       | 23        |
| 3.5.2.4 Glutamat Dehidrogenaz .....                               | 24        |
| 3.5.2.5 Malat Dehidrogenaz .....                                  | 24        |
| 3.5.2.6 İzositrat Dehidrogenaz .....                              | 24        |
| 3.5.2.7 Fumaraz .....                                             | 24        |
| 3.5.2.8 Sitrat Sentaz .....                                       | 25        |
| 3.5.2.9 Süksinat Dehidrogenaz .....                               | 25        |
| 3.5.2.10 $\alpha$ - Ketoglutarat Dehidrogenaz .....               | 25        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 3.6 İstatiksel Analiz.....           | 25        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>              | <b>26</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>             | <b>32</b> |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b> | <b>37</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>               | <b>39</b> |
| <b>EKLER.....</b>                    | <b>47</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>                 | <b>52</b> |



## KISALTMALAR

|                                   |                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>ATP</b>                        | : Adenozin Trifosfat                         |
| <b>BOTOX</b>                      | : Botolinum Toksini                          |
| <b>BT</b>                         | : Bilgisayarlı Tomografi                     |
| <b>CAT</b>                        | : Katalaz                                    |
| <b>CU<sup>+2</sup></b>            | : Bakır                                      |
| <b>CUS</b>                        | : Kranial Ultrason                           |
| <b>ETZ</b>                        | : Elektron Taşıma Zinciri                    |
| <b>FE<sup>+2</sup></b>            | : Demir                                      |
| <b>GMFCS</b>                      | : Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi |
| <b>GLUD</b>                       | : Glutamat Dehidrogenaz                      |
| <b>GSH</b>                        | : Glutasyon                                  |
| <b>GSH-PX</b>                     | : Glutasyon Peroksidaz                       |
| <b>GST</b>                        | : Glutasyon S Transferaz                     |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen Peroksit                          |
| <b>4-HNE</b>                      | : 4-Hidroksinonerale                         |
| <b>IDH</b>                        | : İzositrat Dehidrogenaz                     |
| <b>LOOH</b>                       | : Lipid Hidroperoksitler                     |
| <b>MDA</b>                        | : Malondialdehit                             |
| <b>Mn-SOD</b>                     | : Mitokondriyal Süperoksit Dismutaz          |
| <b>MRG</b>                        | : Manyetik Rezonans Görüntüleme              |
| <b>O<sub>2</sub></b>              | : Oksijen                                    |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-•</sup></b> | : Süperoksit Radikali                        |
| <b>OH<sup>•</sup></b>             | : Hidroksil Radikali                         |
| <b>PDH</b>                        | : Pirüvat Dehidrogenaz Kompleksi             |
| <b>PVHI</b>                       | : Periventriküler Hemorajik Enfarktüs        |
| <b>PVL</b>                        | : Periventriküler Lökmalazi                  |
| <b>ROT</b>                        | : Reaktif Oksijen Türleri                    |
| <b>RNT</b>                        | : Reaktif Nitrojen Türleri                   |
| <b>SDH</b>                        | : Süksinat Dehidrogenaz                      |
| <b>SOD</b>                        | : Süperoksit Dismutaz                        |
| <b>SP</b>                         | : Serebral Palsi                             |
| <b>TAS</b>                        | : Total Antioksidan Seviyesi                 |
| <b>TOS</b>                        | : Total Oksidan Seviyesi                     |
| <b>TCA</b>                        | : Trikarboksilik Asit Döngüsü                |
| <b>UQ</b>                         | : Ubikinon                                   |

## SEMBOLLER

% : Yüzde  
**mmol** : Milimol  
**ml** : Mililitre  
**rpm** : Dakikada devir sayısı  
°C : Santigrat derece



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1</b> : Serebral palsi risk faktörleri.....                        | 5  |
| <b>Tablo 4.1</b> : Gruplar arasında TCA enzim aktivite düzeyleri (n=20). .... | 26 |
| <b>Tablo 4.2</b> : Gruplar arası TAS ve TOS düzeyleri (n=20). ....            | 26 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                  | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 2.1 : SP’de sınıflama. ....                                                                                | 4            |
| Şekil 2.2 : Oksidatif denge. ....                                                                                | 5            |
| Şekil 4.1 : Çalışma gruplarına ait Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi. ....     | 27           |
| Şekil 4.2 : Çalışma gruplarına ait Sukkinat Dehidrogenaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi.....               | 27           |
| Şekil 4.3 : Çalışma gruplarına ait Fumaraz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi ...                              | 28           |
| Şekil 4.4 : Çalışma gruplarına ait Sitrat Sentaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi.....                       | 28           |
| Şekil 4.5 : Çalışma gruplarına ait Malat Dehidrogenaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi.....                  | 29           |
| Şekil 4.6 : Çalışma gruplarına ait Glutamat Dehidrogenaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi.....               | 29           |
| Şekil 4.7 : Çalışma gruplarına ait İzositrat Dehidrogenaz değerleri (n=20). SP, Serebral Palsi.....              | 30           |
| Şekil 4.8 : Çalışma gruplarına ait TAS değerleri (n=20). TAS, Total Antioksidan Seviye; SP, Serebral Palsi. .... | 30           |
| Şekil 4.9 : Çalışma gruplarına ait TOS değerleri (n=20). TAS, Total Oksidan Seviye; SP, Serebral Palsi. ....     | 31           |

# SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES VE KREBS DÖNGÜSÜ ENZİM DÜZEYLERİ

## ÖZET

Serebral palsy (SP); prenatal dönemde, natal dönemde ya da postnatal dönemden sonra açığa çıkan, gelişen bir beyinde meydana gelen etkilenim sonucu progresif olmayan, kalıcı, hareketi sınırlayan, motor işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğudur. SP'li çocuklarda vitamin ve besin alımındaki eksiklik, çevresel faktörler ve epileptik nöbetlerin oksidatif strese neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda oksidatif stres artışının krebs döngüsü (TCA) enzim aktivite düzeylerine etkisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız, SP tanısı almış çocuklarda oksidatif stres artışının etkilediği TCA enzim aktivitelerini belirleyerek, bu aktivite değişimlerinin SP'nin oluşum mekanizması üzerine etkisini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji'si bölümüne motor disfonksiyon ve hareket bozukluğu nedeniyle başvuran, dahil olma/dışlama kriterlerini karşılayan nörolojik, ortopedik ve fonksiyonel muayene sonrası SP tanısı almış, 4-18 yaş aralığındaki 20 hasta ve aynı hastaneye başvurmuş ancak rutin muayenesinde herhangi bir hastalığı tespit edilememiş aynı yaşlarda 20 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 40 hasta serumu çalışmaya eklendi. Serumu alınan hastalarda; total oksidatif kapasite, total antioksidan kapasite ve krebs döngüsü enzim düzeylerine (alfa-ketoglutarat dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz, fumaraz, izositrat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, sitrat sentaz) bakıldı. İstatiksel değerlendirmelerde sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki kıyaslanması için student'in t testi uygulandı. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, hasta grubunda alfa-ketoglutarat dehidrogenaz enzim düzeyi düşük bulunurken, malat dehidrogenaz enzimin düzeyi yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Gruplar arasında diğer krebs döngüsü enzim düzeyleri, total oksidatif kapasite ve total antioksidan kapasitede yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Serebral Palsy, Oksidatif Stres, Krebs Döngüsü.

# OXIDATIVE STRESS AND KREBS CYCLE ENZYME LEVELS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

## SUMMARY

Cerebral palsy (CP); It is a non-progressive, permanent, movement-limiting, loss of motor function, posture and movement disorder as a result of an effect on a developing brain that occurs in the prenatal period, natal period or after the postnatal period. It is thought that deficiency in vitamin and nutrient intake, environmental factors and epileptic seizures may cause oxidative stress in children with CP. As a result of the researches, it was determined that the increase in oxidative stress has an effect on the Krebs cycle (TCA) enzyme activity levels. Our aim in this study is to determine the TCA enzyme activities affected by the increase in oxidative stress in children diagnosed with CP and to investigate the effect of these activity changes on the formation mechanism of CP by comparing it with the control group.

In our study, 20 patients aged 4-18 years, who applied to the Pediatric Neurology Department of Bezmialem Vakıf University Hospital due to motor dysfunction and movement disorder, met the inclusion/exclusion criteria, were diagnosed with CP after neurologic, orthopedic and functional examination, and applied to the same hospital, but there was no evidence in their routine examination. A total of 40 patient serums, including 20 healthy children at the same age, whose disease has not been detected, will be included. In patients whose serum is taken; total oxidative capacity, total antioxidant capacity and Krebs cycle enzyme levels (alpha-ketoglutarate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, fumarase, isocitrate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, malate dehydrogenase, citrate synthase) were measured. In statistical evaluations, t-test was applied to compare continuous variables between groups. Compared to the control group, alpha-ketoglutarate dehydrogenase enzyme level was found to be low in the patient group, the level of malate dehydrogenase enzyme was found to be high. ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between the groups in terms of other Krebs cycle enzyme levels, total oxidative capacity and total antioxidant capacity ( $P > 0.05$ ).

**Keywords:** Cerebral Palsy, Oxidative Stress, Krebs Cycle

## 1. GİRİŞ

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan bir beyinde progresif olmayan hasar sonucu meydana çıkan, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan, hareket ve postür bozukluğudur [1]. SP olgunlaşmamış bir beyinde lezyon ile karakterizedir. Bu lezyon prenatal, natal veya postnatal dönemde gerçekleşebilir [2]. SP çocuklarda sadece motor semptomlar bulunmamakta, bu motor semptomlara ek olarak duysal, kognitif, görme, işitme, konuşma ve sekonder musküler sistem bozuklukları eşlik etmektedir [1].

SP'nin görülme sıklığı değişmekle birlikte dünyada ortalama olarak 1.000 canlı doğumda 2-3 SP'li doğum görülmektedir [3]. Türkiye'de ise yaşları 2-16 arasında bulunan çocuklara yapılan bir çalışmada 1.000 canlı doğumdan 4,4 SP'li doğum olduğuna dair veriler elde edilmiştir [4].

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bu serbest radikalleri engelleyici etkiye sahip olan antioksidan maddeler arasında bir balans vardır. Eğer bu balans serbest radikaller yönünde bozulursa bunun sonucunda oksidatif stres oluşmaktadır [5]. Serbest radikaller, dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron barındıran bileşiklerdir. Çok reaktiflerdir ve ömürleri kısadır [6]. Bu radikaller hücre zarında bulunan lipidlere, hücre içinde bulunan proteinlere ve nükleik asitlere etki etmektedirler. Bu moleküllerin yapıları ve fonksiyonları üzerine zarar verici etki yapmaktadırlar ve hücresel hasar meydana getirmektedirler [6].

Krebs döngüsü, aerobik organizmalar tarafından enerji üretmek için kullanılan döngüdür. Ökaryotlarda Krebs mitokondrinin matriksinde gerçekleşir [7].

Oksidatif stres birçok fetal ve yenidoğan hastalığının patogeneğinde güçlü bir şekilde yer almaktadır. Erken doğmuş bebeklerde antioksidan sistemin yetersiz olması serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koyamaz, bu da yenidoğanların hücresel, doku ve organ hasarlarını teşvik ederek oksidatif strese neden olur. Bozulmuş antioksidan

mekanizmalar, bir dizi patofizyolojik süreci indükleyebilecek ve hücre hasarı ile sonuçlanabilecek serbest radikalleri inaktive edemez. Bu nedenle, antioksidan savunma sistemlerindeki herhangi bir anormallik, nörogelişimsel süreçleri etkileyebilir ve SP etiyojisinde önemli bir rol oynayabilir [8]. SP'li çocuklarda vitamin ve besin alımındaki eksiklik, çevresel faktörler ve epileptik nöbetlerin oksidatif strese neden olabileceği düşünülmektedir [9].

### **1.1 Tezin Amacı**

Bu tez çalışmasının amacı, SP tanısı alan çocuklarda, TAS, TOS ve Krebs döngüsü enzimlerinin (isositrat dehidrogenaz, alfa ketoglutarat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, fumaraz, süksinat dehidrogenaz, sitrat sentaz, glutamat dehidrogenaz) düzeylerini belirleyerek, bu parametrelerin SP hastalığının oluşum mekanizması üzerine etkisini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Serebral Palsi**

#### **2.1.1 Tanım**

Serebral palsy (SP), gelişmekte olan fetal ya da infant beyinde prenatal, natal ve postnatal dönemde meydana gelebilen kalıcı olan ve ilerleyici olmayan postür ve hareket bozukluğu problemlerinin görüldüğü bir hastalıktır [10].

#### **2.1.2 Epidemiyoloji**

SP sıklıkla bebeklik veya erken çocukluk döneminde teşhis edildiğinden, güvenilir prevalans tahminleri elde etmek zordur. Doğum sertifikalarında veya doğum sonrası hastane taburculuklarından elde edilen verilere göre SP vakalarının sayısı eksik bildirilmektedir [11]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Otizm ve Gelişimsel Yetersizlikleri İzleme (ADDM) Ağı, çeşitli hizmet alanlarında 8 yaşındaki çocuklar arasında SP'nin yaygınlığını araştırmak için yaptığı çalışmada 2006 yılında her 1000 çocuktan 3,5'i SP tanısı almış iken bu oran 2010 yılında 1000 çocuktan 2,9'a düşmüştür [12]. Bu insidans 2011-2012 yılları arasında Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması Kurumu tarafından yapılan çalışmada 2-17 yaşları arasındaki çocuklarda 1000 çocuktan 2,6 bulunmuş iken 2012-2013 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık Mülakat Anketi sonucunda 2-17 yaşları arasındaki çocuklarda 1000' de 2,9 bulunmuştur [13].

Türkiye'de ise yaşları 2-16 arasında bulunan çocuklara yapılan bir çalışmada 1.000 canlı doğumdan 4,4 SP'li doğum olduğuna dair veriler elde edilmiştir [4].

### 2.1.3 Etiyolojisi

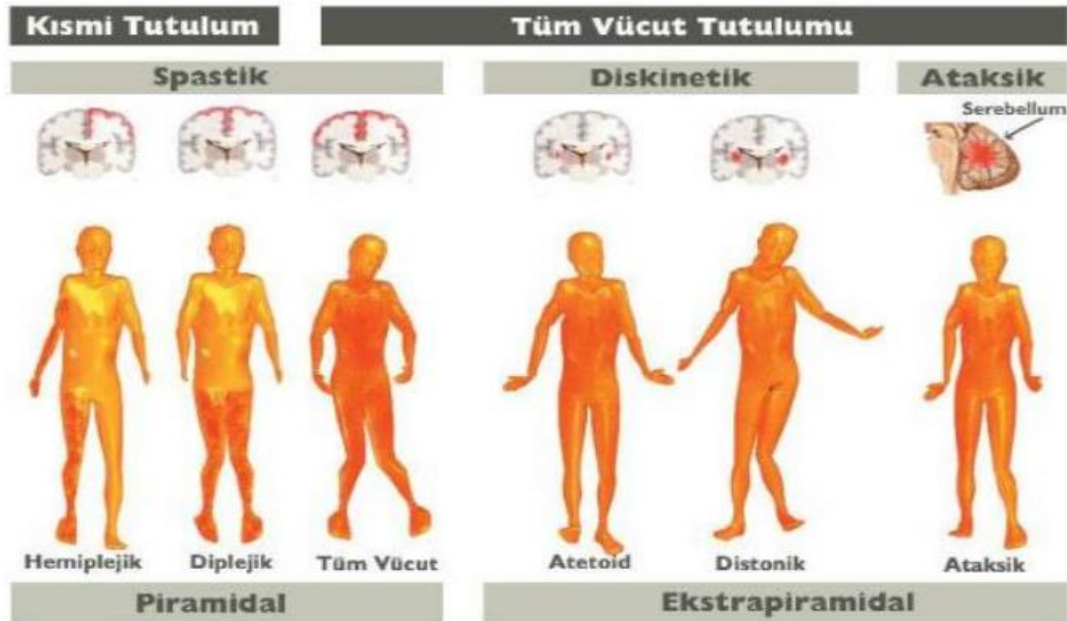
SP, beynin farklı bölümlerini etkileyebilen ve böylece geniş bir klinik yelpazesine neden olan, birden fazla etiyolojiye sahip olan bir hastalıktır [14]. SP, prenatal, natal veya postnatal dönemde ortaya çıkabilir [15].

**Tablo 2.1:** SP risk faktörleri [16].

| Prenatal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Natal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Postnatal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalıtsal hastalıklar</li><li>• Akraba evlilikleri</li><li>• Annede metabolik hastalıklar</li><li>• Enfeksiyonlar</li><li>• İntrauterin anoksi</li><li>• Plasental yetmezlik</li><li>• Çoğul Gebelik</li><li>• Koagülasyon bozuklukları</li><li>• Beslenme bozukluğu</li><li>• Radyasyon</li><li>• Zehirlenmeler</li><li>• Gebelik kanamaları</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prematüre</li><li>• Asfiksi</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Müdahaleli doğum</li><li>• Ani basınç değişiklikleri (C/S ani doğum)</li><li>• Prezantasyon anormallikleri</li><li>• Plasenta previa</li><li>• Plasenta dekolmanı</li><li>• Kordon dolanması</li><li>• Erken membran rüptürü</li><li>• Koryoamniyonit</li><li>• Düşük Apgar skoru</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperbilirubinemi</li><li>• Hipoksik iskemik ensefalopati</li><li>• Enfeksiyonlar</li><li>• Konvülziyonlar</li><li>• Hipoglisemi</li><li>• Koagülasyon bozuklukları</li><li>• İntoksikasyonlar</li><li>• Anoksi</li><li>• Metabolik hastalıklar</li><li>• Sıvı elektrolit dengesizlikleri</li><li>• Dolaşım veya solunum yetersizlikleri</li></ul> |

### 2.1.4 Sınıflama

SP çocuklarda sınıflandırma; motor performans, kas tonusu, duruş bozuklukları ve etkilenen ekstremitelere göre yapılabilmektedir. Buna göre SP; spastik tip, diskinetik tip, ataksik tip ve miks tip olarak 4 grup şeklinde sınıflandırılabilir [17].



**Şekil 2.1:** SP’de sınıflama [18].

#### **2.1.4.1 Spastik Tip**

Spastik tip SP, hastalığın yaklaşık olarak %75'lik kısmını kapsamaktadır ve en sık görülen tiptir [19]. Spastik sendromlu hastalarda spastisite, anormal refleks artışı ( $\pm$  klonus) ve ekstansör plantar yanıt gibi üst motor nöron belirtileri vardır. Ayrıca spastik tip SP tanılı çocuklarda ince ve bireysel hareketler yerine yavaş, kitlesel ve zor yapılan hareketler vardır [20].

#### **2.1.4.2 Diskinetik Tip**

Diskinetik SP'li çocuklar genel olarak birden çok istemsiz hareket biçimine sahiptir. Tendon refleksleri normal olabilir veya ortaya çıkması zor olabilir. Parmakların, özellikle başparmağın (striatal parmak) atetoid hareketleri ekstrapiramidal disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Diskinezi bazı spastik sendromlarda da görülebilir. Bununla birlikte, spastik SP'li hastaların aksine, diskinetik sendromlu çocuklarda kontraktür gelişmez [20].

#### **2.1.4.3 Ataksik Tip**

SP' nin klinikte en nadir görülen tipidir. Bir motor retardasyon ve buna eşlik eden serebellar disfonksiyon vardır. Özellikle yürüme ve oturma esnasında diskordinasyon görülür. İnce motor fonksiyonlarda yetersizlik ve gerileme, şaşılık ve dismetri önemli bulgularıdır. Nörogörüntüleme tekniklerinde genel olarak bir bozukluk saptanmaz [19].

#### **2.1.4.4 Miks Tip**

Miks tip SP'de; ataksi, spastisite ve diskinezi gibi hareket bozuklukları birlikte görülür. Ancak klinikte bu bozukluklardan sadece birtanesi daha baskın görülmektedir. Bu tipde hangi hareket bozukluğu daha baskın olarak görülürse ona göre adlandırma yapılmaktadır [20].

### **2.1.5 SP Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar**

#### **2.1.5.1 Epilepsi**

Epilepsi SP'li çocuklarda en fazla görülen ve en önemli komorbiditedir. Görülme sıklığı %15 ila %55-60 arasında değişmektedir ve bazı yazarlara göre SP'li çocuk ve yetişkinlerde %90-94'e kadar çıkmaktadır [21-22]. SP'li çocuklarda epilepsi, büyük

oranda yaşamın ilk 3-4 yılında açığa çıkmaktadır [23]. Epilepsinin görülme oranı SP'nin türüne göre değişiklik gösterir. Epilepsi büyük oranda quadripilejide görülür (%50-94); sekonder olarak ise hemiplejiye eşlik eder (%33-50), ancak diplejik ve ataksik tip SP'den muzdarip çocukları etkileme oranı düşüktür (%16-27) [22].

#### **2.1.5.2 Mental Retardasyon**

Mental retardasyon SP'de yaygın görülen ve SP'li bireylerde günlük yaşam aktivitelerini, öz bakımı, yaşam kalitesini ve aynı zamanda yaşam süresini de etkileyen önemli bir eşlik eden hastalıktır [24].

SP'li çocuklarda zekâ geriliğinin görülme oranı yaklaşık olarak %40 ila %60 arasında değişmektedir [25]. Yapılan çalışmalarda mental retardasyonun quadrip lejik tip SP, epilepsi ve zayıf kaba motor fonksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [24].

SP'li çocuklarda epilepsi ile mental retardasyonun derecesi arasında bir ilişki vardır. Özellikle hemiplejili ve diplejili çocuklarda epilepsi oluşumu, daha kötü zihinsel kapasitelere neden olmaktadır [26].

#### **2.1.5.3 Yetersiz Beslenme ve Gastrointestinal Komplikasyonlar**

SP'li çocuklarda; yetersiz beslenme, kötü besin alımı, beslenme güçlüğü, gastroözofageal hastalık ve konsipasyon gibi gastrointestinal sorunlar vardır [27]. SP'li çocuklarda emme refleksi gelişmemiş olabilmektedir. Bir bebeğin güvenli ve başarılı bir oral beslenme gerçekleştirememesi, merkezi sinir sisteminin yetersiz gelişmesinin ilk sebeplerinden biri olabilir [28].

SP'li çocuklarda beslenme güçlükleri malnütrisyonun patogeneğinde önemli rol oynamakta ve büyüme geriliği riskini artırmaktadır [29]. Fiziksel büyüme, çocuklarda sağlık ve esenliğin temel bir ölçüsüdür. Yetersiz beslenme SP'li çocuklarda büyüme geriliğine sebep olmaktadır. Büyüme geriliğinin yanı sıra, yetersiz beslenmenin sonuçları arasında serebral işlevde azalma, bağışıklık işlevinde bozulma, yara iyileşmesinin kötü olduğu dolaşım bozukluğu ve solunum kas gücünde azalma bulunur [27].

#### **2.1.5.4 Konuşma Problemleri**

SP'li çocukların %50'sinden fazlası bir tür konuşma bozukluğu sergiler [30]. Ses üretimi gırtlak, velofaringeal, artikülatör hareketler ve solunum kaslarının aktif

kullanımı ile sağlanmaktadır ve bu işlevlerden birinin fonksiyonu SP'li çocuklarda engellenebilir. Konuşmayı etkileyen motor bozukluklar arasında dizatri/anatri ve dispraksi/konuşma apraksisi yer alır. Dizatri, konuşma kas sisteminin yavaş, zayıf, kesin olmayan ve/veya koordineli olmayan hareketleriyle karakterizedir. Apraksi/dispraksi, konuşma hareketlerinin motor planlamasında ve programlanmasında bir bozukluk ile karakterizedir [31]. Konuşma yeteneğinin bozulması, SP tipi, kaba motor fonksiyon seviyesi, mental retardasyonun varlığı, nöro-gelişimi ve lezyonlarının bulunduğu yer ile ilgilidir [31].

#### **2.1.5.5 Mesane Disfonksiyonu**

SP'li hastalar üriner inkontinans ve enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Spastik tip SP'de mesane disfonksiyonu, detrusor kaslarının spastisitesi ile ilişkili olabilir [32].

#### **2.1.5.6 Bağırsak Disfonksiyonu**

Kabızlık, SP'li çocuklarda yaygındır ve yetersiz beslenme, yetersiz su alımı ve hareketsizlik gibi birçok faktörden kaynaklanır. Uzun vadeli çözüm, su tüketimini arttırma, meyve ve sebze tüketimini içerir [33].

#### **2.1.5.7 Uyku Bozuklukları**

Uyku bozuklukları SP'li çocuklarda, özellikle görme bozukluğu olanlarda yaygındır ve vakaların %50'sine varan oranda görülür [34]. Bu çocuklar genellikle parçalanmış uyku ve sık gece uyanmaları ile uyku düzenini bozarlar ve bu da ebeveynleri oldukça rahatsız edebilmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsünü iyileştiren ilaçlar ayrıca spastisiteyi azaltabilir ve gündüz davranışını iyileştirebilir [34,35]. Melatonin, uyku üzerinde faz ayarlayıcı etkisi olan doğal bir bileşiktir. Görsel reseptörler tarafından karanlığın algılanması, hipotalamusun melatonin salgısını arttırmak için sempatik yollar yoluyla epifiz bezini uyarmasını sağladığı için melatonin karanlığın hormonu olarak adlandırılır [34].

#### **2.1.5.8 Görme Bozuklukları**

SP'li çocuklar, özellikle erken doğmuş bebekler, prematüre retinopatisi, miyopi, şaşılık, glokom ve ambliyopi dahil görme bozukluğu için yüksek risk altındadır [33].

### **2.1.5.9 İşitme Kaybı**

Kernikterus, menenjit sonrası ve konjenital kızamıkçık gibi belirli etiyolojiler işitme kaybı riskini artırır. İşitme kaybı erken teşhis edilip tedavi edilmezse gelişimsel ilerlemeyi ve rehabilitasyonu engelleyebilir ve böylece gelişimsel gecikmelere daha fazla katkıda bulunabilir [36].

### **2.1.5.10 Ortopedik Anomaliler**

Gelişmekte olan kemikler, üzerlerine uygulanan kuvvetler doğrultusunda büyürler. Spastisite, progresif eklem kontraktürlerine, boyu kısalmış kaslara ve pelvis veya ayak bileği deformitelerine yol açabilir. İzlenmesi gereken diğer ortopedik anomaliler arasında skolyoz ve osteomalazi veya osteoporoza bağlı kırıklar bulunur. Bu belirtiler, quadripleji gibi ciddi motor yetersizlik ve hareketsizlik ile daha sık görülür [33].

### **2.1.6 Tanı**

SP tanısı, laboratuvar testleri veya beyin görüntülemeye değil, klinik değerlendirmeye dayanır [37]. Klinik değerlendirme, oturma, ayağa kalkma, yürüme, postür, derin tendon refleksleri, eklem hareketleri, el becerileri, kontraktürler ve kas tonusunun değerlendirilmesine dayanır [37]. Tanıda prenatal, natal ve postnatal dönemde detaylı hikaye alma ve aile öyküsünün sorgulanması önemli yer tutmaktadır. Özellikle prematüre yenidoğanlarda SP'li bebeklerin belirlenmesinde son 50 yılda ilerleme kaydedilmiştir [38].

Nörogörüntüleme teknikleri olarak Kranial Ultrason (CUS), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanımı beyin lezyonlarının yerini ve boyutunu tespit etmek için kullanılmaktadır. Çocukların yaklaşık %85'inde anormal MRG veya BT bulguları vardır ve bu çocukların yarısından fazlasında periventriküler beyaz cevher hasarları mevcuttur [38,39].

### **2.1.7 Tedavi**

SP'li hastaların tedavisi spesifik semptomlara bağlı olarak değişir. Bakımın çeşitli yönlerini ele almak için multidisipliner bir ekibin dahil edilmesi tedavi planını hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlamak içinde önemlidir [14].

Beş yaşına kadar, SP'li çocukların çoğu, agresif ve devam eden tedavilerde bile, nihai toplam motor gelişimlerinin yaklaşık %90'ına sahiptir. Bununla birlikte, doktorlar

motor becerilere odaklanmanın yanı sıra, ailelere, çocuk büyüdükçe iletişim, sosyal, akademik ve profesyonel becerilerinin gelişimi ile başa çıkmada yardımcı olmalıdır. SP’li çocukların tedavisi aynı zamanda sık görülen komplikasyonlarının yönetilmesini de içerir [40].

#### **2.1.7.1 Fizik Tedavi**

SP’de motor fonksiyonun korunması ve artırılması, eklem limitasyonları, kontraktürler ve spastisitenin önlenmesi için fizyoterapi çok faydalıdır. Amaç günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı sağlamaktır. Kontraktür gelişimini önlemek için fizyoterapiye ek olarak ortez-protez gibi yardımcı cihaz ihtiyaçlarını belirleyip, kullanılması gerekmektedir [41].

#### **2.1.7.2 Medikal Tedavi**

SP’li çocuklarda özellikle kas tonusunun aşırı artışının tedavisinde fizyoterapi ile beraber medikal tedavi uygulanmaktadır. Sistemik ilaçlar jeneralize hipertoni için yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu ilaçların yan etki profilleri geniştir [42]. Diskinetik tip SP’de görülen distoni ve koreoatetozun ilaç tedavisi özellikle zordur, mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır ve kullanılan ilaçların iyileştirici etkisi yetersiz bulunmaktadır [43].

Üst motor nöron lezyonu sıklıkla motor işlev bozukluğu kalıplarına ve karakteristik spastisite ve kontraktürlere yol açar [44]. Botulinum toksini (Botox), Clostridium botulinum bakterisinden türetilen botulinum toksini tip A’nın bir formülasyonudur. Bu bakteri, asetilkolin salınımını engelleyen ve kasları gevşeten bir protein üretir. İntramusküler enjeksiyonla beraber kasta zayıflığa bu da agonist kasın güçlenmesi ile beraber kemik büyümesine ve kontraktür gelişmesinin önlenmesini sağlar [45].

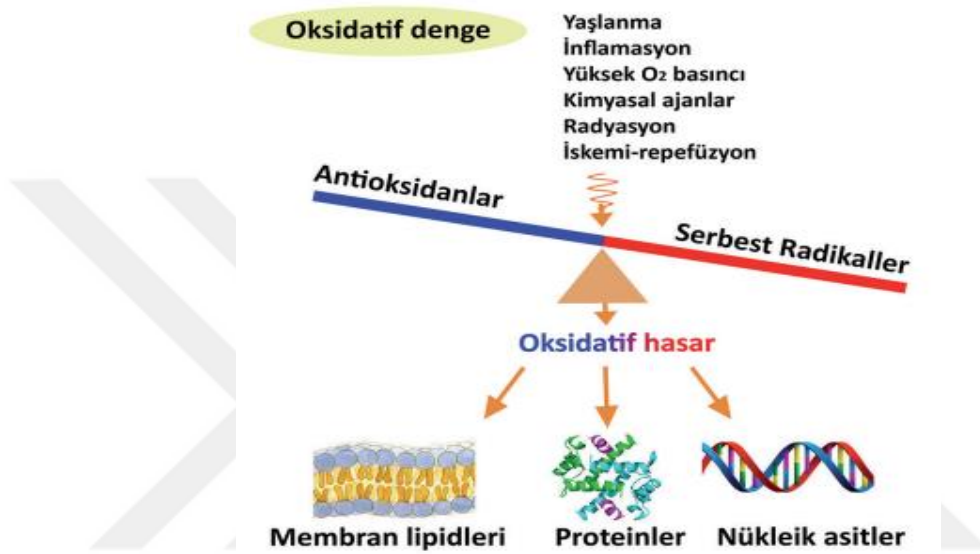
SP’li hastalarda son yıllarda genel olarak kullanılan ilaçlar; baklofen, diazepam, dantrolen, tizanidin, triheksinifedil ve L-Dopa’dır.

#### **2.1.7.3 Cerrahi Tedavi**

Bazı durumlarda fizik tedaviden yarar görmeyen spastik tip SP’li hastalara ortopedik cerrahiler yapılabilmektedir. Özellikle eklem deformiteleri, skolyoz ve kontraktürlerde cerrahi operasyona gerek duyulabilmektedir. Cerrahi operasyondan sonra da fizik tedavi uygulamalarına devam edilmelidir [46].

## 2.2 Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROT), metabolik ve fizyolojik olaylardan sonra açığa çıkarlar ve canlı yapısına hasar veren oksidatif reaksiyonlar ortaya çıkartabilirler. Bu ROT'lar, antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılmaktadırlar. Bazı durumlarda oksidanlarda aşırı artış veya antioksidan sistemin yetersizliği sonucu Oksidan/Antioksidan balans, oksidan maddelerin lehine kayar. Bunun sonucunda, 100'den fazla hastalığa sebep olan oksidatif stres ortaya çıkar [47].



Şekil 2.2: Oksidatif denge [48].

### 2.2.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngesinde bir ya da birden çok eşlenmemiş elektron bulunduran, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadırlar [49]. Serbest radikaller vücudumuzda çeşitli reaksiyonlar sonucunda üretilmektedir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki balans, uygun fizyolojik fonksiyon için önemli bir olaydır. Serbest radikaller ile antioksidan maddeler arasında bulunan balans, antioksidan madde yetersizliğinden dolayı vücudun kontrol yeteneğinin dışına çıkar ise oksidatif stres olarak adlandırılan durum açığa çıkar. Bu nedenle vücutta birçok hastalık olduğu bilinmektedir[49].

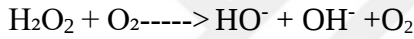
### 2.2.2 Reaktif Oksijen Türleri

ROT, moleküler oksijen (O<sub>2</sub>)'den türetilen çeşitli molekülleri ve serbest radikalleri tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Temel durumda moleküler O<sub>2</sub>, dış kabukta iki

eşleşmemiş elektron içeren bir radikaldır. İki elektron aynı dönüşe sahip olduğundan, O<sub>2</sub> aynı anda yalnızca bir elektronla reaksiyona girebilir ve bu nedenle kimyasal bir bağda iki elektronla çok reaktif değildir. Öte yandan, iki eşleşmemiş elektrondan biri uyarılır ve spinini değiştirirse, ortaya çıkan tür (singlet oksijen olarak bilinir) güçlü bir oksidan olur, çünkü zıt spinlere sahip iki elektron diğer elektron çiftleriyle, özellikle de çift elektronlarla hızla reaksiyona girebilir [50].

O<sub>2</sub>'nin indirgenmesi, nispeten kararlı ara ürünler üretir. O<sub>2</sub>'nin bir elektron indirgenmesinin ürünü olan süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), çoğu ROT'un öncüsüdür ve oksidatif zincir reaksiyonlarında başlatıcı rol oynar. O<sub>2</sub><sup>-•</sup>'nin dismutasyonu hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) üretir. Bu da sırayla tamamen suya indirgenebilir veya kısmen hidroksil radikaline (OH•) indirgenebilir [51].

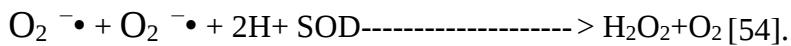
#### 2.2.2.1 Süperoksit Radikalleri (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>)



O<sub>2</sub><sup>-•</sup>, moleküler O<sub>2</sub>'nin indirgenmesinin yaygın bir ürünüdür ve O<sub>2</sub> toksisitesinde önemli bir rol oynar [52]. O<sub>2</sub><sup>-•</sup> çoğu hücre tarafından mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma zarının elektron taşıma zinciri (ETZ)'nin elektron sızıntısı yoluyla oluşur ve bu süreç organelin hasarı ile artar [53]. O<sub>2</sub><sup>-•</sup> çoğu moleküler hücre ile yavaş reaksiyona girmektedir [54].

O<sub>2</sub><sup>-•</sup> direk olarak hücreye zarar vermez. Asıl tehlikeli durumu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmasında önemli rol oynaması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

O<sub>2</sub>'li solunum yapan canlılarda O<sub>2</sub><sup>-•</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye dönüştürülmesi katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından gerçekleştirilir [54]:



#### 2.2.2.2 Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, seyreltilmiş haliyle hidrojen ve O<sub>2</sub> oluşan renksiz, kokusuz suda çözünür bir sıvıdır [55]. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bir serbest radikal değildir ama buna rağmen ROT'lara dahil

olmaktadır ve serbest radikal oluşumundan sorumlu bir yapıdır. Hücresel

kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi

birçok enzim iki elektronun  $O_2$ 'ye transferi ile direk olarak  $H_2O_2$  oluşturulur.  $Fe^{2+}$  veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve  $O_2^{\cdot-}$  varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan  $OH^{\cdot}$  oluşturur [56].

### 2.2.2.3 Hidroksil Radikali ( $OH^{\cdot}$ )

$OH^{\cdot}$  küçük, oldukça hareketli, suda çözünür ve kimyasal olarak en reaktif aktif  $O_2$  türüdür.  $OH^{\cdot}$  kısa ömürlü bir moleküldür, hücre metabolizmasında ve çeşitli stres koşullarında  $O_2$ 'den üretilir [57].

Bir hücre her saniye yaklaşık 50  $OH^{\cdot}$  üretir [57]. Bir günde, her hücre, nötralize edilebilen veya biyomoleküllere saldırabilen 4 milyon  $OH^{\cdot}$  üretebilir [58].  $OH^{\cdot}$  hücrelerde oksidatif hasara neden olurlar, çünkü ürettikleri bölgeden birkaç nanometreden daha az mesafede bulunan biyomoleküllere spesifik olmayan bir şekilde saldırırlar ve nörodejenerasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi hücrel bozukluklara sebep olabilmektedir [59, 60].

$H_2O_2$ ,  $Fe^{+2}$  veya  $Cu^{+2}$  ile reaksiyona girmesiyle de  $OH^{\cdot}$  oluşmaktadır.  $H_2O_2$  toksisitesinin genelinde  $OH^{\cdot}$  varlığının etkisi düşünülmektedir [61].

### 2.2.3 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

ROS üretimi, hücre zarının lipid yıkımını, DNA'nın bölünmesini, hücre zarı lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu içeren çoklu nöronal hasarlanmaya neden olabilir [50].

#### 2.2.3.1 Lipidlere Etki

Hücre zarlarının ana bileşeni olan lipidler, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü muhafaza etmede vazgeçilmez bir role sahiptir. Lipidlerin aşırı oksidasyonu, hücre zarlarının yapısal ve fiziksel özelliklerini değiştirir [62]. Lipid peroksidasyonu genel olarak serbest radikaller gibi oksidanların karbon-karbon çift bağları içeren lipidlere, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerine saldırdığı bir süreç olarak tanımlanabilir [57].

Lipid peroksidasyon süreci  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$  ve yüksek oranda reaktif  $OH^{\cdot}$  dahil olmak üzere çeşitli oksidanlar tarafından başlatılabilir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarı protein yapısını ve işlevini değiştirebilir ve kontrol edilmezse hücrel işlev bozukluğuna ve yaygın doku hasarına yol açabilir [63]. Artmış lipid peroksidasyonu, erişkinlerde diabetes mellitus, ateroskleroz, bazı kanser türleri ve bazı nörodegeneratif bozukluklar

gibi yaşla ilişkili çeşitli yaygın hastalıkların nedensel kofaktörü olarak değişen derecelerde etki etmektedir [64].

Lipid peroksidasyonunun veya  $O_2$ 'nin doymamış lipidlerle etkileşimi, çok çeşitli oksidasyon ürünleri üretir. Lipid peroksidasyonunun en önemli primer ürünü lipid hidroperoksitlerdir (LOOH). Lipid peroksidasyonu sonucunda ikincil ürünler olarak oluşabilen birçok değişik aldehit arasında malondialdehit (MDA), propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) bulunmaktadır [57]. MDA, lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünü gibi görünürken, 4-HNE en toksik olanıdır [65]. MDA, klinikte oksidatif stresi belirleyen en çok bilinen ve güven duyulan belirteçlerden biridir [66].

#### **2.2.3.2 Proteinlere Etki**

Proteinlerin, serbest radikallerden etkilinim durumu lipitlere göre daha azdır. Serbest radikallerin proteinlere etki etme derecesini belirleyen amino asit içerikleridir. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek etkileşime sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi farklı amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay ve hızlı bir şekilde reaksiyona girmektedir[67].

#### **2.2.3.3 Karbonhidratlara Etki**

$OH\bullet$ ,  $KH$ 'ler ile reaksiyona girerler ve bu reaksiyon sonucunda karbon atomlarından bir tanesinin hidrojen atomu çıkar. Bunun sonucunda karbon merkezli radikaller oluşur. Bunlar hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılımlarına neden olur [67].

#### **2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemi**

Basit bir ifadeyle, bir antioksidan, istenmeyen oksidasyon reaksiyonlarını engelleyen veya geciktiren bir maddedir. Biyolojik materyalleri veya gıdaları korumak için antioksidanların kullanımı uzun bir geçmişe dayanmaktadır [68].

Oksidasyonları başlatabilen ROT'ları spesifik olarak ortadan kaldıran antioksidan enzimlerdir. Örneğin;  $O_2^{\bullet-}$  ortadan kaldıran süperoksit dismutaz (SOD) gibi;  $H_2O_2$ 'i ortadan kaldıran katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX) gibi. Biyolojik sistemlerde bulunan spesifik antioksidan aktivitelere rağmen bir oksidasyon reaksiyonu başlatıldığında veya spesifik makromoleküler savunma mekanizmasının

bulunmadığı bir oksidan oluştuğunda, daha az spesifik antioksidanların çok önemli bir rol oynadığı görülmektedir [69].

#### **2.2.4.1 Enzimatik Antioksidanlar**

##### **2.2.4.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD, süperoksit radikal anyonunun oksijen ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye dismutasyonunu katalize eden bir antioksidandır [70] Reaksiyonu:



##### **2.2.4.1.2 Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)**

GSH-PX, çok çeşitli H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'leri indirgeyerek ortamdan uzaklaştırmaktadır [71]. GSH-PX, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> molekülünün hücrelere karşı olan zararlı etkilerini en aza indirmek için H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya indirgeyen hücre içi bir antioksidan enzimdir. GSH-PX'ler, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i suya indirgerken yardımcı substrat olarak glutatyon (GSH) kullanır [72].

GSH-PX aynı zamanda kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok yaygın görülen ve karmaşık hastalığın oluşmasını engellemekte de rol oynamaktadır [72].

##### **2.2.4.1.3 Katalaz**

Katalazlar, hücreleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in toksik etkilerine karşı korumada kritik rol oynayan enzimlerdir [73].

##### **2.2.4.1.4 Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimidir ve O<sub>2</sub><sup>•-</sup>'in toksik etkisini inhibe etmektedir [74].

##### **2.2.4.1.5 Glutatyon S Transferaz (GST)**

GST, geniş bir elektrofil spektrumu ile GSH'un konjugasyonunu katalize eden karmaşık bir detoksifikasyon enzimleri grubudur. Sitozolda veya mikrozomlarda bulunabilirler. GST'nin işlevleri iki genel kategoride sınıflandırılabilir. Ana ve en önemli işlevinin, ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki reaktif ara ürünlerin detoksifikasyonu olduğuna inanılmaktadır. İkincisi, metabolize etmedikleri (substrat olmayan ligandlar) bir dizi amfipatik bileşiği bağlarlar ve suda sınırlı çözünürlüğe sahip bileşikler için hücre içi taşıma proteinleri olarak hareket ettikleri öne sürülmüştür [75].

#### **2.2.4.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

##### **2.2.4.2.1 C Vitamini (Askorbik Asit)**

C vitamini, antioksidan özellikleri nedeniyle çok popülerdir [76]. C vitamini, doğal olarak oluşan bir organik bileşiktir ve lipidlerdeki ve diğer makromoleküllerdeki oksidatif hasarı önleyen güçlü bir antioksidandır [77].

##### **2.2.4.2.2 E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

E vitamini, hücre duvarındaki doymamış yağ asitlerini oksidasyondan muhafaza edebilen, ROT'ların ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) üretimini düzenleyebilen ve sinyal iletimini modüle edebilen yağda çözünebilen bir antioksidandır. E vitamini varlığında peroksil radikalleri LOOH yerine  $\alpha$ -tokoferol ile reaksiyona girer, peroksil radikal üretiminin zincir reaksiyonu durdurulur ve çoklu doymamış yağ asitlerinin membrandaki daha fazla oksidasyonu önlenir [78].

##### **2.2.4.2.3 Transferrin ve Laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır [78].

##### **2.2.4.2.4 Albumin**

Albümin, devamlı olarak oksidatif strese maruz kaldığı bilinen bir vücut kompartımanı olan plazmadaki birincil ve en etkili antioksidanı temsil eder. Total serum miktarı antioksidan özelliklerinin büyük bir kısmı albümine atfedilebilir [79]. Bakır ( $\text{Cu}^{+2}$ ) ve demir ( $\text{Fe}^{+2}$ ),  $\text{O}_2$  ile olan reaksiyonları sonucu ROT üretme yeteneğine sahiptirler. Serbest  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Fe}^{+2}$  iyonları, Fenton reaksiyonları yolu ile zararlı  $\text{OH}\cdot$  oluşumuna neden olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile etkileşime girebilir. İşte albümin  $\text{Cu}^{+2}$  ve  $\text{Fe}^{+2}$ 'e bağlanarak yüzeyindeki  $\text{OH}\cdot$ 'leri temizlemektedir [79].

##### **2.2.4.2.5 Diğer Antioksidanlar**

Seruloplazmin, Hemopeksin, Bilirübin, Ürat, Melatonin, ürik asit, glutatyon, ubikinon, selenyum, sitokinler vb. [80].

## 2.3 Krebs Döngüsü / Trikarboksilik Asit Döngüsü

TCA, tüm ökaryotik organizmaların mitokondriyal matrisinde çalışan amfibolik bir yoldur [81].

TCA, ilk olarak 1937'de Hans Adolf Krebs tarafından ortaya atıldı ve aerobik organizmalarda karbonhidratlardan, yağlardan ve amino asitlerden türetilen asetil koenzim A (asetil-CoA) için en önemli oksidatif yoldur. TCA, hem anabolik hem de katabolik süreçlere katılan bir yol olarak tanımlandığı için amfibolik yol olarak adlandırılır. Bu nedenle, glikoliz, glukoneogenez, transaminasyon, deaminasyon,  $\beta$ -oksidasyon ve lipogenez dahil olmak üzere çoklu anabolik ve katabolik yolları entegre etmek için bir bağlantı noktası olarak kabul edilebilir [81].

TCA, mitokondriyal matriste meydana gelir ve birkaç enzimden oluşur. Bu enzimler; isositrat dehidrogenaz, alfa ketoglutarat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, fumaraz, süksinat dehidrogenaz, sitrat sentaz, glutamat dehidrogenazdır [81].

Asetil-CoA, glikoz dahil olmak üzere birçok kaynaktan elde edilebilir. Glikoz, iki karbonlu bileşik asetil-CoA ve kofaktör NADH'yi oluşturmak için piruvat dehidrojenaz kompleksi (PDH) tarafından gerçekleştirilecek olan dekarboksilasyondan önce glikoliz yoluyla piruvata katabolize edilir [82].

Krebs döngüsünün üç ana ürünü NADH, GTP ve  $FADH_2$ 'dir (süksinat dehidrogenaz tarafından üretilir). NADH ve  $FADH_2$ , elektronları, iç mitokondriyal zar boyunca bulunan bir dizi protein kompleksi olan ETZ'ye aktarabilen, eşdeğerleri indirgedikleri için son derece önemlidir [83]. Elektronların ETZ boyunca transferi, mitokondriyal zar potansiyelini oluşturmak için protonların ( $H^+$ ) iç zar boyunca pompalanmasına yol açan bir dizi redoks reaksiyonu yoluyla gerçekleşir [81].

ATP sentaz yoluyla oluşan oksidatif fosforilasyonu ve yüksek verimli ATP üretimini sağlayan elektrokimyasal gradyan oluşumunu desteklemek için başarılı elektron transferi gereklidir [82].

### 2.3.1 Krebs Döngüsü Enzimleri

#### 2.3.1.1 Sitrat Sentaz

Sitrat sentaz bir Krebs döngüsü enzimidir. Sitrat sentaz, mitokondriyal matrikste ökaryotik hücreler içinde lokalizedir ancak mitokondriden ziyade nükleer DNA

tarafından kodlanır. Sitoplazmik ribozomlar kullanılarak sentezlenir ve daha sonra mitokondriyal matriks içine taşınır. Sitrat sentaz, sağlam mitokondrinin varlığı için kantitatif bir enzim belirteci olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Sitrat sentazın maksimum aktivitesi, iskelet kasının mitokondriyal içeriğini gösterir [84]. Sitrat sentaz, altı karbonlu sitrat oluşturmak için asetil koenzim A ve dört karbon oksaloasetat molekülünden gelen iki karbonlu asetat kalıntısının yoğunlaşma reaksiyonunu katalize etmektedir [85].

#### **2.3.1.2 İzositrat Dehidrogenaz**

İzositrat dehidrogenaz (IDH) enzimi, hücredeki mitokondri ve sitoplazma yapılarının her ikisinde de mevcut olan,  $\alpha$ -ketoglutarat enzimini oluşturmak üzere izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalize etmekle görevli bir enzimdir. Mitokondride bulunan aktif IDH enzimi TCA döngüsünün bir parçası olarak enerji üretim metabolizmasının ana elemanlarından birisini oluşturmaktadır. NADP kullanan sitoplazmik izoformu ise glutamin metabolizması, lipogenez ve hücrel redoks durumlarının düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok hücrel metabolik fonksiyonda rol oynamaktadır [86].

#### **2.3.1.3 Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz**

Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz bir krebs döngüsü enzimidir. Bu enzimi, biyoenerjetik süreçlerde etkili olan diğer enzimlerden farklı kılan bir dizi özellik vardır. Her şeyden önce, yüksek düzeyde düzenlenmiştir ve krebs döngüsü boyunca metabolik akının kontrolünün birincil bölgesidir. Memelilerde bu enzim, son ürünleri olan süksinil-CoA ve NADH tarafından inhibe edilir.

#### **2.3.1.4 Süksinat Dehidrogenaz**

Süksinat dehidrojenaz (SDH) veya süksinat-koenzim Q redüktaz (SQR) veya solunum kompleksi II, hem prokaryotik hem de ökaryotik hücrelerde ara metabolizma ve aerobik enerji üretiminde anahtar bir enzimdir. SDH, krebs döngüsünde süksinatın oksidasyonunu elektron taşıma zincirinde ubikinonun (UQ) indirgenmesine bağlar [87].

Hem sitrik asit döngüsüne hem de ETZ'ye katılan tek enzimdir [87].

### **2.3.1.5 Glutamat Dehidrogenaz**

Glutamin metabolizması, TCA döngüsüne, nükleotit ve yağ asidi biyosentezine ve kanser hücrelerinde redoks dengesine kaynaklık etmektedir. Glutamat, glutamat dehidrogenaz (GLUD) veya aminotransferazlar yoluyla a-ketoglutarat'a dönüştürülmektedir [88].

### **2.3.1.6 Fumaraz**

Fumarat hidrataz, L-malat'a yol açan fumarat içinde olefinik çift bağ boyunca stereospesifik hidrasyonu katalize eder. Enzim mitokondriyal ve sitosolik bölmelerde eksprese edilir ve mitokondride Krebs döngüsüne ve ayrıca sitosolik fumarat seviyelerinin düzenlenmesine katılır. Fumarat hidrataz eksikliği, şiddetli ensefalopati, nöbetler ve kötü nörolojik sonucu olan metabolik bozukluk olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir özelliktir [89].

### **2.3.1.7 Malat Dehidrogenaz**

Malat dehidrogenaz enzimi, mitokondride ATP üretilmesinde aktif olarak rol alan TCA enzimlerindendir. Malat dehidrogenazlar, substrat olarak malat ve oksaloasetatın NAD/NADH'ye bağlı dönüşümünü katalize etmektedir [90].

## **2.4 ROT Kaynağı Olarak Mitokondri**

Mitokondri, enerji üretimi için O<sub>2</sub>'yi kullandığından, oksidatif stresin ana kaynaklarından biridir. NAD(P)H'nin ve ETZ'nin aşırı uyarılması, ROT'un aşırı üretimine yol açar ve hücre yapılarına, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermek için iyi bir aracı olan oksidatif stres ile sonuçlanır. Oksidatif strese bağlı olarak birçok hastalıkta yer alan çeşitli oksidatif olaylar arasında mitokondriyal proteinlerde, mitokondriyal lipidlerde ve mitokondriyal DNA'da değişiklik yer alır, bu da metabolik olarak çok aktif oldukları için sinir hücrelerine zarar verir [91].

Mitokondriyal ETZ, memeli hücresindeki önemli ATP kaynaklarından biridir ve bu nedenle yaşam için gereklidir. Bu beş entegre kompleks aralarında elektronları transfer eden ve ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunu katalize eden I, II, III, IV, V komplekslerinden oluşur. Enerji transdüksiyonu sırasında, az sayıda elektron erkenden

O<sub>2</sub>'ye sızar ve bir dizi hastalığın patofizyolojisinin nedeni olduğu düşünülen serbest radikal O<sub>2</sub><sup>-</sup>• oluşturur [92].

Normal koşullarda mitokondride O<sub>2</sub>'nin %1-5'i ROT'a dönüştürülür, bu nedenle çoğu çalışma, mitokondri nedeniyle bol miktarda hücre içi ROT üretimine neden olduğunu göstermektedir [93]. Mitokondriyal O<sub>2</sub><sup>-</sup>• radikallerinin üretimi, esas olarak ETZ'de kompleks I (NADH) ve kompleks III'te (ubikinon-sitokrom c redüktaz) olmak üzere iki ayrı noktada meydana gelir. Normal metabolik koşullar altında kompleks III, ROT üretiminin ana bölgesidir, bu nedenle serbest radikal saldırısı genellikle mitokondriyal solunum zinciri kompleksinde meydana gelir [93].

Akut ROT artışı, ETZ kompleksleri I, II ve III'ün, Fe<sup>+2</sup>-S merkezlerinin ve TCA'nın arızalanmasına yol açarak mitokondriyal enerji üretiminin durmasına neden olur [94].

Mitokondri en güçlü ROT oluşturan organel olduğu için buna karşılık olarak da güçlü antioksidan mekanizmaya sahiptir. Mitokondriyal süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ETZ (kompleks I-IV) de ortaya çıkan O<sub>2</sub><sup>-</sup>•'i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dönüştürür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise mitokondriyal GSH-PX aracılığı ile su ve O<sub>2</sub>'ye dönüştürülerek mitokondriye karşı zararsız duruma getirilir. Sonuç olarak mitokondride oluşan ROT'lar mitokondride bulunan antioksidan sistem tarafından baskılanmaz ise mitokondriyal oksidatif hasar meydana gelir. Böyle bir olayda ise mitokondriyal proteinler (kompleks I-IV) enzimleri veya TCA enzimlerinde hasara neden olabilir [8].

## 2.5 Serebral Palsi'de Oksidatif Stres

Literatüre baktığımız zaman SP'li çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin incelendiği çalışma sayısının az sayıda olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalarda Bankova ve ark. SP'li çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek antioksidan ve lipid peroksidasyon kapasite bulmuştur [95]. Kulak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SP'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük antioksidan kapasite bulurken, lipid peroksidasyon seviyesinde her iki grup arasında bir farklılık bulamamışlardır [8]. Ayçicek ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile SP'li çocuklarda ve kontrol grubunda ürik asit, total billüribin, albümin, lipid peroksidasyon ve TAS'a bakmışlardır. SP'li çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde lipid peroksidasyonun yüksek olduğunu bulmuşlardır. TAS'ın ise SP'li çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğunu bulmuşlardır [95].

Antioksidan sistemde gerçekleşen bir hasarlanma veya yetersizlik, nörogelişimsel süreci etkileyebilir ve SP hastalığının oluşumuna katkıda bulunabilir. SP’li çocuklarda özellikle vitamin eksikliği, yetersiz beslenme, çevresel faktörler ve epileptik nöbetler oksidatif strese neden olabilmektedir [95].



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Etik Kurul ve Çalışma Onayları**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından, araştırma protokolüne, Etik Kurul onayı alınmıştır (Tarih: 14/06/2021, Karar no: 2021/262).

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji'si bölümüne başvuran çocuklardan alınan örnekler ile yapılacak çalışma için Hastane Başhekimli'nden onay alınmıştır (Tarih: 07/06/2021).

#### **3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman**

Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji'si bölümünde gerçekleştirilmiştir. Araştırma verileri Kasım 2021-Ekim 2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

#### **3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G\*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. %95 güven düzeyinde %80 güç ile (1.4 birimlik ortalama fark 1.8 birimlik standart sapma) bakıldığında her grup için en az 26'şar hasta gerekte olduğu saptanmıştır [96]. Çalışmanın evreni etik kurulu onayı öncesi SP grubu n=30 ve kontrol grubu n=30 olarak belirlenmiş ancak onay sonrası yapılan poliklinik çalışmalarında SP'li çocukların pandemi koşullarından dolayı hastanelere gitmemelerinden kaynaklı etik kurulundan tekrar onay alınarak SP n=20 ve kontrol grubu n=20'ye düşürülmüştür.

#### **3.4 Araştırmaya Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri**

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 4-18 yaş aralığındaki, nörolojik, ortopedik ve fonksiyonel muayene sonrası serebral palsi tanısı konan çocuklar,

- Kontrol grubu için herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar,
- Tüm gruplar için onay formunu imzalayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen,
- Anketi eksik dolduran bireyler çalışmadan dışlanmıştır.

### **3.5 Yöntem**

Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji'si bölümüne motor, duyuşal, fonksiyonel bozukluklar ile başvurup “dahil olma/dışlama kriterleri”ni karşılayan, yapılan nörolojik, ortopedik ve fonksiyonel muayeneler sonucu SP tanısı almış çocuklar dahil edildi.

#### **3.5.1 Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nden alınmış olan izin doğrultusunda hastalara onam formu imzalatılarak rutin çalışma için alınan bu kan numunelerinden ilgili parametreler incelendi. Çalışma için fazladan kan alımı olmadığı gibi, kan almak için katılımcılara yeni damar yolu da açılmadı. Muhafaza edilen serumlar; TAS, TOS ve TCA döngüsü enzimlerinin aktivitesinin ölçümü için daha sonraki süreçte değerlendirildi. Mevcut kan numuneleri 10 ml kan jelli tüplere alındı ve tüpler sonrasında 3000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri -80 °C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

#### **3.5.2 Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri**

##### **3.5.2.1 Total Antioksidan Kapasite**

Çalışmada serum örneklerinde TAS seviyeleri ticari kit (RelAssay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Toplam antioksidan aktiviteler, numunelerin mmolTroloxEquiv/L cinsinden ifade edildi [97].

##### **3.5.2.2 Total Oksidan Kapasite**

Çalışmada serum örneklerinde TOS seviyeleri ticari kit (RelAssay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar  $\mu\text{M H}_2\text{O}_2$  Eşdeğeri/L cinsinden ifade edildi [98].

### 3.5.2.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS'un TAS'a olan oranının % derecesi olarak açıklanan OSİ hesaplanırken, TAS sonucun verilmesinde mmol değeri TOS sonucunun verilmesinde µmol birimine dönüştürüldü [98].

$$OSİ = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv. /L}}{TAS, \text{mmol Trolox equiv. /L} \times 10}$$

### 3.5.2.4 Glutamat Dehidrogenaz

Glutamat Dehidrogenaz enzim aktivite düzeyi, enzimin substratı  $\alpha$ -ketoglutarat bulunan yapıda  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünün yükseltgenmesi nihayetinde,  $\text{NAD}^+$  molekülünün oluşmasını sağlamaktadır.  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünün eksilmesi, 340 nm'de absorbans değişikliği meydana getirir. Glutamat Dehidrogenaz enzim aktivitesi,  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molar emilim katsayısı ( $6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır ve belirlenir.

### 3.5.2.5 Malat Dehidrogenaz

Malat Dehidrogenaz enzim aktivite düzeyi, enzimin substratı oksaloasetat bulunan yapıda  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünün yükseltgenmesi nihayetinde,  $\text{NAD}^+$  molekülünün oluşmasını sağlamaktadır.  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünün eksilmesi 340 nm'de absorbans değişikliği meydana getirir. Malat Dehidrogenaz enzim aktivitesi,  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molar emilim katsayısı ( $6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır ve belirlenir.

### 3.5.2.6 İzositrat Dehidrogenaz

İzositrat Dehidrogenaz enzim aktivite düzeyi, enzimin substratı izositrat bulunan yapıda  $\text{NADP}^+$  molekülünün indirgenmesi nihayetinde,  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  molekülünün oluşmasını sağlamaktadır.  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  molekülünün artması 340 nm'de absorbans değişikliği meydana getirir. İzositrat Dehidrogenaz enzim aktivitesi,  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  molar emilim katsayısı ( $6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır ve belirlenir.

### **3.5.2.7 Fumaraz**

Fumaraz enzimi aktivitesi iki aşamalı bir reaksiyon prensibine dayanarak tespit edilmektedir. İlk basamakta fumaraz enzimi, enzimin substratı fumarat bulunan ortamda malat oluşturmaktadır. İkinci basamakta ise reaktif içerisindeki malat dehidrogenaz enzimi, bir önceki basamakta üretilen substratı malat bulunan ortamda  $\text{NAD}^+$  molekülünün indirgenmesi nihayetinde  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünü oluşturmaktadır.  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molekülünün artması 340 nm’de absorbans değişikliği meydana getirir. Fumaraz aktivitesi,  $\text{NADH}+\text{H}^+$  molar emilim katsayısı ( $6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır ve belirlenir.

### **3.5.2.8 Sitrat Sentaz**

Enzim, substratı olarak asetil CoA ve oksaloasetat bulunan ortamda sitrat ve Koenzim A oluşturur. Oluşan Koenzim A’nın DTNB ile yaptığı bileşik 412 nm’de absorbans değişikliği meydana getirir. Sitrat sentaz aktivitesi, oluşan molekülün molar emilim katsayısı ( $14 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır ve belirlenir.

### **3.5.2.9 Süksinat Dehidrogenaz**

ELISA yöntemi kullanılarak enzim aktivite miktarı tespit edildi.

### **3.5.2.10 Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz**

ELISA yöntemi kullanılarak enzim aktivite miktarı tespit edildi.

## **3.6 İstatiksel Analiz**

Veriler IBM SPSS 22.0 istatistik programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki kıyaslanması için Student’in t testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi.  $P < 0.05$ , istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Kontrol grubuyla kıyaslandığında, hasta grubunda alfa-ketoglutarat dehidrogenaz enzim düzeyi düşük bulunurken, malat dehidrogenaz enziminin düzeyi yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ( $P<0,05$ , Tablo 4.1 ve Şekil 4.1, 4.5). Gruplar arasında diğer TCA enzim düzeyleri, TOS ve TAS yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. ( $P>0,05$ , Tablo 4.1, 4.2 ve Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9).

**Tablo 4.1.** Gruplar arası TCA enzim aktivite düzeyleri (n=20).

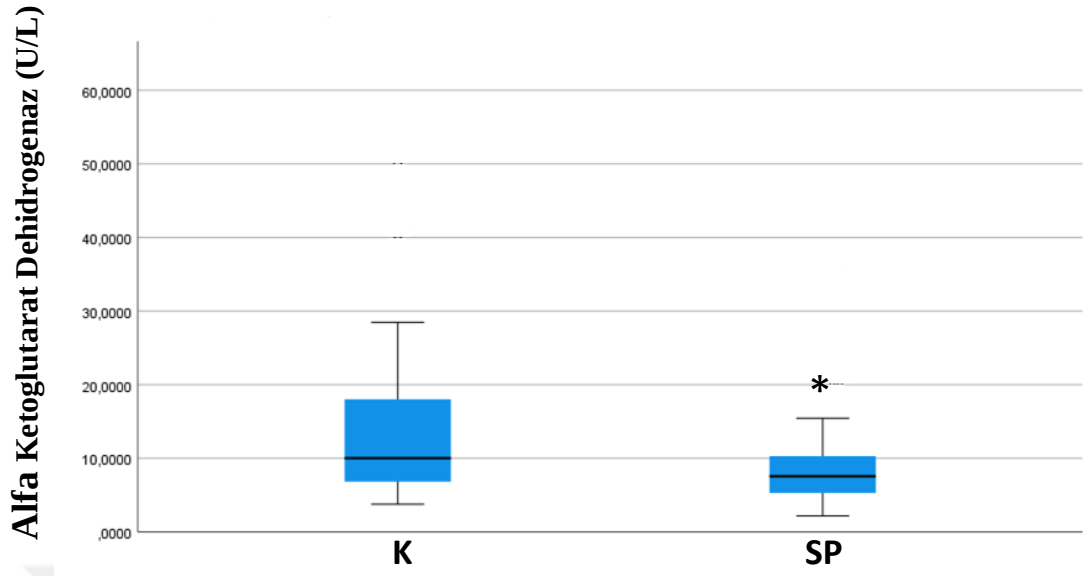
| Enzimler                       | Kontrol Grubu                         | Hasta Grubu                           | P Değeri |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Malat Dehidrogenaz             | 22,475 (11,54-64,86)                  | 37,485 (19,30-83,94)                  | 0,007    |
| Glutamat Dehidrogenaz          | 0,415 (-2,95-1,83)                    | 0,47 (-0,44-2,15)                     | 0,425    |
| İzositrat Dehidrogenaz         | 72,5 (28-283)                         | 104 (39-373)                          | 0,051    |
| Sitrat Sentaz                  | 250,9 (62,6-1410,7)<br>354±305        | 138,1 (62,3-602,4)<br>231,7±179,6     | 0,108    |
| Süksinat Dehidrogenaz          | 6,1 (2,1-44)<br>10,9±10,9             | 5,9 (2-21,3)<br>7,05±5,7              | 0,428    |
| Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz | 11,1 (3,7-50,3)<br>15,7±11            | 7,8 (33,7-2,1)<br>9,2±7               | 0,009    |
| Fumaraz                        | 1336,2 (405,7-3115,5)<br>1514,7±648,1 | 1236,5 (504,6-2350,2)<br>1245,4±514,1 | 0,121    |

$P<0,05$  kontrol grubuna göre farklılığı ifade etmektedir.

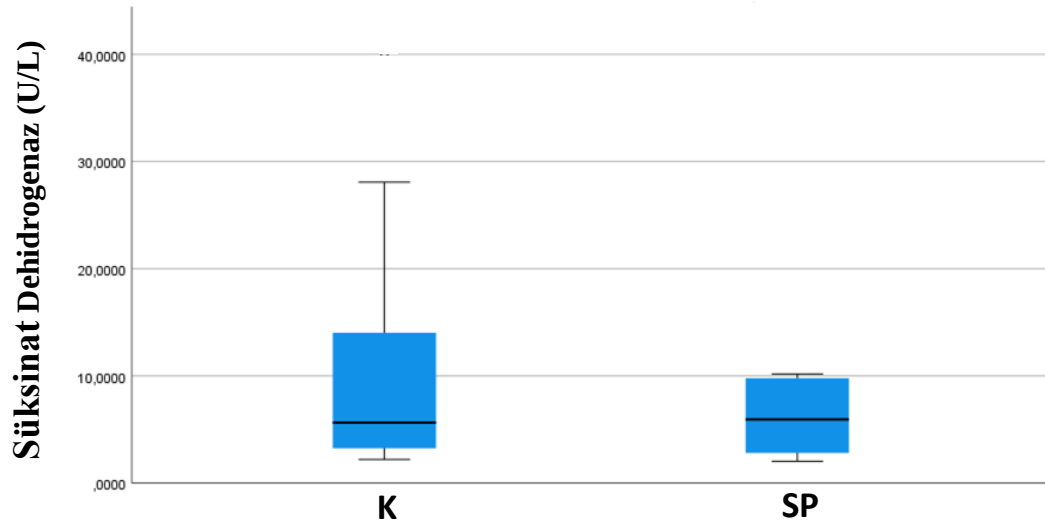
**Tablo 4.2.:** Gruplar arası TAS ve TOS düzeyleri (n=20)

| Enzimler                 | Kontrol Grubu          | Hasta Grubu            | P Değeri |
|--------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Total Antioksidan Seviye | 0,357 (0,1486-0,4592)  | 0,389 (0,2145-0,4678)  | 0,387    |
| Total Oksidan Seviye     | 0,6037 (0,5514-0,8609) | 0,6451 (0,5680-0,8296) | 0,105    |

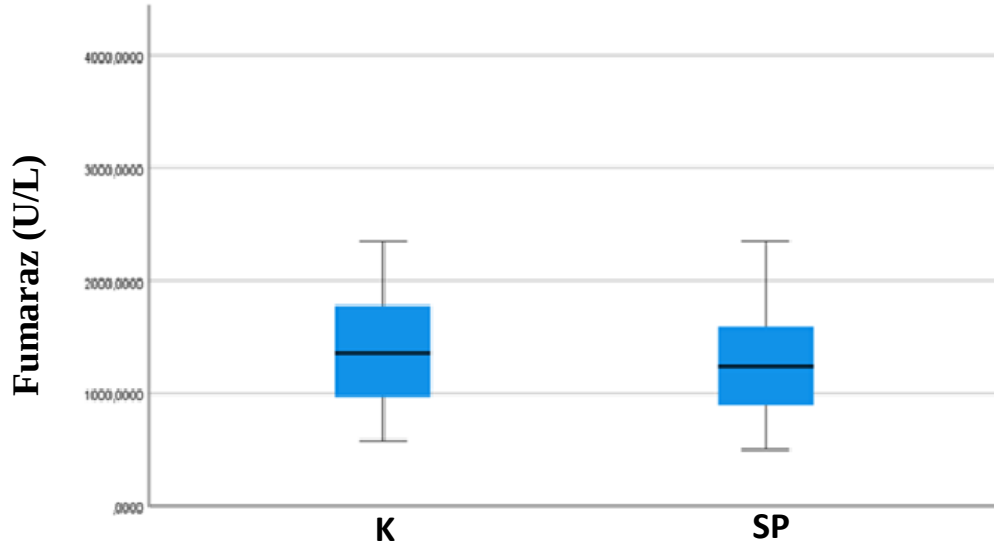
$P<0,05$  kontrol grubuna göre farklılığı ifade etmektedir.



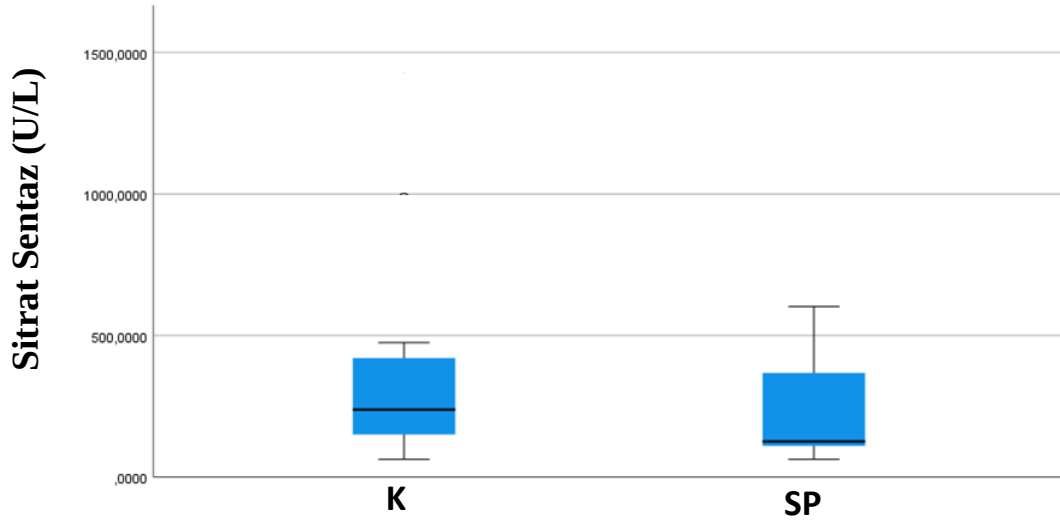
Şekil 4.1: Çalışma gruplarına ait Alfa-Ketoglutarat Dehidrogenaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



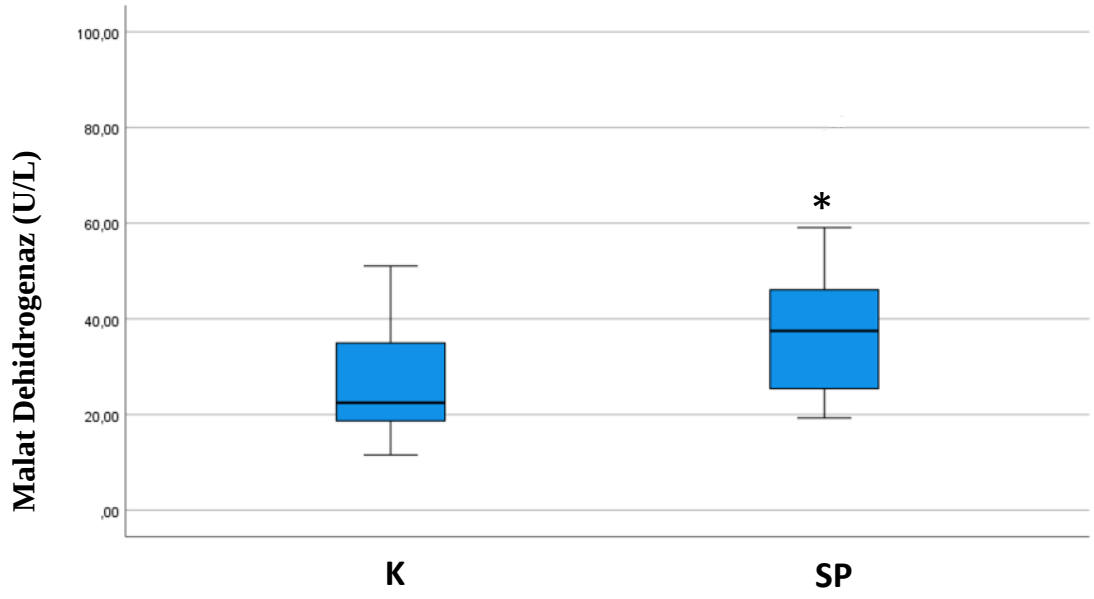
Şekil 4.2: Çalışma gruplarına ait Süksinat Dehidrogenaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



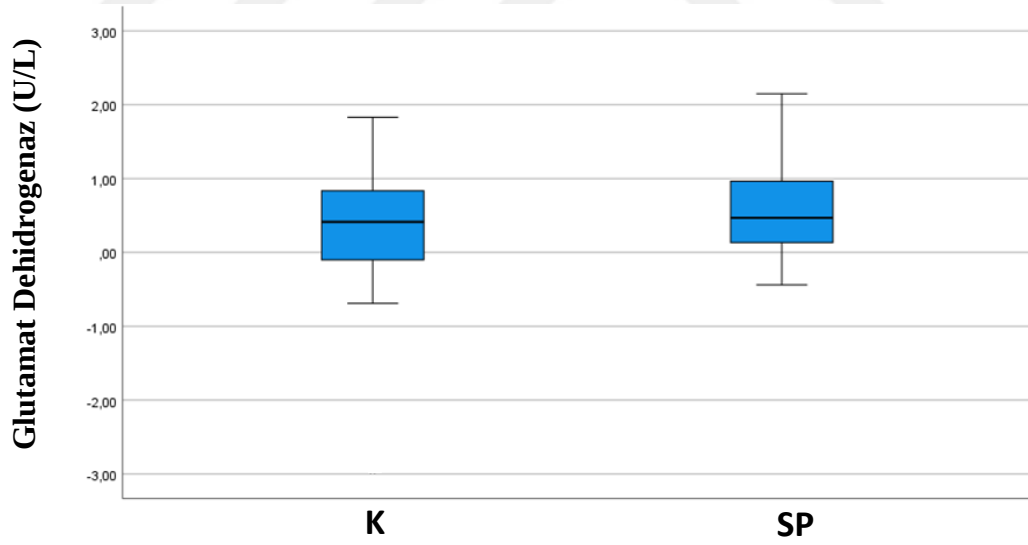
Şekil 4.3: Çalışma gruplarına ait Fumaraz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



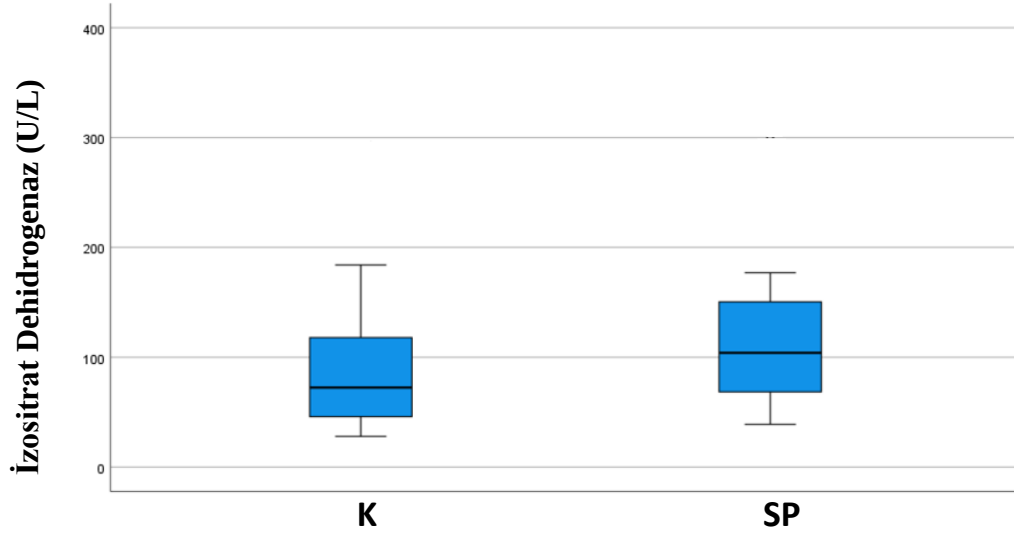
Şekil 4.4: Çalışma gruplarına ait Sitrat Sentaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



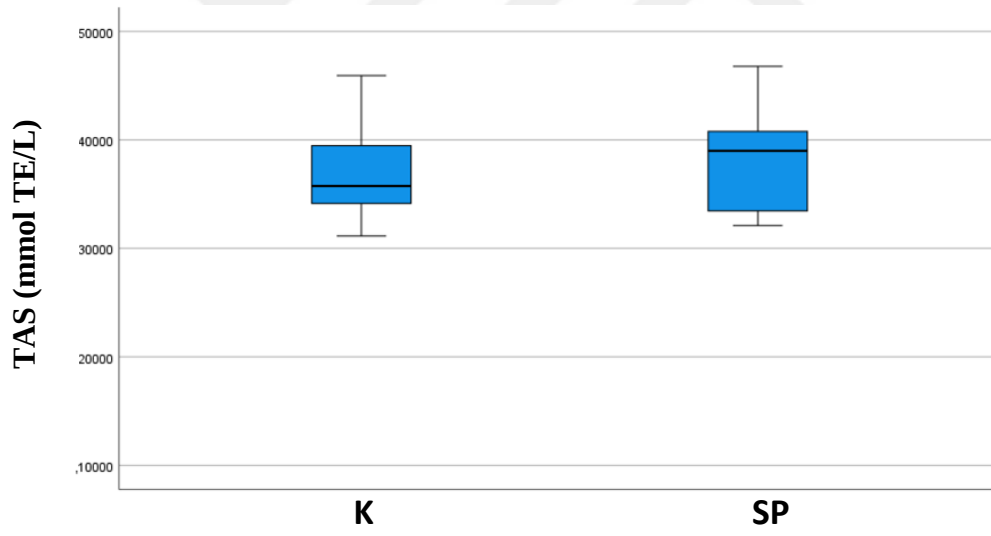
Şekil 4.5: Çalışma gruplarına ait Malat Dehidrogenaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



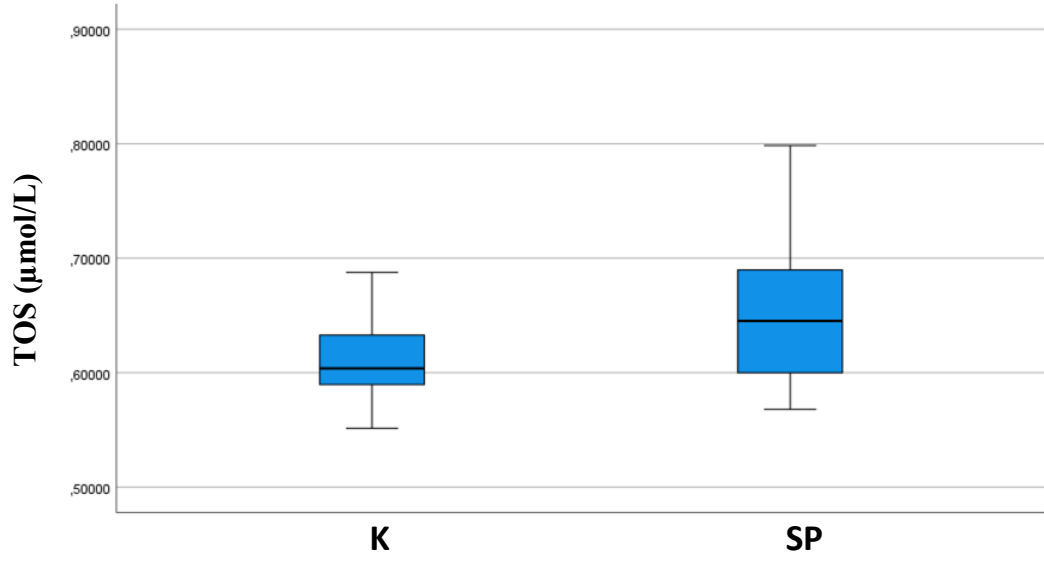
Şekil 4.6: Çalışma gruplarına ait Glutamat Dehidrogenaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



**Şekil 4.7:** Çalışma gruplarına ait İzositrat Dehidrogenaz değerleri (n=20). K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



**Şekil 4.8:** Çalışma gruplarına ait TAS değerleri (n=20). TAS, total antioksidan kapasite; K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.



**Şekil 4.9:** Çalışma gruplarına ait TOS değerleri (n=20). TOS, total oksidan kapasite; K, Kontrol; SP, Serebral Palsi.

## 5. TARTIŞMA

SP, gelişmekte olan beyinde ilerleyici olmayan bir hasarın neden olduğu bir motor bozukluktur [98]. SP'nin nedeni çoğu zaman bilinmemektedir ancak prematüre ve düşük ağırlıklı doğan çocuklarda daha yaygın görülmektedir [99]. 2002 yılında yapılan ve 6000 SP'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 1500 gr altı doğan çocuklarda SP görülme oranı, 2500 gr üstü doğan çocuklara göre 70 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [99].

SP, her 1000 canlı doğumdan 2 ila 3'ünde görülür ve heterojen semptomlara, anatomik tutulum ve motor fonksiyonda ömür boyu süren değişiklikler dahil olmak üzere birçok fonksiyonel bozulmaya neden olabilmektedir [100].

SP'li çocukların demografik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda, erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından daha fazla olduğu görülmektedir [101,102]. Örneğin ülkemizde; Sucuoğlu'nun 2018 senesinde SP'li olguların demografik özelliklerini araştırdığı çalışmasında olguların %57.9'unu erkek, %42.1'ini kız olarak bildirmesi gösterilebilir [103]. Bir başka çalışmada ise; Özandaç 2011 yılında SP'li hastaların sosyo-demografik ve klinik özelliklerine yönelik yaptığı çalışmada erkek olguları %73.5, kız olguları % 26.5 olarak bildirmiştir [104].

Bu çalışmada ise rastgele bir şekilde aldığımız 20 hastada literatürdeki sonuçlara benzer bir şekilde erkek sayısı kadın sayısından fazla çıkmıştır (erkek %80, kadın %20).

SP ile ilişkili hareket bozuklukları; spastisite, diskinezi, ataksi veya karışık/diğer olarak kategorize edilir. Spastisite, serebral palsili çocukların %80'inde görülen en yaygın hareket bozukluğudur. SP'nin hareket bozuklukları, kalça ağrısı veya çıkıklığı, denge sorunları, el işlev bozukluğu ve ekin deformitesi gibi ikincil sorunlara neden olabilir [14].

SP ile ilişkili hareket bozukluklarına yönelik tedaviler, kas içi botulinumtoksinA, sistemik ve intratekal kas gevşeticiler, seçici dorsal rizotomi ve fiziksel ve mesleki terapileri içerir [14].

SP'li bireyler sık sık bilişsel, davranışsal veya duygusal sorunlar, nöbetler, osteoporoz, algı, konuşma ve işitme bozukluğu gibi yetişkinlikte yönetilmesi gereken hareketle ilgili olmayan problemler de yaşarlar [14]. Literatürde bu bozuklukların sıklık sırası değişkenlik gösterse de ortalama %30-80 arasında oranlar bildirilmektedir [105].

Hüner ve ark. SP'li çocukların klinik ve demografik özellikleri için yaptıkları bir çalışmada SP ile birlikte görülen hastalıkların dağılımı; epilepsi %29,9, görme bozukluğu %28,7, işitme bozukluğu %10,3, diğ sorunları %34,5 şeklindedir [106].

SP'li çocuklarda en fazla rastlanan ikincil hastalık epilepsidir. Konuşkan ve ark. yaptıkları çalışmada çocuk nöroloji polikliniğindeki SP'li çocukları takip etmişlerdir ve epilepsi oranını %52.1 olarak saptamışlardır [107].

Bizim çalışmamızda ise 20 SP tanılı çocuktan 14 (%70) tanesinde eşlik eden rahatsızlık saptanmıştır. 8 (%40)'inde epilepsi, 3 (%15)'ünde kalça çıkığı, 2 (%10)'sinde göz rahatsızlığı ve 1 (%5)'inde işitme kaybına rastlanmıştır.

Bir veya daha fazla eşleşmemiş moleküller veya moleküler fragmanlar elektronlara serbest radikaller denir. Bir bileşik ya bir elektron kaybederek ya da ek bir elektron alarak serbest radikal olur [108]. Serbest radikaller, membran lipidlerinin peroksidasyonu, sülfhidril gruplarının oksidasyonu ile enzimlerin inaktivasyonu, polisakkaritlerin depolimerizasyonu ve nükleik asitlerin bozulması yoluyla etki edebilirler. Oksidasyona karşı savunma mekanizmaları, enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından gerçekleştirilir [94].

Nörolojik hastalıkların birçoğu sinirlerin yapı ve işlevleri üzerlerinde kalıcı ve ilerleyici hasarlara neden olabilmektedir. Çoğu nörolojik hastalığın sebebi tam olarak bilinmemektedir. SP'de sebebi tam olarak bilinmeyen nörolojik hastalıklardan biridir. Ancak oksidatif stres ve mitokondriyal bozukluklar yaygın olarak incelenen nedenlerdir [109].

Mitokondriyal bozukluklar, serebral iskemi, epilepsi ve SP gibi beyni etkileyen birçok farklı hastalığın patogenezinde antioksidan mevcudiyetinin azaldığı gözlemlenmiştir [110].

Oksidatif stresin yüksekliği ve/veya antioksidan kapasitenin yetersizliği serebral palseye neden olabilmektedir [94].

Antioksidan sistemde gerçekleşen bir hasarlanma veya yetersizlik, nörogelişimsel süreci etkileyebilir ve SP hastalığının oluşumuna neden olabilir. SP'li çocuklarda özellikle vitamin eksikliği, yetersiz beslenme, çevresel faktörler ve epileptik nöbetler oksidatif strese neden olabilmektedir [95].

Literatürde yapılan çalışmalarda; SP'li çocuk ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarda, lipid peroksidasyon seviyeleri serebral palsili çocuklarda daha yüksek seviyede bulunmuştur. TAS seviyesini serebral palsili grupta daha yüksek veya daha düşük bulan çalışmalar mevcuttur [8,94,95].

Bankova ve ark. yaptıkları çalışmada SP'li çocuklarda lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzimlere bakmışlardır. Plazmada MDA seviyelerinde önemli bir artış bulmuşlardır ve hastaların antioksidan enzim aktivitelerini kontrol grubu ile karşılaştırdılar. SP'li çocukların antioksidan enzimlerinin aktivitelerinde önemli bir artış bulmuşlardır [111].

Kulak ve ark. yaptıkları çalışmada 34 SP'li çocuk ve 61 kontrol grubu çocuğunu ele almıştır. Lipid peroksit konsantrasyonunun SP'li çocuklar ve sağlıklı denekler arasında önemli ölçüde farklılık göstermediği ve SP'li çocuklarda eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin kontrollerdekilere kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur [8].

Vasil'eva ve ark. lipid peroksit düzeylerinin, SP'li çocukların entelektüel gelişimindeki bir hastalık varyasyonuna bağlı olduğunu bulmuştur [112].

Ayçiçek ve ark. yaptıkları çalışmada 1-12 yaş aralığında 69 SP'li çocuk ve 42 sağlıklı çocuk ele almıştır. Bu araştırmada her iki gruptan elde edilen serumlarda ürik asit, albümin, total bilirubin, lipid hidroperoksit ve total antioksidan kapasiteyi araştırmışlardır. Serum ürik asit ve albümin seviyesi SP'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca SP grubundaki serum total antioksidan kapasite düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Serum lipid hidroperoksit düzeyi ise serebral palsili grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [95].

Bu çalışmada ise 4-18 yaş aralığında 20 sağlıklı kontrol ve 20 SP'li çocukta TAS ve TOS seviyelerini inceledik. TAS seviyelerine baktığımızda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda SP'li çocuklara kıyasla birbirine çok yakın düzeyde olduğu tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. TOS

düzeyleri arasında ise SP'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde sonuçlar elde edilmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Mitokondri, hücrenin güç merkezidir ve ATP üretimi, hücre içi kalsiyum düzenlenmesi, ROT'ların üretimi ve temizlenmesi, apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesi, kaspaz proteaz ailesinin aktivasyonu dahil olmak üzere hücrenin temel işlevlerinde görev alır [113].

Bhatti ve ark. yaptıkları çalışmada mitokondriyal disfonksiyonun ve oksidatif stresin büyük ölçüde yaşlanmaya, kansere, nörodejenerasyona ve metabolik sendroma neden olduğunu göstermişlerdir [113].

Mitokondriyal disfonksiyon sonucu elektron taşıma zincirindeki elemanlarda anormallikler ortaya çıkabilir. ETZ'deki anormallikler sonucu ATP üretimi azalabilir ve bu durum da pek çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir [114].

Mitokondriyal elektron taşıma sistemi, memeli hücresindeki önemli ATP kaynaklarından biridir ve bu nedenle yaşam için gereklidir. Bu beş entegre kompleks aralarında elektronları transfer eden ve ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunu katalize eden I, II, III, IV, V komplekslerinden oluşur. Enerji transdüksiyonu sırasında, az sayıda elektron erkenden  $O_2$ 'ye sızar ve bir dizi hastalığın patofizyolojisinin nedeni olduğu düşünülen serbest radikal  $O_2^{\bullet}$  oluşturur [91].

Normal koşullarda mitokondride  $O_2$ 'nin %1-5'i ROT'a dönüştürülür, bu nedenle çoğu çalışma, mitokondri nedeniyle bol miktarda hücre içi ROT üretimine neden olduğunu göstermektedir. Mitokondriyal  $O_2^{\bullet}$  radikallerinin üretimi, esas olarak ETZ'de kompleks I (NADH) ve kompleks III'te (ubikinon-sitokrom c redüktaz) olmak üzere iki ayrı noktada meydana gelir. Normal metabolik koşullar altında kompleks III, ROT üretiminin ana bölgesidir, bu nedenle serbest radikal saldırısı genellikle mitokondriyal solunum zinciri kompleksinde meydana gelir [92].

Akut ROT artışı, ETZ kompleksleri I, II ve III'ün,  $Fe^{+2}$ -S merkezlerinin ve TCA'nın arızalanmasına yol açarak mitokondriyal enerji üretiminin durmasına neden olur [93]. Mitokondri en fazla ROT üreten organeldir [115]. Üretilen ROT'a karşılık yeterli antioksidan madde yok ise bunun sonucunda krebs döngüsü enzim aktivitelerinde bozulma ve ATP üretiminde azalma görüleceği bilinmektedir.

Literatüre bakıldığı zaman; serebral palsili çocuklarda, TCA enzim aktivite düzeylerine bakılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Strucinska ve ark. yaptıkları çalışmada  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrojenaz eksikliğinin hipotoni ve gelişim geriliği ile ilişkili olabileceğine değinilmiştir [116]. Bu çalışmada da  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrojenaz enzim aktivitesi anlamlı olarak SP grubunda düşük saptanmıştır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, SP hastalığının oluşum mekanizmalarından biri olduğu düşünülen oksidatif stres konusu araştırıldı. Oksidatif stres ve TCA enzim düzeylerinin SP üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Bu çalışmada rastgele şekilde alınan 20 SP'li çocukta erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazla bulunmuştur (erkek %80, kadın %20). Alınan bu hastaların 14 (%70) tanesinde eşlik eden rahatsızlık saptanmıştır. 8 (%40)'inde epilepsi, 3 (%15)'ünde kalça çıkığı, 2 (%10)'sinde göz rahatsızlığı ve 1 (%5)'inde işitme kaybına rastlanmıştır.

Oksidatif stresin TCA enzim düzeyleri üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada TCA enzimlerinden alfa-ketoglutarat dehidrogenaz enzim aktivite düzeyi kontrol grubunda SP'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gerçekleştirmişken, süksinat dehidrogenaz, sitrat sentaz ve fumarazda anlamlı bir artış olmadığı bulunmuştur. Malat dehidrogenaz enziminde ise SP'li çocuklarda kontrol grubuna göre enzim aktivite düzeylerinde artış saptanmıştır ve malat dehidrogenaz enzim aktivite düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada TAS ve TOS değerlerine bakılmıştır. Her iki enzimde de SP'li çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Günümüzde oksidatif stresin birçok nörolojik hastalığın oluşum mekanizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bundan yola çıkarak SP hastalığında da oksidatif stresin bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak literatürde SP'li çocuklarda oksidatif stresin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır.

Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin TCA enzim düzeyleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir ancak literatüre bakıldığında SP'li çocuklarda TCA enzim düzeylerinin incelendiği bir çalışma bulunmamıştır.

Bu çalışma SP'li çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin yanı sıra TCA enzim aktivite düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır. Daha yüksek vaka sayısı ile objektif

değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı, metodolojik olarak iyi kurgulanmış çalışmalar ile SP hastalığının oluşum mekanizmasında, oksidatif stres ve TCA enzim aktivite düzeylerinin yerinin araştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- [1] **Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., Dan, B., & Jacobsson, B.** (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental medicine and child neurology*. Supplement, 109, 8–14.
- [2] **Chan, G., & Miller, F.** (2014). Assessment and treatment of children with cerebral palsy. *The Orthopedic clinics of North America*, 45(3), 313–325. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2014.03.003>
- [3] **Dursun N. Serebral Palsi. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun, editors.** *Tıbbi Rehabilitasyon*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004: 957-74.
- [4] **Serdaroğlu, A., Cansu, A., Ozkan, S., & Tezcan, S.** (2006). Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Developmental medicine and child neurology*, 48(6), 413–416. <https://doi.org/10.1017/S0012162206000910>
- [5] **Yan L. J.** (2014). Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox biology*, 2, 165–169.
- [6] **Kılınç K, Kılınç A.** (2002) Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*; 33:110-118
- [7] **Ergül, A. A.** (2003). Mitokondri. *Güncel Gastro Enteroloji Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü, Ankara*.
- [8] **Kulak, W., Sobaniec, W., Solowej, E., & Sobaniec, H.** (2005). Antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with cerebral palsy. *Life sciences*, 77(24), 3031–3036. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.02.031>
- [9] **Schoendorfer, N. C., Vitetta, L., Sharp, N., DiGeronimo, M., Wilson, G., Coombes, J. S., Boyd, R., & Davies, P. S.** (2013). Micronutrient, antioxidant, and oxidative stress status in children with severe cerebral palsy. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37(1), 97–101.
- [10] **Krigger K. W.** (2006). Cerebral palsy: an overview. *American family physician*, 73(1), 91–100.
- [11] **Michael-Asalu, A., Taylor, G., Campbell, H., Lelea, L. L., & Kirby, R. S.** (2019). Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Advances in pediatrics*, 66, 189–208.
- [12] **Durkin, M. S., Benedict, R. E., Christensen, D., Dubois, L. A., Fitzgerald, R. T., Kirby, R. S., Maenner, M. J., Van Naarden Braun, K., Wingate, M. S., & Yeargin-Allsopp, M.** (2016). Prevalence of Cerebral Palsy among 8-Year-Old Children in 2010 and Preliminary Evidence of Trends in Its Relationship to Low Birthweight. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 30(5), 496–510.
- [13] **Maenner, M. J., Blumberg, S. J., Kogan, M. D., Christensen, D., Yeargin-Allsopp, M., & Schieve, L. A.** (2016). Prevalence of cerebral palsy and intellectual disability among children identified in two U.S. National Surveys, 2011-2013. *Annals of epidemiology*, 26(3), 222–226.
- [14] **Vitrikas, K., Dalton, H., & Breish, D.** (2020). Cerebral Palsy: An Overview. *American family physician*, 101(4), 213–220.

- [15] **Wimalasundera, N., & Stevenson, V. L.** (2016). Cerebral palsy. *Practical neurology*, 16(3), 184–194. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001184>.
- [16] **Arı G. & Günel, M. K.** (2015). Serebral palsili çocuklarda nörogelişimsel tedaviye dayalı gövde eğitiminin gövde kontrolüne etkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 2(3), 79-85.
- [17] **Surveillance of Cerebral Palsy in Europe** (2000). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Developmental medicine and child neurology*, 42(12), 816–824.
- [18] **Dormans, J., Susman, M., Özaras., N. ve Yalçın, S.** (2000) Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon. *Mas Matbaacılık, İstanbul*. 51-56.
- [19] **Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM.** (2006). *Pediatric neurology: principles & practice: Elsevier Health Sciences*.
- [20] **Gulati, S., & Sondhi, V.** (2018). Cerebral Palsy: An Overview. *Indian journal of pediatrics*, 85(11), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>.
- [21] **Kwong, K. L., Wong, S. N., & So, K. T.** (1998). Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 19(1), 31–36.
- [22] **Wallace S. J.** (2001). Epilepsy in cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 43(10), 713–717.
- [23] **Gururaj, A. K., Sztriha, L., Bener, A., Dawodu, A., & Eapen, V.** (2003). Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure*, 12(2), 110–114.
- [24] **Reid, S. M., Meehan, E. M., Arnup, S. J., & Reddihough, D. S.** (2018). Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study. *Developmental medicine and child neurology*, 60(7), 687–694. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13773>.
- [25] **Türkoğlu, G., Türkoğlu, S., Çelik, C., & Uçan, H.** (2017). Intelligence, Functioning, and Related Factors in Children with Cerebral Palsy. *Noropsikiyatri arsivi*, 54(1), 33–37. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.12676>.
- [26] **Gajewska, E., Sobieska, M., & Samborski, W.** (2014). Associations between Manual Abilities, Gross Motor Function, Epilepsy, and Mental Capacity in Children with Cerebral Palsy. *Iranian journal of child neurology*, 8(2), 45–52.
- [27] **Trivić, I., & Hojsak, I.** (2019). Evaluation and Treatment of Malnutrition and Associated Gastrointestinal Complications in Children with Cerebral Palsy. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 22(2), 122–131. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.2.122>.
- [28] **Tamília, E., Taffoni, F., Formica, D., Ricci, L., Schena, E., Keller, F., & Guglielmelli, E.** (2014). Technological solutions and main indices for the assessment of newborns' nutritive sucking: a review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 14(1), 634–658. <https://doi.org/10.3390/s140100634>.
- [29] **Karim, T., Jahan, I., Dossetor, R., Giang, N. T. H., Van Anh, N. T., Dung, T. Q., Chau, C. M., Van Bang, N., Badawi, N., Khandaker, G., & Elliott, E.** (2019). Nutritional Status of Children with Cerebral Palsy-Findings from Prospective Hospital-Based Surveillance in Vietnam Indicate a Need for Action. *Nutrients*, 11(9), 2132. <https://doi.org/10.3390/nu11092132>.
- [30] **Darling-White, M., Sakash, A., & Hustad, K. C.** (2018). Characteristics of Speech Rate in Children With Cerebral Palsy: A Longitudinal Study. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, 61(10), 2502–2515. [https://doi.org/10.1044/2018\\_JSLHR-S-17-0003](https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-S-17-0003).
- [31] **Nordberg, A., Miniscalco, C., Lohmander, A., & Himmelmann, K.** (2013). Speech problems affect more than one in two children with cerebral palsy:

- Swedish population-based study. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 102(2), 161–166. <https://doi.org/10.1111/apa.12076>.
- [32] **Roijen, L. E., Postema, K., Limbeek, V. J., & Kuppevelt, V. H.** (2001). Development of bladder control in children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 43(2), 103–107. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000172>.
  - [33] **Jan M. M.** (2006). Cerebral palsy: comprehensive review and update. *Annals of Saudi medicine*, 26(2), 123–132.
  - [34] **Jan M. M.** (2000). Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatric neurology*, 23(3), 229–232.
  - [35] **Tanaka, H., Araki, A., Ito, J., Tasaki, T., Miyamoto, A., & Cho, K.** (1997). Improvement of hypertonus after treatment for sleep disturbances in three patients with severe brain damage. *Brain & development*, 19(4), 240–244. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(97\)00567-6](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(97)00567-6).
  - [36] **Shevell, M., Ashwal, S., Donley, D., Flint, J., Gingold, M., Hirtz, D., Majnemer, A., Noetzel, M., Sheth, R. D., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, & Practice Committee of the Child Neurology Society** (2003). Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 60(3), 367–380.
  - [37] **O'Shea T. M.** (2008). Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 51(4), 816–828.
  - [38] **te Velde, A., Morgan, C., Novak, I., Tantsis, E., & Badawi, N.** (2019). Early Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1599. <https://doi.org/10.3390/jcm8101599>.
  - [39] **Taylor NF, Imms C, Dodd K.** (2010). *Physiotherapy and Occupational Therapy for People with Cerebral Palsy: A Problem-based Approach to Assessment and Management*. Mac Keith Press.
  - [40] **Novak I.** (2014). Evidence-based diagnosis, health care, and rehabilitation for children with cerebral palsy. *Journal of child neurology*, 29(8), 1141–1156. <https://doi.org/10.1177/0883073814535503>.
  - [41] **Beckung, E., & Hagberg, G.** (2002). Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 44(5), 309–316.
  - [42] **Sahrmann, S. A., & Norton, B. J.** (1977). The relationship of voluntary movement to spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Annals of neurology*, 2(6), 460–465. <https://doi.org/10.1002/ana.410020604>.
  - [43] **Monbaliu, E., Himmelmann, K., Lin, J. P., Ortibus, E., Bonouvrié, L., Feys, H., Vermeulen, R. J., & Dan, B.** (2017). Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *The Lancet. Neurology*, 16(9), 741–749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30252-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30252-1).
  - [44] **Mayer, N. H., Esquenazi, A., & Childers, M. K.** (1997). Common patterns of clinical motor dysfunction. *Muscle & nerve. Supplement*, 6, S21–S35.
  - [45] **Carr L. J.** (2007). *Paediatric neurology: principles and practice*, 4th edition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(12), 1416. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.125773>.

- [46] **Robinson R. O.** (1973). The frequency of other handicaps in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 15(3), 305–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1973.tb04887.x>.
- [47] **Harma, M., Harma, M., Erel, O.** (2005). Oxidative stres in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;192(2):656-657.
- [48] **Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z.** (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipidler, proteinler ve DNA üzerindeki etkileri. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 6 (3), 331-336.
- [49] **Alkadi H.** (2020). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infectious disorders drug targets*, 20(1), 16–26.
- [50] **Turrens J. F.** (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of physiology*, 552(Pt 2), 335–344.
- [51] **Liochev, S. I., & Fridovich, I.** (1999). Superoxide and iron: partners in crime. *IUBMB life*, 48(2), 157–161. <https://doi.org/10.1080/713803492>.
- [52] **Fridovich I.** (1978). Superoxide radicals, superoxide dismutases and the aerobic lifestyle. *Photochemistry and photobiology*, 28(4-5), 733–741.
- [53] **Hayyan, M., Hashim, M. A., & AlNashef, I. M.** (2016). Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chemical reviews*, 116(5), 3029–3085. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00407>.
- [54] **Winterbourn, C. C., & Kettle, A. J.** (2003). Radical-radical reactions of superoxide: a potential route to toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*, 305(3), 729–736.
- [55] **Urban, M. V., Rath, T., & Radtke, C.** (2019). Hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): a review of its use in surgery. *Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) – eine Übersicht zur Verwendung in der Chirurgie. Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 169(9-10), 222–225. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0610-2>.
- [56] **Jomova, K., & Valko, M.** (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3), 65–87.
- [57] **Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S.** (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438.
- [58] **Halliwell, B., & Gutteridge, J. M.** (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *The Biochemical journal*, 219(1), 1–14. <https://doi.org/10.1042/bj2190001>.
- [59] **Dizdaroglu, M., & Jaruga, P.** (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free radical research*, 46(4), 382–419.
- [60] **Kanno, T., Nakamura, K., Ikai, H., Kikuchi, K., Sasaki, K., & Niwano, Y.** (2012). Literature review of the role of hydroxyl radicals in chemically-induced mutagenicity and carcinogenicity for the risk assessment of a disinfection system utilizing photolysis of hydrogen peroxide. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 51(1), 9–14. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.11-105>.
- [61] **BRENT, JA., RUMACK, HH.** (1993). Role of Free Radicals in ToxicHepatic Injury. *FreeRadical Chemistry J Clinical Toxicology*; 49:481ñ493.

- [62] **Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R.** (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>.
- [63] **Ramana, K. V., Srivastava, S., & Singhal, S. S.** (2017). Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2163285. <https://doi.org/10.1155/2017/2163285>.
- [64] **Wildburger, R., Mrakovčić, L., Stroser, M., Andrišić, L., Šunjić, S.B., Žarković, K., & Žarković, N.** (2009). Lipid Peroxidation and Age-Associated Diseases-Cause or Consequence?: Review. *Turkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29, 189-193.
- [65] **Esterbauer, H., Eckl, P., & Ortner, A.** (1990). Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation research*, 238(3), 223–233. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(90\)90014-3](https://doi.org/10.1016/0165-1110(90)90014-3).
- [66] **Giera, M., Lingeman, H., & Niessen, W. M.** (2012). Recent Advancements in the LC- and GC-Based Analysis of Malondialdehyde (MDA): A Brief Overview. *Chromatographia*, 75(9-10), 433–440.
- [67] **Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Boloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. D.** (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 794–804.
- [68] **Apak R.** (2019). Current Issues in Antioxidant Measurement. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(33), 9187–9202.
- [69] **Flohé L.** (1988). Glutathione peroxidase. *Basic life sciences*, 49, 663–668. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5568-7\\_104](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5568-7_104).
- [70] **Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E.** (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 15(7), 1957–1997. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>.
- [71] **Goyal, M. M., & Basak, A.** (2010). Human catalase: looking for complete identity. *Protein & cell*, 1(10), 888–897. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0113-z>.
- [72] **Robinson B. H.** (2000). Human cytochrome oxidase deficiency. *Pediatric research*, 48(5), 581–585. <https://doi.org/10.1203/00006450-200011000-00004>.
- [73] **Orhan, E., & Şahin, D.** (1995). Glutatyon S-Transferazların Klinik Ve Toksikolojik Önemi. *Turkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 15, 303-315.
- [74] **Arrigoni, O., & De Tullio, M. C.** (2002). Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochimica et biophysica acta*, 1569(1-3), 1–9.
- [75] **Chakraborty, A., Ramani, P., Sherlin, H. J., Premkumar, P., & Natesan, A.** (2014). Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 25(4), 499–504.
- [76] **Lee, G. Y., & Han, S. N.** (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614.

- [77] **Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E.** (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*, 582(13), 1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>.
- [78] **Oğuzhan Özcan, Hüseyin Erdal, Gökhan Çakırca, Zafer Yönden.** (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*.
- [79] **Ryan, D. G., & O'Neill, L. A. J.** (2017). Krebs cycle rewired for macrophage and dendritic cell effector functions. *FEBS letters*, 591(19), 2992–3006. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12744>.
- [80] **Akram M** (2014). Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochem Biophys* **68**, 475– 478.
- [81] **Nazaret, C., Heiske, M., Thurley, K., & Mazat, J. P.** (2009). Mitochondrial energetic metabolism: a simplified model of TCA cycle with ATP production. *Journal of theoretical biology*, 258(3), 455–464.
- [82] **Bartosz G.** (2003). Total antioxidant capacity. *Advances in clinical chemistry*, 37, 219–292. [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(03\)37010-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(03)37010-6).
- [83] **Holloszy, J. O., Oscai, L. B., Don, I. J., & Molé, P. A.** (1970). Mitochondrial citric acid cycle and related enzymes: adaptive response to exercise. *Biochemical and biophysical research communications*, 40(6), 1368–1373. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(70\)90017-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(70)90017-3).
- [84] **Eigentler, A., Draxl, A., Wiethüchter, A., Kuznetsov, A., Lassing, B., & Gnaiger, E.** (2015). Laboratory protocol: citrate synthase, a mitochondrial marker enzyme. *Mitochondrial Physiology Network*, 17(03), 1-1.
- [85] **Reitman, Z. J., & Yan, H.** (2010). Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(13), 932–941.
- [86] **Oyedotun, K. S., & Lemire, B. D.** (2004). The Quaternary Structure of the *Saccharomyces cerevisiae* Succinate Dehydrogenase: Homology Modeling, Cofactor Docking, and Molecular Dynamics Simulation Studies\*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(10), 9424-9431.
- [87] **Moreadith, R. W., & Lehninger, A. L.** (1984). The pathways of glutamate and glutamine oxidation by tumor cell mitochondria. Role of mitochondrial NAD(P)<sup>+</sup>-dependent malic enzyme. *The Journal of biological chemistry*, 259(10), 6215–6221.
- [88] **McDonald, N. C., & White, R. L.** (2019). Reduction of Fumarate to Succinate Mediated by *Fusobacterium varium*. *Applied biochemistry and biotechnology*, 187(1), 163–175. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2817-0>.
- [89] **Goward, C. R., & Nicholls, D. J.** (1994). Malate dehydrogenase: a model for structure, evolution, and catalysis. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 3(10), 1883–1888.
- [90] **Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A.** (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 74, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>.

- [91] **Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J.** (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1-2), 37–56.
- [92] **Wei, Y. H., Lu, C. Y., Wei, C. Y., Ma, Y. S., & Lee, H. C.** (2001). Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *The Chinese journal of physiology*, 44(1), 1–11.
- [93] **Ghezzi, D., & Zeviani, M.** (2012). Assembly factors of human mitochondrial respiratory chain complexes: physiology and pathophysiology. *Advances in experimental medicine and biology*, 748, 65–106.
- [94] **Aycicek, A., & Iscan, A.** (2006). Oxidative and antioxidative capacity in children with cerebral palsy. *Brain Research Bulletin*, 69(6), 666–668.
- [95] **Schoendorfer, N. C., Vitetta, L., Sharp, N., DiGeronimo, M., Wilson, G., Coombes, J. S., Boyd, R., & Davies, P. S.** (2013). Micronutrient, antioxidant, and oxidative stress status in children with severe cerebral palsy. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37(1), 97–101.
- [96] **Erel O.** (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*, 37(2), 112–119.
- [97] **Erel O.** (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- [98] **Mathewson, MA ve Lieber, RL** (2015). Serebral Palside Kas Kontraktürlerinin Patofizyolojisi. *Kuzey Amerika Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Klinikleri*, 26(1), 57–67.
- [99] Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. (2002). *Developmental medicine and child neurology*, 44(9), 633–640.
- [100] **Arneson, C. L., Durkin, M. S., Benedict, R. E., Kirby, R. S., Yeargin-Allsopp, M., Van Naarden Braun, K., & Doernberg, N. S.** (2009). Prevalence of cerebral palsy: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, three sites, United States, 2004. *Disability and health journal*, 2(1), 45–48. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2008.08.001>.
- [101] **Dodd, K. J., & Foley, S.** (2007). Partial body-weight-supported treadmill training can improve walking in children with cerebral palsy: a clinical controlled trial. *Developmental medicine and child neurology*, 49(2), 101–105. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00101.x>
- [102] **Cherni, Y., Ballaz, L., Lemaire, J., Dal Maso, F., & Begon, M.** (2020). Effect of low dose robotic-gait training on walking capacity in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 50(6), 507–519.
- [103] **Sucuoglu H.** (2018). Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cerebral Palsy. *Istanbul Med J*. 19(3);219–24.
- [104] **Özandaç, S.** (2011). 8 haftalık multimodel egzersiz programının serebral palsili çocukların fonksiyonları üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Adana, Çukurova Üniversitesi.

- [105] **Meberg, A., & Broch, H.** (2004). Etiology of cerebral palsy. *Journal of perinatal medicine*, 32(5), 434–439.
- [106] **Hüner, B., Özgüzel, M.H., Telli, H., Sarı, G.** (2011). Polikliniğimize başvuran serebral palsi hastalarının demografik ve klinik özellikleri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 27(1), 28- 32.
- [107] **Konuşkan, B., Per, H., Gümüş, H., Kumandaş, S.** (2012). Serebral Palsili Olgularda Görme İşitme Bozuklukları ve Epilepsi Sıklığı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(2), 245-249.
- [108] **Choi B. H.** (1993). Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei medical journal*, 34(1), 1–10. <https://doi.org/10.3349/ymj.1993.34.1.1>.
- [109] **Melis, Şen., Ay, U., Tüzün, E., & Küçükali, C. İ.** (2017). Nörodejeneratif hastalıklarda DNA onarım mekanizmalarının rolü. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 47-58.
- [110] **Lawson, R. D., & Badawi, N.** (2003). Etiology of cerebral palsy. *Hand clinics*, 19(4), 547–556. [https://doi.org/10.1016/s0749-0712\(03\)00040-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0712(03)00040-4).
- [111] **V.V. Bankova, V.I. Shelkovskii, E.I. Znamenskaia.** (1987). 5. Status of lipid peroxidation and the antioxidative system in children with CP, *Pediatrics*. 48–5.
- [112] **Vasil'eva, E. M., Bakanov, M. I., Poddubnaia, A. E., & Shor, T. A.** (2005). Lipid peroxidation in neurological pathology in children, *Klein. Lab. Diagn.* 8–12.
- [113] **Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H.** (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1066–1077.
- [114] **Sohal RS, Weindruch R.,** (1996). Oxidative Stress, caloric restriction and aging. *Science*, 273: 59-63.
- [115] **Lenaz G,** (1998). Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Bioenergetics*, 1366: 53-67.
- [116] **Yap Z.Y., Strucinska,K., et all.** (2020). A biallelic pathogenic variant in the OGDH gene results in a neurological disorder with features of a mitochondrial disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(2): 289-514.

## **EKLER**

**EK A:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

**EK B:** Etik Kurul Kararı

**EK C:** Hastahane İzin Kararı



---

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

---

### **CALISMANIN ADI:**

Serebral Palsili Çocuklarda Oksidatif Stres ve Krebs Döngüsü Enzim Düzeyleri

---

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

### **CALISMANIN KONUSU VE AMACI:**

Bu çalışmada sağlıklı çocuklar ve Serebral Palsili çocuklar arasında karşılaştırmalı olarak Total Oksidatif Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Krebs enzim düzeylerinin kan serumlarından araştırılması amaçlanmıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji'si bölümüne başvuruda bulunan toplam 60 kişi kanının çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

### **CALISMA İŞLEMLERİ:**

Çocuk Nöroloji'si bölümüne başvuran hastalardan rutin olarak kan alınıp hastalık durumu olup olmadığı biyokimyasal analizlerle değerlendirilmektedir. Katılımcının bu formu onaylaması durumunda alınan rutin kana ek olarak 10 ml kan alınacak ve alınan bu kanda Total Oksidatif Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Krebs enzimleri aktivite düzeylerini belirlenmek için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Rutin Laboratuvarında biyokimyasal ölçümler yapılacaktır. Yapılacak işlem için yeni damar yolu açılmayacak olup kan alınan birey açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

### **CALISMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?**

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda serebral palsi hastalığı hastalık mekanizmalarının aydınlatılmasına ve hastalık seyrinin öngörülmesine yönelik uygulamalara katkı sağlayabilirsiniz.

### **BU CALISMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **CALISMAYA KATILMALI MIYIM?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, yetkililer tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanmaya devam edecektir.

**EK B**





T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-54022451-050.05.04-19631  
Konu : Etik Kurul Kararı / İsmail Meral

14.06.2021

Sayın Prof.Dr. İsmail MERAL  
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

2021/262 numaralı "Serabral Palsili Çocuklarda Oksidatif Stres ve Krebs Döngüsü Enzim Düzeyleri" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi' nin 08.06.2021 tarihli, 13 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oybirliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Gereğini ve bilgilerinizi arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL  
Başkan



## EK C

|                                                                                                                                     |                                                                                  |                          |                 |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------------|
| <br><b>BEZMİÂLEM</b><br>VAKIF ÜNİVERSİTESİ<br>1945 | <b>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b><br><b>İZİN BAŞVURU FORMU</b> |                          |                 |                                |
|                                                                                                                                     | Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-004                                                  | Yayın Tarihi: 17.09.2019 | Revizyon No: 00 | Revizyon Tarihi: .../.../..... |

07/06/2021

### İLGİLİ ETİK KURULU BAŞKANLIĞI'NA

İskender Paşa Mh, Adnan Menderes Blv., 34093 Fatih/İstanbul adresinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde faaliyet göstermekteyiz. Mert YILMAZ “Serebral Palsili Çocuklarda Oksidatif Stres ve Krebs Döngüsü Enzim Düzeyleri” adlı çalışma için gerekli verilerin toplanması ve tanıma uygun hasta / sağlıklı kontrol gruplarının hem sözlü ve hem de fonksiyonel değerlendirmelerin yapılabilmesi için hastanemiz mesul müdürlüğünden izin talep etmiştir. Hastane Mesul Müdürlüğümüz tarafından çalışmanın içeriği ve yöntemine ilişkin bilgiler, bu izin sonrasında alınacak etik kurul kararının, çalışma dosyasının ve aydınlatılmış hasta onam formlarının tarafımıza ulaştırılması şartı ile çalışmanın hastanemizde yapılmasına müsaade edilmiştir.

Gereğini bilgilerinize rica ederiz.

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Mert YILMAZ

**Doğum Tarihi ve Yeri** :

**E-posta** :

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2020, İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
- **Yükseklisans** : 2023, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sinir Bilimi Anabilim Dalı, Sinir Bilimi Yüksek lisans

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2020-2023 Özel Kumsal Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
- 2023 İdari Uzman, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı

### DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

**Yılmaz M., Çimen Y.Ç., İçağasıoğlu F.D., Selek Ş., Sarıkaya U., Meral İ.**  
“Serebral Palsili Çocuklarda Oksidatif Stres ve Krebs Döngüsü Enzim Düzeyleri”,  
International Researches Congress on Health and Life Sciences, Konya, Türkiye, 18-19 Mart 2023.