



**T. C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**COL4A1 VE COL4A2 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE  
SEREBRAL PALSİ' NİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Orhan GÜVENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Melek SEZGİN**

**2018 – MERSİN**



**T. C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**COL4A1 VE COL4A2 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE  
SEREBRAL PALSİ' NİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Orhan GÜVENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Melek SEZGİN**

**Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2017-1-TP3-1996 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2018 – MERSİN**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, uzmanlık eğitimim sırasındaki yardım, destek, anlayış ve ilgilerinden dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Günşah ŞAHİN' e, Sayın Prof. Dr. Özlem BÖLGEN ÇİMEN' e, Sayın Prof. Dr. Ali BİÇER' e Sayın Prof. Dr. Nurgül ARINCI İNCEL' e teşekkürü borç bilirim.

Tez danışmanlığımı yapan Sayın Prof. Dr. Melek SEZGİN' e tükenmek bitmeyen enerjisiyle, tezimin her aşamasındaki yardım ve katkıları için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince uyum ve dostluk içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hemşire, teknisyen, fizyoterapist, sekreter ve personelimize teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini ve ilgisini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İbrahim Ömer BARLAS' a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamdaki katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem TEZOL' e teşekkür ederim.

Tezimin istatistik değerlendirmelerindeki özverili katkılarından dolayı ve bütün sorulama bitmek bilmeyen sabrıyla cevap veren biyoistatistik uzmanı ve arkadaşım Sayın Asena Ayça ÖZDEMİR' e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman ve her konuda yanımda olup sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve iş arkadaşım Dr. Sema GÜVENER' e ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Orhan GÜVENER

Mersin-2018

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>9</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>11</b>
Tarihçe	11
Tanım	11
Epidemiyoloji	12
Etyoloji	12
SP'nin Genetik Yönü	14
Patoloji	23
Tanı ve Ayırıcı Tanı	24
Sınıflandırma	27
SP'ye Eşlik Eden Sorunlar	32
Serebral Palsili Hastanın Değerlendirilmesi	32
Görüntüleme	34
Tedavi	36
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>46</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>51</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>67</b>

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>76</b>
<b>ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>78</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>79</b>



## ÖZET

Bu çalışmada Serebral Palsi (SP) ile COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerinin SP gelişme riski ve/veya SP fenotipi ve klinik şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya SP tanısı konulmuş 176 hasta ile yaşı ve cinsiyeti eşleştirilen 178 sağlıklı çocuk alındı.

Periferik kandan genomik DNA elde edilmesinin ardından Real Time-PCR ile COL4A1 (rs1961495) ve COL4A2 (rs9521733) polimorfizmlerine yönelik ilgili polimorfik sekansa ait primer problemler kullanılarak genotipleme çalışması yapıldı. Elde edilen verilerden hasta ve kontrol grubunun genotip dağılımları ve allel frekansları, Ki-kare ve Cochran-Armitage Trend testi ile karşılaştırıldı sürekli değişkenlerin (yaş vb.) gruplara göre farklı olup olmadığının tespiti için Student t testi, kategorik verilerin (cinsiyet vb.) analizi için Ki Kare testi kullanıldı.

Çalışma popülasyonu 176 (75 kız, 101 erkek,  $71.8 \pm 37.9$  ay) SP ve 178 (88 kız, 90 erkek  $69.3 \pm 55.2$  ay) sağlıklı kontrollerden oluşmaktaydı ( $p > 0.05$ ). Grupların genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesindeydi ( $p > 0.05$ ). COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel frekansı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Ayrıca SP' nin fenotipik özellikleri ve klinik şiddeti ile her 2 gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca bu iki gen polimorfizminin genotiplerinin birlikteliğinin dağılımı gruplar arasında incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sadece, COL4A2 polimorfizmi ile büyüme geriliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Büyüme geriliği olmayan SP' li çocuklara göre, büyüme geriliği olan SP' li çocuklarda TT genotipi CC ve CT genotiplerine göre (sırasıyla, % 57.1, % 38.1, % 4.8,  $p = 0.03$ ) ve T alleli, C allele göre daha yüksekti (sırasıyla % 76.2, % 23.8,  $p = 0.01$ ).

Sonuç olarak bu bulgular COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerinin bir grup Türk popülasyonunda SP' ye yatkınlık ile ilişkili olmadığını, ancak COL4A2

gen polimorfizminin SP' li hastalarda büyüme geriliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:**Serebral palsy, COL4A1 gen polimorfizmi, COL4A2 gen polimorfizmi



## SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the relationship between the polymorphisms of Cerebral Palsy (CP) and COL4A1 rs1961495 and COL4A2 rs9521733 gene polymorphisms with the risk of developing CP and / or the phenotype and clinical severity of CP.

One hundred seventy six patients diagnosed with CP were included in the study and 178 healthy children matched age and gender.

After obtaining the peripheral blood genomic DNA, genotyping studies were performed using Real Time-PCR primer probes for the relevant polymorphic sequence for COL4A1 (rs1961495) and COL4A2 (rs9521733) polymorphisms. The genotype distributions and allele frequencies of the patient and control group were compared with Chi-square and Cochran-Armitage Trend test. Student's t test was used to determine whether continuous variables (age, etc.) were different according to groups, and Chi square test was used to analyze categorical data (sex, etc.).

The study population consisted of 176 (75 girls, 101 boys,  $71.8 \pm 37.9$  months) and 178 (88 girls, 90 boys,  $69.3 \pm 55.2$  months) healthy controls ( $p > 0.05$ ). The genotype distribution of the groups was in the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of genotype distribution and allele frequency of COL4A1 and COL4A2 gene polymorphisms ( $p > 0.05$ ). In addition, there was no significant relationship between phenotype and clinical severity of SP and 2 gene polymorphisms ( $p > 0.05$ ). In addition, the distribution of the coexistence of these two gene polymorphisms was examined among the groups and no statistically significant difference was found. Only, a significant relationship was found between COL4A2 polymorphism and growth retardation. In CP patients with the growth retardation TT genotype and T allele were higher than CC and CT genotypes (% 57.1, % 38.1, % 4.8,  $p = 0.03$ , respectively) and C allele % 76.2, % 23.8,  $p = 0.01$ ).

As a result, these findings suggest that COL4A1 and COL4A2 gene polymorphisms are not associated with susceptibility to CP in a group of Turkish



populations but COL4A2 gene polymorphism may be associated with in CP patients with growth retardation.

**Key words:** Cerebral palsy, COL4A1 gene polymorphism, COL4A2 gene polymorphism



## GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral Palsi (SP) gelişmekte olan fetal veya infant beyinde meydana gelen progresif olmayan bozuklukların hareket ve postür gelişim bozukluğu ile aktivite kısıtlamasına sebep olan bir grup kalıcı hastalıklar olarak tanımlanmıştır. SP' nin motor bozukluklarına sıklıkla duysal, algısal, kognitif, iletişim ve epilepsi, davranışsal ve sekonder kas iskelet sistemi problemleri eşlik eder.<sup>1</sup> Birçok ülkede SP çocuklukta başlayan, yaşam boyu süren fiziksel disabilitenin en yaygın nedenidir. Her 500 doğumda bir yeni doğanı etkileyerek, dünya çapında prevalansı 17 milyon kişi olarak tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Bu oran perinatal bakımlarda iyileşmelere rağmen 4 dekattan fazla süredir sabit kalmaktadır.<sup>3</sup>

SP, benzer alanlarda ve benzer beyin hasarları sonucunda ortaya çıkmasına karşın klinik olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıkların sebebi SP' nin multifaktöriyel bir hastalık olmasıdır. SP heterojen bir hastalıktır ve hala etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Son çalışmalar artan bir şekilde SP' de genetik faktörlerin sorumlu tutulabileceğini iddia etmektedir. Bu faktörlerden birinin genlerdeki polimorfik değişiklikler olduğunu rapor eden çalışma sayısı giderek artmaktadır.<sup>4</sup>

Bazal membran (BM), altında yatan hücreler ile ilişki halinde olan ekstraselüler matrikstir ve düzgün doku gelişimi, doku stabilitesi, doku fizyolojisi için önemlidir.<sup>5</sup> Kollajen tip IV bazal membranın major yapısal komponentidir <sup>6</sup> ve embriyogenik gelişim sırasında oluşumun stabilitesi açısından hayati öneme sahiptir. <sup>7</sup> Tip IV kollajen 3 paralog gen çifti tarafından kodlanır (COL4A1 'den COL4A6' ya) ve bu genler ile  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ ,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  ve  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  heterodimerleri oluşturmak için 6 eşsiz alfa zincir kodlarlar.<sup>8</sup> COL4A1, COL4A2 bazal membrandaki tip IV kollajenin en önemli komponentidir ve beyin dokusu dahil tüm dokularda yaygın bir şekilde bulunmuştur.<sup>9 10</sup> Başlarda COL4A1 varyantları hem fare modellerinde hem de infantil hemiparezi ve SP gibi nörolojik hastalıklarla ilişkili olan perinatal serebral hemorajive poreensefali tanımlı hastaların ailelerinde tanımlanmıştır.<sup>11 12</sup> COL4A1' in yaygın ekspresyonu; inme, infantil hemiparezi, epilepsi gibi nörolojik özellikleri içeren çeşitli fenotiplerle sunulan genel ve sistemik bazal membran hastalıklarından sorumlu

olabilir.<sup>13</sup> COL4A2 nokta mutasyonları lens, kornea, vasküler anomalilere sebep olabilmekte ve COL4A1 mutasyonlarına bezer şekilde COL4A2 mutasyonlarında kortekste psödokist, küçük kan damarlarını çevreleyen kanamalar fokal hemorajik nekrozlar gözlenebilmektedir.<sup>14</sup> Genetik faktörlerin SP' derol oynadığına ait tüm bu bilgiler ışığında, COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerinin SP gelişme riski ve/veya SP fenotipi ve klinik şiddeti ile ilişkili olabileceğini hipotez ettik. Bu çalışmanın, SP' de COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerinin hastalık etyopatogenezi ve kliniği üzerine etkisini aydınlatma açısından önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

SP' nin multifaktöriyel ve heterojen bir hastalık olması sebebiyle altta yatan genetik faktörlerin aydınlatılması önemlidir. Bunun yanı sıra hastalığın özelliklerinin genotiple ilişkisinin kurulması ve literatürde ortak bir birlikteliğin gösterilmesi ile birlikte bu genetik değişiklikler prognoz açısından öneme sahip olabilir. SP' li hastalarda gözlenen bu genetik değişikliklerin görülme oranları coğrafi ve etnik özelliklere göre popülasyonlar arası farklılık göstermektedir. Yapacağımız bu çalışma sayesinde hastalığa özgü genetik belirteçler ortaya konulmaya çalışılacak ve bu değişikliklerin fenotipe yansımaları saptanacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### Serebral Palsi

#### Tarihçe

SP' nin tarihi uzun zaman önceye antik Mısır' a dayanmaktadır. M.Ö 1500 yıllarında resmedilmiş günümüz SP hastalarına benzer en az 2 figür bulunmaktadır. 1843 yılında kendisinde de erken çocukluk çağında yaşadığı poliomyelitte sekonder ekin deformitesi bulununan ortopedik cerrah olan William John Little tarafından SP' nin ilk tanımlamaları yapılmıştır.<sup>15</sup> Sonraki yıllarda Sigmund Freud, William Osler ve Winthrop Phelps, SP tanımına katkılarda bulunmuştur.<sup>16</sup>

#### Tanım

SP; 2006 çalıştayında "Gelişmekte olan fetal veya infant beyinde meydana gelen progresif olmayan bozuklukların hareket postür gelişimi bozukluklarına, aktivite kısıtlamasına sebep olan bir grup kalıcı hastalıklar olarak tanımlanmıştır. SP' nin motor bozukluklarına sıklıkla duyuşsal, algısal, kognitif, iletişim, epilepsi, davranışsal ve sekonder kas iskelet sistemi problemleri eşlik eder" şeklinde tanımlanmıştır. <sup>1</sup>

SP, beyin, beyincik ve beyin sapını içine alan bir motor fonksiyon bozukluğudur. Spinal kord, periferik sinirler ve kaslardaki primer motor bozukluklar SP tanımı içine girmez.<sup>17</sup> Beynin erken maturasyon periyodu ilk 18 ay olmakla birlikte bazı araştırmacılar 6 yaşa kadar meydana gelen ve progresif olmayan serebral lezyonların tamamını SP olarak adlandırmaktadırlar. SP' de klinik durum büyüme ve merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasına bağılı olarak zamanla düzelebilir, değışmeyebilir ya da belirginleşebilir.<sup>18</sup> Buna ek olarak çocuklarda serebral lezyon ile motor defisit arasındaki ilişki yaşa bağılı olarak değışiklik gösterebilir.<sup>19</sup> SP için tüm dünyada kabul edilen ortak tanı kriteri bulunmamaktadır. Bugün için en çok kabul edilen görüş dikkate alındığında, SP tanısının 3 yaş ve daha üzeri yaşlarda doğrulanması gerekmektedir.<sup>20</sup>

## **Epidemiyoloji**

SP prevalansı son 40 yılda her 1000 doğumda 2.0 üzerine çıkmaktadır.<sup>21</sup> Avrupa' da SP' nin prevalansı 1.04-2.52/1000 canlı doğum olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 2-16 yaş arası çocuklarda SP prevalansı 4.4/1000 canlı doğum olarak bulunmuştur.

SP prelevansı ufak dalgalanmalar gösterse de tüm dünyada stabil seyretmektedir. Beklenenin aksine gebelik takiplerinin forseps kullanımı ya da sezeryan ile doğum gibi obstetrik girişimlerdeki artış SP' nin prevalansını azaltmamıştır. Perinatal bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin standartlarının arttırılması neonatal mortaliteyi azaltırken, SP insidansının etkin bir şekilde artmasına neden olmaktadır.<sup>22</sup>

SP, her iki cinsiyeti de etkileyebilir, ancak erkek çocuklar daha fazla etkilenmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 1.54 olarak tespit edilmiştir.<sup>23</sup>

SP sıklığını etkileyen diğer bir sebep ise SP tanısının koyulduğu yaştır. Çocuklardaki motor fonksiyon geriliği ile beyin lezyonu arasındaki ilişki yaş ile değişebilmektedir. Postür ve hareket bozuklukları progresyon gösterebilir, göstermeyebilir ya da azalabilir.<sup>24</sup> Yapılan bir çalışmada SP gelişme sıklığı 5.2/1000 iken, yedi yaşına kadar izlendikten sonra değerlendirildiklerinde daha önce SP için tipik kabul edilen motor kayıpların fonksiyonel olarak düzeldiği ve bu çocukların ancak yarısında SP tanısının doğrulandığı saptanmıştır.<sup>25</sup>

## **Etyoloji**

Enfeksiyonlar, konjenital beyin malformasyonları, hipoksik olayların dahil olduğu çeşitli prenatal, perinatal ve postnatal olaylar SP gelişimine neden olabilir.<sup>26</sup> Etyolojide % 70-80'i prenatal sebepler, % 10-20 natal ve postnatal sebepler sorumlu tutulmaktadır.<sup>27</sup> Olguların bir kısmında ise etiyolojik neden tam olarak gösterilemez.<sup>28</sup> Tablo 1' de SP' deki etiyolojik faktörler gösterilmiştir.

**Tablo 1:SP'deki etyolojik faktörler**

<b>Prenatal (%70-80)</b>	<b>Natal (%10)</b>	<b>Postnatal (%10)</b>
Konjenital malformasyonlar	Prematürite	Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu
İntrauterin enfeksiyonlar	Hipoksik iskemik ensefalopati	İntrakraniyal kanama
Kanama	Vajinal kanama	Polisitemi
Servikal yetmezlik	Plasenta previa	Hipoglisemi
Çoğul gebelik	Ablasyo plasenta	Koagulopati
Serebral disgenezi	Anormal prezentasyon	Hiperbilirübinemi
Plasenta anomalileri -Gebelik toksemisi	Kordon dolanması	Tekrarlayan konvülsiyonlar
Damar içi kanama yatkınlığı	Plasenta infarktı	
Annedeki hastalıklar (epilepsi,hipertiroidi)	Koryonit	
Annenin ilaç kullanımı	Düşük apgar skoru	
Düşük doğum ağırlığı		

Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı en yaygın risk faktörleridir. Bu konuda Belçika' da yapılan bir meta-analizde SP sıklığı, 22-27 haftalık doğumlarda % 15, 28-31 haftalık doğumlarda % 6, 32-36 haftalık doğumlarda % 1 ve term bebeklerde % 0.1 olarak bulunmuştur.<sup>29</sup> Başka bir çalışmada doğum ağırlığı 2500 gr.' in üzerinde olan bebeklerde SP prevalansı % 0.5-1.4, 1500-2499 gr.' da % 6.4-14.1 iken doğum ağırlığı 1500 gr.' dan düşük bebeklerde oran % 28.2-95.5' e kadar yükselmektedir. Ancak, son dönemlerde term bebeklerde SP prevalansında artış gözlenmiştir.<sup>30</sup> Doğumda asfiksi de önemli bir risk faktörüdür. SP' ye neden olan faktörler çok çeşitli ve birbirleriyle

etkileşim halindedirler. Örneğin, SP' ye neden olan en önemli faktör preterm doğum, çoğul gebeliklerde daha fazladır. Bu duruma neden olan preterm doğum mu çoğul gebelik mi ayırt etmek mümkün değildir. Ülkemizin farklı bölgelerinde SP' li çocukların yönlendirildiği hastanelerde 625 SP' li çocukta yapılan çalışmada; SP' li Türk çocuklarının risk faktörlerinin sırasıyla düşük doğum ağırlığı (% 45.1), preterm doğum (% 40.5), doğum asfiksisi (% 34.6) ve akraba evliliği (% 23.8) olduğu saptanmış. Ayrıca SP' li çocukların % 21' inde herhangi bir risk faktörü saptanmazken % 62.5' inde birden fazla risk faktörü bulunmuştur.<sup>31</sup>

### **Serebral Palsininin Genetik Yönü**

Prematürite, hipoksi-iskemi, plasental yetersizlikler ve prenatal enfeksiyonlar SP' nin iyi bilinen risk faktörleri olmasına rağmen, özellikle termde doğan ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tanımlanabilen açık bir lezyon saptanamayan, risk faktörü tespit edilemeyen SP' li hastalarda etyoloji belirsizdir. Ayrıca obstetrik bakımda büyük gelişmeler olmasıyla birlikte SP; gelişmiş ülkelerde doğan her 1000 çocuğun yaklaşık 1.5 ile 4' nü etkileyen yaygın bir hastalık olmasına rağmen, son 50 yılda prevalansı çok az değişmiştir. Bu durum sadece prevalansın değişmemesi ile kalmamış olup vakaların çoğu için spesifik bir neden saptanamamıştır.<sup>32 33</sup>

Bu verilere dayanarak bazı araştırmacılar "bilinmeyen patofizyolojik süreçlerin" SP' nin önemli bir kısmını açıklayabileceğini ve çoğunun genetik veya epigenetik faktörler sebebiyle olabileceğini ileri sürmüştür. Aslında şu anki mevcut tahminler, SP olgularının % 30' unun doğasında genetik faktörlerin rol olabileceğini göstermektedir.<sup>32</sup>

Birkaç kanıt serisi, birden fazla genetik faktörün SP' nin etyolojisine katkısını kuvvetle desteklemektedir.

Bunlar;

1. Multiple mutasyonlar, SP benzeri özellikler gösteren Mendelyen kalıtım gösteren hastalıklarla sonuçlanmakta ve idiyopatik SP soy ağaçlarında birkaç yeni tek gen mutasyonları saptanmıştır.
2. Konjenital anomalilerin SP' li bireylerde prevalansı (% 11-32) genel popülasyondaki orandan (% 2-3) anlamlı derecede yüksektir.
3. Çalışmalar, monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere kıyasla, SP için anlamlı olarak daha yüksek konkordans oranı bildirmiştir.
4. Akriba evliliği olan ailelerde SP riski, akriba evliliği olmayan ailelerdeki riskten yaklaşık 2.5 kattan daha fazladır.
5. Aynı aile içerisindeki eş SP sendromlarının belirlenmesi de dahil olmak üzere, birkaç vakada, SP olgularının ailesel olarak kümelenildiği bildirilmiştir.
6. Baba yaşının etkisi bazı SP tiplerinde tanımlanmıştır. Ayrıca, batı İsveç nüfusu üzerinde yapılan SP çalışmasından SP' ye sahip 681 bireyde gerçekleştirilen risk faktörlerinin niceliksel bir analizi, hemiplejik SP olgularının % 60'ında, spastik diplejiklerin % 45' inde ve izole ataksi vakalarının çoğunda sebebin genetik olduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup>

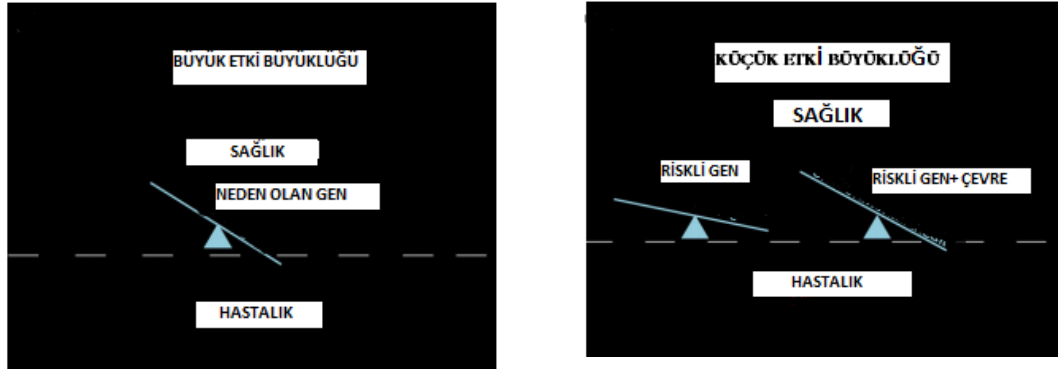
Tek gebeliklerle karşılaştırıldığında ikiz gebeliklerde, konjenital anomali ve SP açısından risk artmıştır. İkizler arasında, zigositide önemli bir özelliktir çünkü monozigotik konkordansın yüksekliği ve dizigotik ikizlerde diskordans genetik ile ilişkili birçok klinik durumda bir anlama sahiptir. İkizlik, SP için bir risk faktörü olarak 1897 yılında Freud tarafından fark edilmiştir. Erken dönemdeki vaka serilerinde genel nüfustaki ikizlerin ve tek gebeliklerin oranlarını karşılaştırmış ve ikizlerde tek gebeliklere kıyasla 5-10 kat artmış risk olduğunu bildirmiştir. Nüfus temelli kayıtlar ve çoğul doğum kayıtları, çoğul doğumdaki bu risk artışı düzeyini doğrulamıştır.

Gestasyonel yaşın azalmasıyla tek ve çoğul gebeliklerdeki SP prevalansı keskin bir şekilde artmıştır. Tek ve çoğul doğumda SP' nin ham prevalans oranlarının karşılaştırması, erken doğum ihtimalinin yüksek olması nedeniyle immatüritenin etkisini göz ardı etmektedir. Bununla birlikte doğum ağırlığının karıştırıcı etkisi de dikkate alınmalıdır. Doğum ağırlığı <2500 gr. olan ikiz ve tek gebeliklerde SP prevalansında farklılık gözlenmezken, >2500 gr. bebeklerde;



tek gebeliğe kıyasla ikiz gebeliklerde SP prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SP' nin prevalansının bir kısmının immatüriteden kaynaklanmasına rağmen, ikiz gebelik ile tek gebelik arasındaki farkın büyük bir kısmı normal doğum ağırlığındaki bebekler arasında olduğu sonucuna varılabilir. Bu durumunda immatüriteden ayrı bir açıklama gerekmektedir.<sup>35</sup>

SP patogenezi katkıda bulunan dört ana DNA varyant çeşidi vardır, ancak çoğu mutasyonun nihai etkisi, o gen tarafından kodlanan proteinin normal hücresel fonksiyonunu kaybetmesidir. Belirli bir genetik mutasyonun etkileri, mutasyonun niteliğine, çevresel hareketlerin varlığına veya yokluğuna ve bir mutasyonun meydana geldiği bireysel genetik bağlama bağlı olarak değişebilir. Ciddi derecede zararlı bir mutasyon büyük bir etki boyutuna yol açabilirken, protein fonksiyonunu bozmayan daha az zarar veren bir mutasyon daha küçük etki boyutuna yol açabilir. Buna göre, bazı bireylerde SP' ye neden olmak için oldukça zarar verici bir mutasyon yeterli olabilirken diğer durumlarda, iskemi gibi etkenlerle bir araya gelen daha az zarar veren mutasyonlar nöromotor özürüllüğe sebep olabilir. Son olarak, bazı durumlarda, tek bir gen tek başına klinik SP' ye yol açmaz, ancak poligenik bir tarzda birlikte hareket eden birkaç daha az zararlı mutasyonun kümülatif etkisi SP' ye neden olabilir.<sup>32</sup> (Şekil 1)



**Şekil 1: SP' de genetik varyantların büyük ve küçük etki büyüklüğü**

### **Aday Genler**

Aday gen ilişkilendirme çalışmaları başlangıçta, kontrollerle karşılaştırıldığında, SP kohortlarında belirgin olarak daha yüksek frekansla bulunan genetik varyasyonları saptamak için kullanılmıştır. Bu gibi çalışmalar

tipik olarak, nispeten yaygın bir tek nükleotid varyantın SP geliştirme riski oluşturabileceği hipotezi ile gerçekleştirilmiştir.<sup>32</sup>

Tek Nükleotid Polimorfizmleri' leri (SNP) trombofilik genlerle ilişki SNP' ler, apoprotein E (APOE) geniyle ilişkili SNP' ler, sitokin genleriyle ilişkili SNP' ler, ve diğer SNP' ler olarak tartışılmıştır.<sup>36</sup>

### **Trombofilik Genlerle İlişki SNP'ler**

Prokoagulan faktörlerin SP üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda çalışmada ilişkili sonuçlar vermiştir. Faktör V Leiden, protrombin (c.G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (c.C677T ve c.A1298C), protein C, protein S, antitrombin ve lipoprotein A' daki mutasyonlar protrombotik bir duruma neden olabilir. Bu tür protrombotik varyantların perinatal inme ve dolayısıyla SP riskini artırabilmesine rağmen, yeni bir sistematik gözden geçirme, trombofililer ile SP arasındaki bağlantının ılımlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu polimorfizmlerin SP' deki rolünü açıklığa kavuşturmak için tanımlanmış gruplar ve daha büyük sayılara sahip çok merkezli araştırmalara ihtiyaç duyulacaktır.<sup>32</sup>

### **Trombofilik SNP'lerin Fizyolojisi:**

Bugüne kadar, faktör V Leiden (FVL), en yaygın olarak araştırılmış trombofilik SNP' dir. Aktive edilmiş faktör V, protrombinin trombine dönüşmesi yoluyla kan pıhtılaşmasını artırır. Aktive edilmiş faktör V seviyesi aktifleştirilmiş protein C ile modüle edilir. FVL' nin taşınması, aktive protein C tarafından faktör V' in düzenlenmesini önler ve pıhtılaşma dengesinin tromboza doğru kaymasına neden olur.<sup>36</sup> SP ile ilişkisi olabileceği incelenen trombofilik SNP' ler Tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2: SP' ile ilişkisi olabileceği incelenen trombofilik SNP' ler**

Trombofilik Genlerle İlişkili İncelenen SNP' ler
FVL G1691A
Protrombin G20210A
MTHFR C677T
MTHFR A1298C
FVII arg353gln
FGB - 455
PAI- 11053
Endotelial reseptör protein C A4600G
TFPI-33 T → C
CBSI278T
ANX5 1C → T
THBD A43T
PA2 N120D
N404 K
S413C
PLAT – 33C/T

### **Apoprotein E geniyle ilişkili SNP' ler**

Bir kısım çalışmalarda bazı APOE haplotiplerinin SP' ye karşı koruyucu olduğu bildirilmiş olmasına rağmen başlangıçta koruyucu olduğu hipotezi üzerine yapılan çalışmalar, SP' li çocuklar arasında APOE4 allelinin topluma kıyasla daha yüksek bir oranda olduğunu rapor etmiştir. SP' li çocuklar arasında APOE4 alleli, bir çalışmada daha kötü bir klinik fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda bu durum doğrulanamamıştır. Diğer bir araştırma, APOE allelleri E2 ve E3 ile ilişkili risk bulgusu bulmuştur. Prematüre bebeklerde yapılan çalışmalarda APOE genotipi ile kısa dönem gelişimsel sonuç ölçütleri arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>32</sup>

### **APOE SNP'lerin Fizyolojisi:**

Apolipoprotein E, merkezi sinir sisteminde bol miktarda eksprese edilen bir lipid transport proteinidir. Apolipoprotein E proteininin (E2, E3, E4) üç izoformu, genin üç alleli ile korelasyon gösterir. (e2, e3, e4). E4 allelinin taşınması, Alzheimer hastalığının gelişimi, iskemik inme ve merkezi sinir sistemi

travmasından sonra yetersiz iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. SP bir antenatal veya perinatal merkezi sinir sistemi hasarının sonucu olarak kabul edilebilir ve potansiyel olarak APOE SNP' ler ile ilişkili olabilir.<sup>36</sup>

### **Sitokin Genleriyle ilişkili SNP' ler**

Proinflamatuvar sitokinler nörotoksik olabilir ve dolaşımdaki artmış bir seviyede fetal merkezi sinir sistemine zarar verebilirler. Sitokin salınımı koryoamniyonit ve fetal inflamatuvar yanıt sendromunun anahtar özelliğidir. Sitokinler maternal veya fetal bağışıklık sisteminden salınabilirler. Koryoamniyonit ve fetal inflamatuvar yanıt sendromu SP sonucu ile ilişkilidir. Azalmış sitokin seviyeleri, bağışıklık sisteminin bozulmasına ve bakterilerin veya virüsün kolaylıkla vücuda girmesine neden olabilir. Bazı bakterilerin ve virüslerin nörotoksik olduğu ve fetüsün santral sinir sistemine zarar verebileceği bildirilmiştir.<sup>32</sup>

Osteopontin, yaralanmadan sonra aksonal yeniden büyümeyi ve sinaptogenezisi teşvik ettiği gösterilen çözünür bir immün faktördür. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, rs1126616 SNP' nin 700' den fazla Çinli hastadan oluşan bir örnekte SP ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, merkezi sinir sistemi hasar yanıtını etkileyen faktörlerin, bazı hastalarda SP' ye duyarlılığı değiştirebileceğini göstermektedir.<sup>36</sup> SP ile ilişkisi olabileceği incelenen sitokin SNP' ler Tablo 3' de gösterilmiştir.

**Tablo 3: SP ile ilişkisi olabileceği incelenen sitokin SNP' leri**

Sitokin Genlerle İlişkili İncelenen SNP'ler
IL-6 174
LTA thr26asn
TNF-376
TNF-308
TNF-238
IL-10-1082
IL-1B
IL-8

## Diğer SNP' ler

SP ile ilişkili 5 çalışmada 23 SNP incelenmiştir.<sup>35</sup> Bunlar Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4: SP ile ilişkili olabilecek diğer SNP' ler**

Diğer İncelenen SNP'ler	
TLR-4 asp299gly	ADRB2 gln27glu
MBL codon-52	AGT met235thr
MBL codon 54	AGRT1-1166
MBL codon 57	GNB3-825
eNOS-922	ATGA2-873
eNOS-690	ITGB3 leu33-pro
eNOS glu298asp	MMP3-1171
ADD1 gly460trp	NPPA-2238
SELE ser128arg	SCNN1A trp493ag
SELE leu554phe	COX2-765
PDE4D	

Toll benzeri reseptörler (TLR) hücre zarını geçerler ve istilacı mikroorganizmalara ekstraselüler proteinler tarafından oluşturulan tanıma modellerine bağlanırlar. Bu reseptörlerin bağlanma yoluyla harekete geçirilmesi, NF- $\kappa$ B aktivasyonuna ve daha sonra sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptidlerin üretiminde bir artışa neden olur. TLR-4' ün missens asp299gly SNP' i reseptörün hücre dışı alanını etkiler ve azalmış LPS bağlanması ile ilişkilidir.<sup>37</sup>  
<sup>38</sup> Azalmış TLR-4 aktivitesi bakteriyel enfeksiyona karşı bağışıklığı azaltabilir. Bakteriler nörotoksik olabilir ve fetal santral sinir sistemine zarar verebilir.<sup>39</sup>

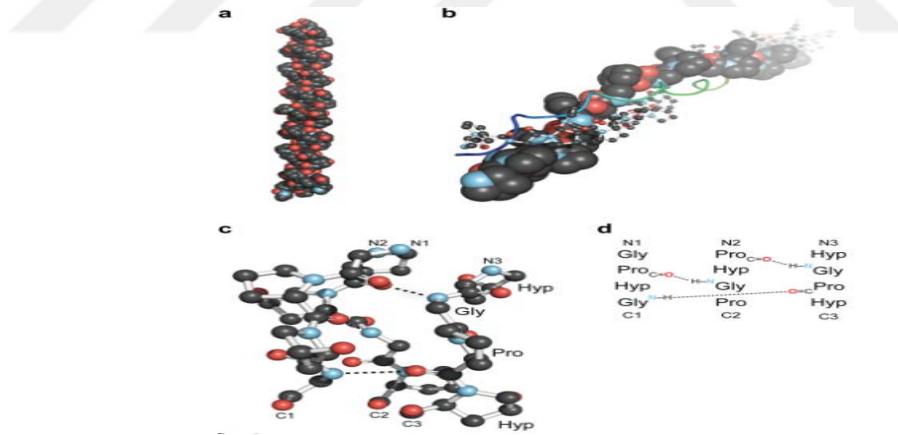
Mannoz bağlayıcı lektin (MBL), mikroorganizmaların yüzeyindeki karbohidratlara bağlanır. Serin kinazlar olan MASP1, 2 ile aktive edilir ve daha sonra kompleman bileşenleri C2 ve C4 'ü parçalayıp C3 dönüştürücü üretir.<sup>40</sup>

Azalan MBL fonksiyonu viral veya bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltabilir. Hem bakterilerin hem de virüsün nörotoksik olduğu ve fetüsün santral sinir sistemine zarar verebileceği bildirilmiştir.<sup>37</sup>

COX2, prostaglandinlerin düzenlenmesinde, özellikle de proinflatuar yanıtın intrinsik bir parçası olarak yer alan bir enzimdir. COX2-765'in C alleli, azalmış COX2 gen ekspresyonu ve prostaglandin sentezi ile ilişkilidir.<sup>41 42</sup>

## Kollajen

İnsanlarda kollajen vücutta bulunan total proteinin üçte birini oluşturur. Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükülmüş kangal olan üçlü sarmaldır. Üçlü sarmal içinde propirolin tip 2 (PPII) sarmallarının sıkı şekilde ambalajlanması, her üçüncü kalanın glisin olmasını zorunlu kılar. Bu üçlü sarmal içersindeki diğer pozisyonlardaki aminoasitler % 28 prolin ve % 38 hidroksiprolindir. Prolin, hidroksiprolin ve glisin kollajendeki en yaygın üçlüdür. Tropokollagen olarak bilinen bireysel kollajen üçlü sarmalları, kompleks, hiyerarşik bir şekilde bir araya gelir ve sonuçta makroskopik fiberleri ve doku, kemik ve bazal zarlarda gözlemlenen ağları oluştururlar.<sup>43</sup> Şekil 2' de Kollajenin üçlü sarmal yapısı gösterilmiştir



**Şekil 2: Kollajenin üçlü sarmal yapısı**

## Kollajen Geni

Tip IV kollajen 3 paralog gen çifti tarafından kodlanır (COL4A1' den COL4A6' ya) ve bu genler ile  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ ,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  ve  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  heterodimerleri oluşturmak için 6 eşsiz alfa zincir kodlarlar.<sup>8</sup> COL4A1, COL4A2 bazal membrandaki tip IV kollajenin en önemli komponentidir ve beyin dokusu dahil tüm dokularda yaygın bir şekilde bulunmuştur.<sup>9</sup> Bir COL4A2 ve iki COL4A1

peptidi sıklıkla hücrenin dışındaki BM' nin protein ağına birleşerek diğer hücre dışı matris bileşenleri, büyüme faktörleri ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girebilen  $\alpha1\alpha1\alpha2$  heterotrimerleri oluşturur. Bu etkileşimlerle, tip IV kollajen dinamik olarak geniş bir biyolojik süreç yelpazesini etkileyebilir. COL4A1 varyantlarından kaynaklanan patojenik mekanizmalar kesin olarak hala anlaşılammıştır, fakat bozulmuş protein sekresyonu ve yanlış katlanmış proteinlerin hücre içi birikimi literatürde öne sürülen başlıca mekanizmalar olmuştur.<sup>3</sup>  $\alpha1\alpha1\alpha2$  heterotrimerlerin peptidleri, golgiye aktarılmadan önce endoplazmik retikulum (ER) içinde modifiye edilir. Bu işlemde, birçok farklı COL4A1 varyantı, hücre içindeki yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir ve bazı durumlarda, bu durum ER stres cevabının aktivasyonuna ve akabinde katlanmamış protein yanıtının (UPR) aktivasyonuna yol açabilir.<sup>44 45</sup> <sup>46</sup> PERK, ATF6 ve IRE1 yollarının UPR' ye katıldığı gösterilmiş ve bu yollar ER stresini baskılayamazsa, UPR aracılı apoptotik bir yol koruyucu bir mekanizma olarak tetiklenebilmektedir. COL4A1 varyantlarının neden olduğu yanlış katlanmış proteinler, UPR aracılı apoptotik yolağı bozabilecek Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diyabet gibi birçok hastalığa neden olabilen protein agregatlarını kolaylıkla oluşturabilir.<sup>3</sup> ER stresini indükleyen yanlış katlanmış proteinlerin hücre içi birikmesine ek olarak, BM' deki anormal COL4A1 mutant proteinlerinin varlığı, diğer tüm BM bileşenleri, büyüme faktörleri ve hücre yüzeyi reseptörleri ile protein-protein etkileşimlerini de bozabilir. COL4A1' in yaygın ekspresyonu; inme, infantil hemiparezi, epilepsi gibi nörolojik özellikleri içeren çeşitli fenotiplerle sunulan genel ve sistemik bazal membran hastalıklarından sorumlu olabilir.<sup>13</sup> COL4A2 nokta mutasyonları lens, kornea, vasküler anomalilere sebep olabilmekte ve COL4A1 mutasyonlarına benzer şekilde COL4A2 mutasyonlarında kortekste psödokist, küçük kan damarlarını çevreleyen kanamalar fokal hemorajik nekrozlar gözlenebilmektedir.<sup>14</sup> Kollajen sentezinde görev alan genler Tablo 5' de gösterilmiştir.

**Tablo 5: Kollajen genleri**

Gen	Tip IV Kollajen alfa zinciri	Lokus	Mutasyon
COL4A1	$\alpha$ 1 (IV) zinciri	13q34	Intrauterin ölüm?
COL4A2	$\alpha$ 2 (IV) zinciri	13q34	Intrauterin ölüm?
COL4A3	$\alpha$ 3 (IV) zinciri	2q36-37	Otozomal Alport sendromu
COL4A4	$\alpha$ 4 (IV) zinciri	2q36-37	Otozomal Alport sendromu
COL4A5	$\alpha$ 5 (IV) zinciri	Xq22.3	X'e bağlı Alport sendromu
COL4A6	$\alpha$ 6 (IV) zinciri	Xq22.3	COL4A5 delesyonu ile beraber olduğunda X'e bağlı Alport

## Patoloji

Hipoksik ve iskemik patoloji genellikle 5 ayrı tipte olabilmektedir.

**1.Parasajital serebral yaralanma:** Serebral konveksitenin superior medial ve posterior kısımlarında, bilateral kortikal ve subkortikal beyaz cevherde nekroz gelişir. Bu bölgenin lezyonu çoğunlukla spastik kuadriplejiye yol açar.

**2.Periventriküler lökomalazi:** Preterm infantta sentrum semiovale, optik ve akustik radyasyoları etkileyen bilateral periventriküler beyaz cevher nekrozu gelişir. Hafif ve orta dereceli lezyonlarda alt ekstremitte tutulumu olurken, sentrum semiovale ve korana radyasyoya kadar lateral yayılım gösteren daha ciddi lezyonlarda üst ekstremitte tutulumu da ortaya çıkar. Klinik tablo spastik dipleji veya spastik kuadripleji şeklindedir. Ciddi yaralanmalarda vizüel ve kognitif defisitlerde klinik tabloya eklenir.

**3.Fokal ve multifokal iskemik beyin nekrozu:** Genellikle orta serebral arter etkilenir ve sol tarafta tutulum 2 kat fazladır. Primer lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlı olarak spastik hemipleji veya spastik kuadripleji ve konvülsiyonlar görülebilir.

**4.Status marmoratus:** Nadir görülür. Bazal ganglionların nöronal yaralanması gelişir. Nörolojik tablo koreatetoz şeklinde olup çoğunlukla diğer tiplere eşlik eder.



**5.Selektif nöronal nekroz:** Hipoksik iskemik ensefaloptide en sık görülen yaralanma olup, daima diğer lezyonlara eşlik eder. Nörolojik sekel mental retardasyon ve konvülziyonlar şeklindedir. SP' de hipoksik iskemik patoloji genellikle prenatal dönemde gelişir.<sup>47</sup>

### **Tanı ve Ayırıcı Tanı**

SP tanısı klinik olarak konan bir tanıdır. Prenatal, perinatal ve postnatal öykülerin ayrıntılı olarak alınması, aile öyküsünün sorgulanması ve fizik muayene tanı koymada önemli rol oynar.<sup>48</sup>

Nörogelişimsel ve nöromotor değerlendirmeler motor, nörolojik ve davranışsal fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, erken dönemde SSS lezyonu varlığını belirlemek, gelecek sonuçlar hakkında tahmin yürütmek, gelişimin ilerlemesini takip etmek ve erken müdahale ve destek programlarının etkisini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Değerlendirmelerin bir kısmı bebeğin spontan hareketleri ve postüral kontrolleri hakkında değerlendirme yaparken, diğer bir kısmı hareket kalitesini, gelişim sınır taşlarını ve gelişme aralıklarını gözetererek, belirli aylara göre ince ve kaba motor gelişimin diğer parametrelerini, bir kısmı da sosyal, psikolojik ve davranışsal gelişimi incelemektedir.

Prof. Dr. Heinz Prechl bebeklerde erken dönemde spontan motor davranışların önemli olduğunu belirtmiştir. Özellikle insan fetüsünün geliştirdiği ilk hareketler olan spontan hareketler (GMs), izole ekstremite hareketleri oluşmadan önce ortaya çıkmaktadır. Preterm, Writhing ve Fidgety GMs dönemlerinden oluşmaktadır. Fidgety dönemde baş, gövde ve ekstremiteler dahil tüm vücutta dans eder tarzda, küçük ve nazik hareketler başlamaktadır ve bu dönem 54-58. haftaya kadar devam etmektedir. Bebeklerdeki "Fidgety dönemi", başta SP olmak üzere nörogelişimsel bozuklukları tayin etme açısından oldukça yüksek geçerliliğe sahiptir. Yenidoğan bebeklerin nörolojik değerlendirilmesinde kullanılacak farklı yöntemler söz konusudur. Preterm ve Term Bebeklerde Nörolojik Değerlendirme (Neurologic Assesment of Preterm anda Full-term Infants), Alberta İnfant Motor Skalası (Alberta Infant Motor Scale), Yenidoğan Davranışsal Değerlendirme Skalası (Neonatal

Behavioral Assesment Scale), Bayley III Bebek ve Çocuk Gelişimi Değerlendirme Ölçeği (Bayley III), Infant Motor Performans Testi (Test of Infant Motor Performance) yenidoğan bebeğin değerlendirilmesinde kullanılabilecek ölçeklerdendir.<sup>49</sup>

Nöromotor gelişim basamaklarında geri kalma ile birlikte derin tendon reflekslerinde artma, patolojik refleksler, primitif reflekslerin sebat etmesi ilerleyici olmayan ancak zamanla değişim gösterebilen motor gerilik, postür problemleri ve istem dışı hareket paternleri varsa SP tanısı akla gelmelidir. İşitme ve görme bozukluğu, nöbet, dokunma veya ağrı ile algılama sorunları ve bilişsel işlev bozukluğu gibi eşlik eden problemlerin gözlenmesi tanıyı belirlemeye yardımcı olabilir.<sup>48</sup>

Nörolojik muayene, kas gücü, istemli kas kontrolü, kas tonusu, istemsiz hareketler gibi kas iskelet sistemi muayenelerini ve oturma, yürüme, el becerisi gibi fonksiyonel muayeneyi de içermelidir. Mental durum, görme bozukluğu, işitme bozukluğu, konuşma bozukluğu ve reflekslerin değerlendirilmesi nörolojik muayenenin önemli parçalarıdır.<sup>47 50</sup>

Avrupa SP İzleme Grubuna göre kesin tanı yaşı olarak 3 yaş önerilmektedir. Bu yüzden tanıyı tek bir nörolojik değerlendirme ile değil, belirli bir süre hasta takip edildikten ve aralıklı olarak muayene ettikten sonra tanı konmalıdır. Erken dönemde SP' yi düşündürecek bulguların varlığında tanının kesinleşmesi beklenmeden erken uyarılma programı uygulanmalıdır.

SP, progresif olmamasına rağmen çocuğun yaşı büyüdükçe düzelme olabilir, değişmeyebilir veya belirginleşerek spastisiteye ikincil kontraktürler, kalça çıkığı, kifoskolyoz gelişerek yavaş ilerleyen bir hastalık izlenimi verebilir. Bu sebeple SP nörodejeneratif ya da metabolik hastalıklardan ayırt edilmelidir.<sup>51</sup> Bu değerlendirmeler yapılırken nörolojik muayene ve ek tetkikler ile tanı desteklenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), kraniyal ultrasonografi (USG), elektroensefalografi (EEG), elektromyografi (EMG), idrar ve kan aminoasitleri, tiroid fonksiyon testleri, biyokimyasal testler, işitme ve görme muayeneleri, dil ve konuşma becerilerinin değerlendirilmesi,

zeka testleri, kas enzimleri, koagülasyon testleri ve genetik araştırmalar tanıya yardımcı tetkiklerdir.<sup>52</sup>

Çocuğun motor yeteneklerinin değerlendirilmesi, nöromotor görüntüleme bulguları ve progresyon göstermeyen semptomlar tanıda anahtar kelimelerdir. Klinik bulgularla nöranatomi arasındaki korelasyon sınırlıdır. Görüntüleme yöntemleri (kraniyal USG, BT, MRG vb) ile beyin hasarının yeri ve tipi gösterilebilir. Diğer tekniklere göre kraniyal USG daha az invaziv olduğundan yüksek riskli preterm infantlarda sıklıkla kullanılır. Sıklıkla tercih edilen beyin doku ve yapısını daha detaylı gösterdiği için MRG' dir. SP' li çocuklarda % 70-90' ında MRG ile anormal bulgular saptanır. Ancak unutulmamalıdır ki beyin hasarı ile klinik görünüm veya fonksiyonel yetenekler birbiri ile korele değildir. Görüntüleme bulguları dikkate değer olmadığında SP' yi taklit eden diğer tanılar mitokondrial, metabolik hastalıklar, geçici distoni vb. düşünülebilir.<sup>30</sup> SP ile karışabilen hastalıklar Tablo 6 'da gösterilmiştir.

**Tablo 6: SP ile karışabilen hastalıklar**

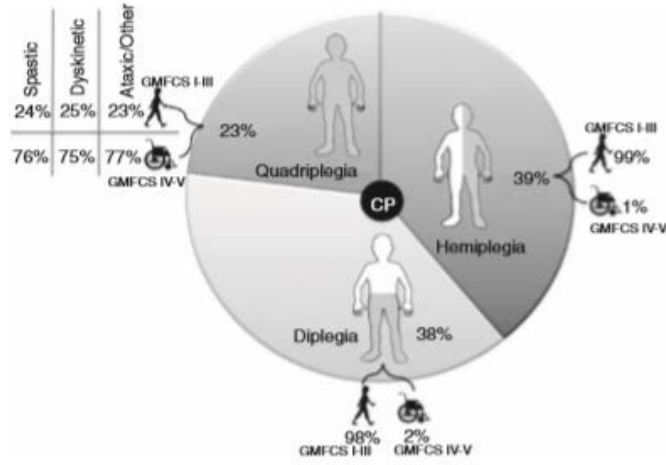
<b>1.Yavaş İlerleyen Nörodejeneratif Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rett Sendromu</li><li>• GM1 Gangliosidozis</li><li>• İnfantil Nöroaksonal Distrofi</li><li>• Metakromatik Lökodistrofi</li><li>• Herediter Motor ve Sensoriel Nöropati</li></ul>	<b>2.Nörometabolik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tay-Sachs Hastalığı</li><li>• Wilson Hastalığı</li><li>• Lessh-Nyhan Sendromu</li><li>• Krabbe Hastalığı</li><li>• Glutarik Asidüri Tip1</li><li>• Pelizaeus Merzbacher</li></ul>
<b>3.Nöromuskuler Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital Miyotoniler</li><li>• Konjenital Muskuler Distrofiler</li><li>• Polinöropatiler</li><li>• Polio sekeli</li></ul> <b>5.Genetik Bozukluklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Herediter Spastik Paraparezi</li></ul>	<b>4.Ataksi İle Giden Bozukluklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abetalipoproteinemi</li><li>• Ataksi Talenjektazi</li><li>• Freidreich Ataksi</li></ul> <b>6.Spinal Kord Lezyonları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diastometamyeli</li><li>• Siringomiyeli</li></ul>
<b>7.Periferik Sinir Sistemi Hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Brakiyal Pleksus Paralizisi</li></ul>	<b>8.Sinir Sistemi Malformasyonları</b>

## Sınıflandırma

SP etyolojisi, kliniğe, patofizyolojiye ve hastaların aktivitelerini farklı derecelerde etkilemesi açısına göre sınıflandırılmıştır. Tutulan vücut bölgesi ve kas baskın tonusa göre yapılan sınıflama en sık kullanılan sınıflama sistemidir.<sup>53</sup>

1. Spastik tip (piramidal): Dipleji, Hemipleji, Tetrapleji
2. Diskinetik tip (ekstrapiramidal): Atetoid, Koreik, Koreoatetoid, Distonik
3. Ataksik tip
4. Hipotonik tip
5. Mikst tip

2006 yılındaki SP çalıştayında klasifikasyonunun komponentleri 4 ana başlık altında toplanmıştır. Geleneksel sınıflandırma şemaları esasen etkilenen ekstremitelerin dağılımına göre (örn., Hemipleji, dipoleji) baskın tonus veya hareket anormalliklerine (ör., Spastik, diskinetik) odaklanmıştır. Herhangi bir kişide SP' nin özelliklerinin yeterli bir sınıflandırılmasını sağlamak için mevcut olan bilgiler, yaş aralığına ve coğrafi bölgeler göre değişiklik gösterecektir. Örneğin spastik dipoleji terimini kimileri sadece bacaklarda motor kayıp olarak tanımlarken kimileri de bacaklarda daha ağır olmak üzere kollarda da hafif düzeyli olarak tanımlarlar. Bu sebeple bu toplantıda postur ve hareket bozukluklarının tüm vücut bölgelerinde tanımlanması tavsiye edilmiştir.<sup>1</sup>



### Şekil 3: SP tiplerinin dağılımı

Spastik tip en sık rastlanan (% 77) klinik formu olmakla birlikte diskinetik, ataksik ve mikst tipleri de vardır.<sup>50</sup> (Şekil 3)

Spastik hemipleji: Tek taraflı kol ve bacak etkilenir. Sıklıkla doğum öncesi, doğum sonrası vasküler, inflamasyon ve travma sonucu nedenlere bağlı olarak gelişir. En sık görülen patoloji orta serebral arter tıkanıklığına bağlı infarktirdir. Miadında doğan SP' li hastaların % 44' ünde, prematür SP' li hastaların % 9' unda görülür.<sup>54</sup> Hemiplejik SP' nin % 70-90' ı konjenitaldir. Klinik olarak 3–5 aydan önce fark edilemez ve etkilenen ekstremitelerde spastisite oluşması veya bu ekstremitenin kullanılmaması ile fark edilirler. Ayakta ekin pozisyonu; el, dirsek ve dizde fleksiyon, gelişir. Bütün hemiplejik spastik çocuklar rehabilitasyon ile yürüme becerisi kazanırlar. Spastik hemiplejik SP' lilerde generalize ya da parsiyel nöbetler, öğrenme güçlüğü ya da mental retardasyon görülebilir.<sup>50 55 56 57 58</sup>

Spastik dipleji: Primer olarak alt ekstremitelyi etkileyen spastisite ve motor kayıplar görülür. Alt ekstremitelerde DTR artar; babinski ve klonus pozitiftir. Ayaklarda ekinovarus pozisyonu, kalçada, dizde fleksiyon ve adduksiyon, kollarda fleksiyon ya da ekstansiyonun görüldüğü; öne eğilerek ve parmak uçlarına basarak tipik diplejik yürüyüş biçimi vardır.<sup>18</sup> Serebral MRG' de çoğunlukla periventriküler lökomalazi ve değişik derecelerde ventriküler dilatasyon görülür.<sup>59</sup>

Spastik kuadripleji: En ağır seyreden spastik SP tipidir. Çoğunlukla düşük doğum ağırlıklı term infantlarda, infeksiyon veya serebral disgenezi gibi prenatal nedenlerle birlikte görülür.<sup>17</sup> Çoğunlukla zor doğum ve perinatal asfiksi öyküsü vardır. MRG' da periventriküler lökomalazi görülür. Hastaların üçte biri destekli veya desteksiz mobilize olabilirler. Ağır olgularda ilerleyen yaşlarda spastisiteye sekonder eklem kontraktürleri de oluşabilir.<sup>57</sup> Bu hastaların iki yaş civarında desteksiz oturabilmesi ilerleyen dönemde mobilize olabileceğinin göstergesi olabilir. Zeka geriliği, kraniyal sinir paralizileri, bulber paralizi, oromotor fonksiyon bozukluğu, aspirasyon riski, beslenme problemleri, kognitif bozukluğu, konuşma zorlukları sıklıkla eşlik eder. Hastaların yarısında eşlik eden konvülsiyon öyküsü vardır.<sup>47 50 56 60</sup>

Diskinetik SP, ekstrapiramidal hareket paternleri ile karakterizedir Kas tonusunda gözlenen problemler, ardışık hareketlerde ve postürde bozukluk vardır. Genellikle doğumda hipotoniktirler. Bir-üç yaşlar arasında belirginleşir. Hipotoninin uzun süre sebat etmesi tutulumun şiddetli olduğunu gösterir. Üst ekstremitte tutulumu daha fazladır. Ballismus, distoni, kore ve atetoz şeklinde gözlenen hareket bozuklukları mevcuttur. Stres ve amaca yönelik hareket yapmaya çalışıldığında anormal hareket şekilleri artış gösterir, yorgunluk ve diğer faktörlere bağlı olarak günün her saatinde değişebilir. Derin tendon refleksleri normal veya hafif canlı olarak alınabilir. Bu olgularda dizartri, disfaji, salya akıtma görülür.<sup>51 57 59 60</sup> Diskinetik SP' li hastaların üçte ikisi miadında doğan bebeklerdir ve yine üçte ikisinde sebep perinatal asfiksidir.<sup>61</sup> Diskinetik SP' yi Avrupa SP araştırma grubu distonik ve koreoatetoid olarak 2 alt gruba ayırır.<sup>62</sup>

1. Distonik SP: Daha nadir görülür ama daha ağır bulgularla seyredebilir. Postür anormallikleri görülür. İstemli hareketle artan yavaş, ritmik torsiyonel kasılmalarıdır, istemsiz hareketler daha çok gövde kaslarını ve proksimal ekstremiteleri etkiler. Hastalarda bazal gangliyonlar ve korteks birlikte tutulmakla beraber hastalık daha çok düşük doğum ağırlıklı perinatal asfiksis olan bebeklerde görülür.<sup>57 59</sup>
2. Koreoatetoid SP: Koreiform ve atetoid hareket özellikleri bir arada görülür. En önemli sebepleri hiperbilirubinemi ve asfiksidir. Anormal mimikler, strabismus, işitme kaybı, konvülsiyon, yutma güçlüğü ve

lisan fonksiyonlarında gerilik koreatetoik SP' de sık gözlenen bulgulardır.<sup>59</sup>

Ataksik tip SP, serebellumun gelişimsel bozukluğu sebebiyle gelişir. Mobilize olurken denge ve koordinasyon bozukluğu belirginleşir. Zeka çoğunlukla normaldir ancak ince motor becerilerde gerilik vardır. Nistagmus, hipotoni ve konuşmada artikülasyon bozuklukları eşlik eden problemlerdir. Yürüme 3-4 yaşlarına kadar gecikebilir.<sup>47 57 63</sup>

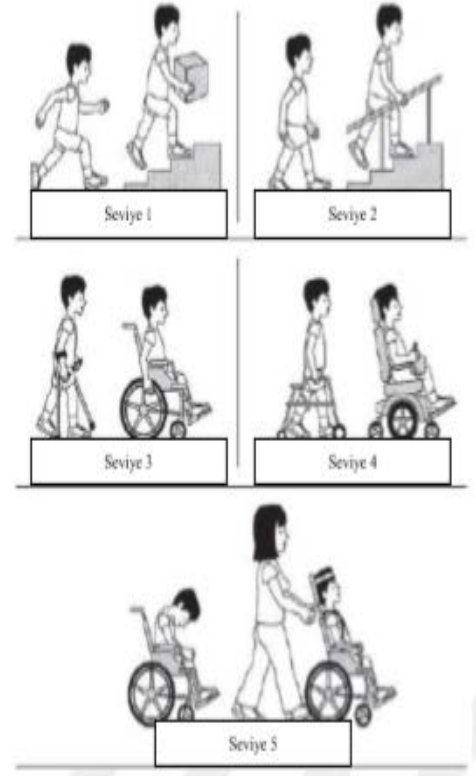
Hipotonik tip SP genellikle atetoz veya spastisitenin gelişiminde bir geçiş evresidir. Primitif reflekslerde azalma, istirahatte kas tonusunda azalma ve germe refleksleriyle azalma vardır. Hipotonik bir çocukla karşılaştığında hipotonik SP tanısı koymadan önce diğer nöromuskuler hastalıkların dışlanması gerekmektedir.<sup>47 50 64 65</sup>

Mikst Tip SP' de, ise spastisiteye ataksik ve diskinetik bulgular eşlik etmektedir.<sup>47</sup>

İlk olarak Palisano ve arkadaşları tarafından tanımlanan kullanımı kolay, güvenilir, hızlı ve geçerli bir sistem olan kaba motor fonksiyon sınıflama sisteminin (KMFSS) önceki sınıflama sistemlerinden farkı, tedavi gereksinimlerini belirlemek ve tedavi planlamak, hasta veri bankası oluşturarak çocukların gelişimini tariflemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek gibi amaçlarının olmasıdır.<sup>66 67</sup> Bu sınıflama erken yaşlarda çocuğun yaşı itibarıyla yapabilecekleri göz önünde bulundurulmuş, bununla birlikte değişik yaş grupları için ( 2 yaş altı, 2-4 yaş, 4-6 yaş, 6-12 yaş ve 12-18 yaş) farklı tanımlamalar yapılmıştır.<sup>66 68</sup> Kaba motor fonksiyonları sınıflandırma sistemi Tablo 7' de ve Şekil 4' te gösterilmiştir.

**Tablo 7:Kaba motor fonksiyonları sınıflandırma sistemi**

<b>KABA MOTOR FONKSİYONLARI SINIFLANDIRMA SİSTEMİ</b>
<b>SEVİYE I</b> Kısıtlama olmaksızın yürür, daha ileri kaba motor becerilerde limitasyon
<b>SEVİYE II</b> Yardımcı cihaz olmadan yürür, ev dışında ve toplumda yürümede limitasyon
<b>SEVİYE III</b> Mobilite yardımcı cihazlarla yürür, ev dışı ve toplumda yürümede limitasyon
<b>SEVİYE IV</b> Kendi kendine hareket etmede sınırlı, çocuk başkası tarafından taşınır veya ev
Dışında ve toplumda enerjili (elektrikli ve diğer) mobilite cihazları kullanır
<b>SEVİYE V</b> Kendi kendine hareket yardımcı teknoloji kullanımıyla bile ileri derecede sınırlı



**Şekil 4:KMFSS**



## Serebral Palsiliye Eşlik Eden Sorunlar

SP' ye eşlik eden problemler Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Serebral palsiye eşlik eden problemler**

<b>Göz Problemleri</b> Strabismus Görsel algı bozuklukları Hemianopsi Nistagmus
<b>Oromotor fonksiyon bozuklukları</b> Emme, yutma ve çiğneme güçlüğü, salya akıtma
<b>Büyüme gelişme geriliği</b>
<b>Gastrointestinal sistem problemleri</b> Gastro-özofajeal reflü, kusma, konstipasyon
<b>Mesane-Rektum problemleri</b> Enürezis Urgensi , Üriner sistem enfeksiyonları Nörojenik disfonksiyon
<b>Kognitif fonksiyon bozukluğu</b>
<b>Konuşma bozukluğu</b>
<b>Epilepsi</b>
<b>İşitme problemleri</b> Sensörinöral işitme kaybı
<b>Pulmoner problemler</b> Prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi Aspirasyon pnomonisi
<b>Diş sorunları</b> Diş minesini bozukluğu (primer veya hiperbilirubinemi nedeniyle) Maloklüzyon (spastisiteye bağlı) Çürük (hijyen, beslenme bozukluğuna bağlı) Gingival hiperplazi (antiepileptik kullanımına bağlı )

## Serebral Palsili Hastanın Değerlendirilmesi

SP çocuğun muayenesi zordur. Ancak tutulum tipinin belirlenmesi, mevcut olan fonksiyonel durumun saptanması, tedavi hedeflerinin çizilmesi için muayene çok önemlidir.

Fizik muayene öykü almayla başlar. Öyküde ailenin sağlık durumu, prenatal, perinatal, postnatal risk faktörleri, kaba motor ve ince motor gelişim basamaklarının zamanları (baş tutma, destekli ve desteksiz oturma, dönme,

emekleme, diz üstü denge, diz üstü adımlama, ayakta durma, sıralama, yürüme, elin ağıza götürülmesi, elden ele oyuncak geçirme, bimanuel aktiviteler, kavrama, vb.) beslenme, giyinme, tuvalet alışkanlığı, konuşma, görme, işitme, salya akıtma, nöbetler, mental durumu, uygulanan tedaviler (fizyoterapi, ilaç tedavisi, cerrahi tedavi gibi) sorgulanmalıdır.<sup>31</sup>

Nörolojik muayene; kas gücü, istemli kas kontrolü, kas tonusu, istemsiz hareketler gibi kas iskelet sistemi muayenelerini ve oturma, yürüme, el becerisi gibi fonksiyonel muayeneyi de içermelidir. Mental durum, görme bozukluğu, işitme bozukluğu, konuşma bozukluğu ve reflekslerin değerlendirilmesi de nörolojik muayenenin önemli parçalarıdır.<sup>47 50</sup>

Doğumdan itibaren var olan primitif reflekslerin beklenen zamanda kaybolmaması ve kalıcı olması anormal olarak değerlendirilir ve SSS maturasyonunun geciktiğini gösterir. Primitif refleksler ve normal gelişimde ortadan kalkması gereken zamanlar tablo 9 'da verilmiştir.<sup>31</sup>

**Tablo 9: Primitif refleksler ve normal gelişimde ortadan kaybolma zamanları**

Kutanöz /Segmental refleksler	Palmar yakalama refleksi	4.ay
	Plantar yakalama refleksi	10.ay
Labirintin refleksler	Gallant refleksi	4.ay
	Tonik labirent refleksi	4.ay
Propriyoseptif/Tonik boyun	Simetrik tonik boyun refleksi	6.ay
	Asimetrik tonik boyun refleksleri	6.ay
Multimodal/Rahatsız edici uyaranlarda	Moro refleksi	4.au

Spastisite varlığında derin tendon reflekslerinde artma, klonus ve patolojik refleksler (Babinski ve eşdeğerleri) gözlenir. Diskinetik SP' de ise çoğunlukla bu bulgular nadir gözlenir.<sup>63</sup>

SP' li çocukların kas iskelet sistemi muayenesinde hem statik hem de dinamik değerlendirme yapılmalıdır. Dinamik değerlendirme; SP' li çocuğun hareketlerinin, fonksiyonlarının, mobilite ve yürüyüşünün gözlenmesidir. Statik değerlendirmede ise SP' li çocuk bir muayene masasına alınarak vücut bölümleri, omurga, kalça, diz, ayak bileği ve ayak, üst ekstremité ayrı ayrı olarak değerlendirilir.<sup>47</sup>

Omurga muayenesinde skolyozun işaretleri olan omuz, omurga ve pelvisteki asimetri ler araştırılır. Kontraktür ve/veya bacak boyu farklılıklarının spinal asimetriye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Kalça eklemi muayenesinde kalça ekleminin fleksör ve ekstansör kasları arasındaki dengesizlik sonucu gelişen kalça fleksiyon kontraktürünü değerlendirilir. İliopsoas kasını değerlendirmek için Thomas, Stahelli testleri; rectus femoris kasındaki tonus artışı ve kısalmayı değerlendirmek için Duncan-Ely testleri; kalça addüktör kaslarının spastisitesini değerlendirmek için diz uzaklık testi, Phelps-Gracilis testi, Pendulum testleri yapılır.

Diz eklemi muayenesinde medial hamstring kaslarındaki tonus artışı Tardieu popliteal açı testiyle değerlendirilir. Ayak bileğindeki spastisiteyi değerlendirmek için Tardieu testi, Silfverskiöld testi yapılır ve ayağın selektif motor kontrolüne bakılır.

Alt ekstremitenin rotasyonel deformiteleri femoral anteversiyon, tibial torsiyon değerlendirilir. Ayrıca alt ekstremité değerlendirirken yürüyüş tiplerinin değerlendirilmesi yapılabilir. Üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendirmek için BFMF (Bimanual Fine Motor Function) ve MACS (Manual Ability Classification System) kullanılabilir. Tüm alt ve üst ekstremité kaslarının spastisitesi modifiye Ashworth skalası, ile değerlendirilir.<sup>31</sup>

## **Görüntüleme**

**Kraniyal Ultrason (Kranial USG)** : Kranial USG daha az invaziv olduğu için yüksek riskli preterm infantlarda sıklıkla kullanılır. İntraventriküler kanama ve periventriküler beyaz cevherin hipoksik iskemik yaralanmalarının

tanısında değerlidir. Ventriküler sistem, bazal gangliyonlar ve korpus kallozum hakkında önemli bilgiler verir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kistik periventriküler lökomalazi, ventriküler genişlemeyi saptayabilir. Amerikan Nöroloji Derneği 30. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerde 7 ve 17. gün yapılan kranial USG incelenmesinin 36-40. haftalarda tekrarlanmasını önermektedir.<sup>47 31</sup>

**Bilgisayarlı Tomografi (BT)** : Yenidoğan döneminde konjenital malformasyonlar, intrakranial kanama ve PVL açılarından değerlendirmede yararlıdır.<sup>47</sup> Yenidoğan ensefalopatisi olan term bebeklerde doğum travması öyküsü, düşük hematokrit veya koagülopati gibi durumların varlığında hemorajik lezyonları saptamak için kontrastsız BT Amerikan Nöroloji Derneği tarafından önerilmektedir. SP' li çocuğun tanısız değerlendirilmesinde MRG BT ile kıyaslandığında SP 'li çocukların %89'unda anormal bir MRG bulgusu saptanırken BT' de bu oran % 77 olarak saptanmıştır. Bu nedenle, etiyoloji saptanamamışsa SP' li bir çocuğun değerlendirmesinde MRG BT' ye tercih edilir.<sup>50</sup>

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)** : Beyin dokusunu ve metabolizmasını gösterir. Doğumdan sonra 1-2 hafta içinde yapılır, noninvazivdir. İnfantta kullanımı kısıtlıdır. İki-üç haftalık olduktan sonra beyaz madde hasarını en iyi gösteren testtir.<sup>47</sup>

MRG ' deki anormallikler 4 ana gruba ayrılabilir.

1. Beyin malformasyonu
2. Kortikal subkortikal lezyonlar
3. Periventriküler beyaz madde anormalliği
4. Postnatal beyin hasarları<sup>21</sup>

PVL preterm doğan infantlarda SP' nin majör nedenidir. Beyaz cevher hasarının lokalizasyonu ve genişliği SP' nin farklı subtiplerine neden olabilir. Kortikospinal trakta lokalize hasar sıklıkla spastik dipleji ile sonlanırken laterale doğru genişleyen lezyon kuadriplejiye neden olur.<sup>31</sup>

**Radyoloji** : Ön-arka pozisyonda çekilen kalça eklem grafi SP' de riskli kalçanın takibinde önemli bir tetkiktir. Ayrıca skolyoz takibi klinik muayeneyle birlikte grafilerle değerlendirilmelidir.

**Elektroensefalogram (EEG)** : Ciddi hipoksik iskemik yaralanmaların değerlendirilmesinde EEG faydalıdır.<sup>47</sup>

## **Tedavi**

SP' li çocukların tedavi programı hastanın yaşı ve fonksiyonel durumuna göre belirlenmelidir. Tedavi planı yapılırken çocuğun nörogelişimsel ve muskuloskeletal durumu yanında kognitif fonksiyonları ve motivasyonu, çocuğun ve ailenin hedefleri, ailenin sosyoekonomik düzeyi ve kaynakları göz önünde tutulmalıdır.<sup>47</sup>

SP ile tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Teşhisten sonra, bebek veya çocuk kapsamlı bir rehabilitasyon ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Bu takımda çocuk doktoru, çocuk nöroloğu, fizik tedavi uzmanı, ortopedist, fizyoterapist, mesleki terapist, konuşma ve dil terapisti, terapötik rekreasyon uzmanı, ortotist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve beslenme uzmanını içermelidir.

### 1) Medikal tedavi:

- Beslenmeyi düzenlemek
- Nöbetleri durdurmak
- Genel sağlık önlemleri (aşılama)
- Spastisite ve hareket bozukluğunu azaltmak
- Oral medikasyonlar
- İntratekal medikasyonlar
- Kemonöroliz (fenol, botulinum toksini)

### 2) Psikolojik tedavi

### 3) Özel eğitim

4) Fizyoterapi

5) İş-uğraşı terapisi

6) Sanal gerçeklik terapisi

7) Elektrostimulasyon

- Fonksiyonel elektrik stimulasyon yöntemleri
- Repetitif manyetik stimulasyon

8) Ortezler

9) Ortopedik tedavi

- Düzeltici alçılama

10) Cerrahi Tedavi

11) Nöroşirurjik girişimler

- Talamotomi
- Derin beyin stimulasyonu
- Selektif dorsal rizotomi <sup>69</sup>

### **Serebral Palsilide Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon**

Amaç, çocuğun var olan nöromotor kapasitesi ile gerçekleştirilebileceği optimum fonksiyonları kazandırmak ve SP komplikasyonlarını azaltmaktır, beyin hasarının tedavisi değildir.

Günümüzde SP tedavi yaklaşımları 3 grupta sınıflandırılır.

1.Çocuk-aktif Rehabilitasyon Yaklaşımları: Zorunlu kullanım tedavisi, hippoterapi, bimanuel eğitim, ev programları, robotik eğitim, hidroterapi, kognitif davranışsal tedavi örnek verilebilir.

2.Kompensatuvar ve Çevresel Adaptasyon Yaklaşımları: Asistif teknolojiler, mobiliteye yardımcı cihazlar, alternatif ve destekleyici iletişim, iletişim partner eğitimi, fonksiyonel el splint kullanımı örnek olarak verilebilir.

3.Sağlık ve Sekonder Önlem Yaklaşımları: Ayak bileği-ayak ortezleri kullanımı, seri açılama, el splinti ile immobilizasyon, botulinium toksin, baklofen, kalça eklemi izlem programı, el cerrahisi, ortopedik cerrahi örnek olarak verilebilir.<sup>31</sup>

### **Aile Odaklı Tedavi:**

Aile odaklı tedaviler FTR alanının önemli tedavilerindedir. Kazanılan rehabilitasyon becerilerinin devam etmesi için aile eğitimi ve ekibin önemli bir parçası olan ailenin süreçteki katılımını artırmak için çok önemlidir. Bu bağlamda ebeveynlik eğitimi, aile koçluğu eğitimi, aile danışmanlığı tedavisi ve soluk aldırma tedavisi SP' de kullanılan ve üzerinde çalışma yapılmış tedavilerdendir.<sup>70</sup>

### **Nörogelişimsel tedavi:**

Bobath ve ark. tarafından geliştirilen nörodevelopmenral tedavi (NDT) modeli 1950' lerden önceki prensiplere dayanır. Burada refleksif hareket paternlerinin inhibisyonu ve gelişim sırasında denge ve düzeltme reaksiyonlarının fasilasyonu ile motor kontrolün sağlanmasına çalışılır. Pozisyonlama ile anormal kas tonusu kontrol altına alınır veya modifiye edilir, postural cevap fasilite edilir. Nörofizyolojik araştırmalarda ortaya atılan motor öğrenme ve motor kontrol teorilerine uyum sağlayarak NDT modifiye edilmelidir.<sup>47</sup>

### **Vojta Yöntemi :**

Vojta yöntemi, SP' de kullanılan rehabilitasyon tekniklerinden farklı olarak, sadece terapi değil, hem tanı hem de terapi yöntemidir. Nörolog olan Dr. Vojta 1950-60'lı yıllarda çok uzun yıllardır bilinen postural reflekslerin üzerinde çalışmış ve bu refleksleri kinezyolojik tanı denilen özel bir yöntem olarak bildirmiştir. Postural refleksler, vücudun postur değişikliklerine SSS' nin verdiği cevaplardır, yenidoğan döneminden itibaren 15 aya kadar uygulanabilir. Sağlıklı

çocuklarda bu refleksler her zaman stereotiptir, yani belirli aylarda belirli reaksiyonlar alınır. Reaksiyonun uygulanması sırasında çocuğun baş ve ekstremitelerinin aldığı pozisyona göre değerlendirilir, her bir reflekse hangi yaşta nasıl cevap verileceği ve anormal cevaplar bilinir. Bu reaksiyonların belirmesi herhangi bir nedenle bozulursa, yani vücudun durum değiştirmesine karşı bu refleksler gelişmezse postural reaktibilite bozulmuş demektir. Postural reaktibilite SSS' nin vücut değişimlerine çabuk, maksada uygun ve istem dışı otomatik olarak reaksiyon vermesidir.<sup>71</sup>

### **İş-Uğraşı Tedavisi:**

Türkiye'de yeni gelişmekte olan ergoterapi (iş-uğraşı terapisi) SP rehabilitasyonunda çok önemli bir yere sahiptir. SP' li çocuğun giyinme, yemek yeme, tuvalet-banyo kullanımı gibi günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığını kazanmasını; üst ekstremitenin ince motor hareketlerinin geliştirmesini amaçlar ve buna yönelik egzersizler yaptırır.<sup>72</sup>

Alçılama, feldenkrais metodu, hedef odaklı eğitim, tüm vücut vibrasyon tedavisi, SP rehabilitasyon tedavisinde kullanılan diğer tedavi seçenekleridir.<sup>70</sup>

### **Zorunlu Kullanım Tedavisi :**

Emory Üniversitesi'nden Steve Wolf ve ekibinin tıp literatürüne kazandırdığı bir tedavi şekli olan zorunlu kullanım tedavisi sağlam üst ekstremitenin kullanımının askı, eldiven, splint ya da alçı ile engellenmesi ve etkilenen ekstremitenin kullanım ve tedavi süresinin zorunlu olarak artırılması prensibine dayanır.<sup>70</sup>

### **Bimanual Tedavi:**

SP' li çocuklarda üst ekstremitte tedavisinde ana başlıktaki tedavi protokollerindedir. El ve kolun birarada tedaviye dahil edildiği yoğun tedavi programı olarak da isimlendirilir. Her ne kadar özellikle unilateral SP' li çocuklarda uygulanmaya başlasa da bilateral diplejik ve bilateral hemiplejik çocuklarda da etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>70</sup>



### **Akuatik Egzersizler:**

Su içinde uygulanan egzersizlerin tümü olarak ifade edilebilir. Akuatik terapinin mekanik ve termal etkileri olarak tanımlanan fizyolojik etkilerini kullanarak etki etmektedir. Mekanik etkileri hidrostatik ve hemodinamik etkileri olarak sayılabilir. Suyun kaldırma özelliği, hidrostatik basınç ve hemodinamik güç özellikleri mevcuttur.

Suyun kaldırma özelliği yer çekimi etkisini azaltır ve çocuğun yerde gerçekleştiremediği aktivitelerine olanak sağlar. Özellikle kasılması çok olan, kaba motor fonksiyon seviyesi ileri ve aktif hareket potansiyeli bulunan hastalarda kullanılır.<sup>70</sup>

### **Yürüme Bandı Aracılı Tedaviler**

Yürüme bandının, tedavinin önemli parçası olarak kullanıldığı tedavi şekillerinden biridir. Özellikle vücut yükünü alarak uygulanan kısmi yük aktarmalı tedavilerle kullanılabilen tipi, yer çekimsiz ortamda kullanılan tipi, robotlarla kombine kullanılan tipi ve klasik yürüme bandı olarak kullanılabilen tipi mevcuttur. Treadmill kullanımı yüksek beyin merkezlerinin hasar durumunda bile otomatik resiprokal yürüme mekanizmasını kullanır.<sup>31</sup>

### **Güçlendirme ve Germe Egzersizleri:**

SP'li çocuklarda sıklıkla spastisite, azalmış kas gücü ve kötü selektif motor kontrol bulunur. Kas gücünde azalma, spastisiteye bağlı olarak mobilite etkilenir. Önceleri Bobath yaklaşımına da dayanarak kas güçlendirme egzersizlerinin spastisiteyi artırdığına dair görüşler günümüzde terk edilmiştir. Güçlendirme eğitimlerinin kas gücünü artırabildiği, enduransı ve kardiyovasküler sağlığı geliştirebildiği, kilo kontrolünü sağlayabildiği, kişinin kendisini algılamasını ve yürüyüşü de geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca düzenli germe egzersizleri tam EHA' yı sağlamak ve kontraktürleri önlemek için önemlidir.<sup>31 70</sup>

### **Elektrik Stimülasyonu**

Elektrik stimülasyonu ağrı kontrolü, ödem azaltılması, kas güçlendirme amaçları ile kullanılabilir. SP' li çocuklarda en çok kullanılan elektrik

stimülasyonu metodları; nöromüsküler elektrik stimülasyonu (NMES), fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) ve eşik değer elektrik stimülasyonudur.(EES) <sup>31</sup>

### **Asistif teknolojiler, asistif teknolojiler aracılı oturma ve pozisyonlama:**

SP' li çocukların bağımsızlığını arttırmak amacıyla kullanılan teçhizat (vücut ağırlığının alındığı taşıma sistemleri, ayakta durma sistemleri, sanal gerçeklik sistemleri) ve kolay basılabilir anahtar veya oyun kolu gibi araçlar yardımıyla oluşturulan kolaylaştırılmış bilgisayar sistemleri aracılığı ile mobilizasyon, eğitim ve rehabilitasyon sistemleri bu grup içinde sayılabilir. <sup>70</sup>

### **Bulbar Fonksiyon ve Konuşma Terapisi**

Disfaji rehabilitasyonu SP' de salya akıtma ve yutma problemlerinde oldukça etkin kullanılan tedavi yöntemleridir. Amacı çocuğun çeşitli katılıktaki gıdaları güvenli bir şekilde yutmasını sağlamak ve yutma problemlerine bağlı olarak ortaya çıkan aspirasyon pnömonisi sıklığını azaltmak, büyüme gelişme ve beslenme problemlerini çözmektir. <sup>70</sup>

Her 4 SP' li çocuktan 1' i konuşamayabilir. SP' li çocuklarda iletişim problemleri mental, entelektüel, duyuşal bozukluklardan kaynaklanabilir. Bu çocuklar sıklıkla konuşma terapisine refere edilirler. Alternatif ve destekleyici iletişim, verbal konuşma yokluğunda kompensasyon amacıyla kullanılabilir. <sup>31</sup>

### **Uzay Terapisi (Adeli Suit) :**

İlk olarak Rus kozmonotlar için geliştirilen “adeli suit” olarak tanımlanan kıyafet ile birlikte özel aparatlar ve kaldıraç sistemleri ile uygulanan bir tedavi şeklidir. Uzaya giden astronot ve kozmonotlarda bir kaç dakikada daha ileri düzeyde santral sinir sistemi ve motor kontrol problemleri yaşanması üzerine Rus'lar tarafından geliştirilen deri, kas ve hatta kemikler üzerine derin kompressif basınç uygulayan bir giysidir. Professor Inessa Kozlovskaya ve Professor Xenia Semenova tarafından Rus Pediatrik Rehabilitasyon Enstitüsü desteği ile pediatrik rehabilitasyonda kullanılmak üzere tekrar geliştirilen uzay giysisi 1994' te rehabilitasyonda kullanılmaya başlandı. <sup>70</sup>

## **Hippoterapi**

At yardımlı rehabilitasyon uygulamaları atın tekrarlayıcı ritmik hareketlerini temel alan yardımcı tedavi modelidir. Hippoterapide at eğitmeni eşliğinde rehabilitasyon ekibi tarafından tedavi yapılır.<sup>47</sup>

## **Fitness Eğitimi**

SP' de bilinen en önemli engel izole aktif hareketi ortaya koymada yaşanan güçlüklerdir. SP' li çocuklar yeti kaybı olmayan çocuklara göre daha düşük enduranslıdır. Bu çocukların yürüme sırasında enerji tüketimleri 2-3 kat daha fazladır. Fitness eğitimi adapte fiziksel program veya ayrı ayrı alt başlıkları ile güçlendirme, esneklik egzersizleri ve aerobik egzersizler hakkında literatürde oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bu durum son yıllarda tersine dönmeye başlamış ve konuyla ilgili çalışma artmaya başlamıştır.<sup>31 70</sup>

## **Akupunktur:**

Yüzyıllardır uygulanan bir tedavi yöntemi olarak akupunkturun çocuklarda kullanımındaki zorluklar nedeniyle tedavi olarak kullanımı vaka serileri şeklinde olmakla birlikte son yıllarda SP'de etkili ve güvenli olduğuna dair sistematik derlemeler yayınlanmıştır. Özellikle motor iyileşme, motor güçlenme, spastisitede azalma ve ağrıda etkili bulunmuştur.<sup>70</sup>

## **Serebral Palside Ortez Kullanımı**

SP' de en çok kullanılan ortezler alt ekstremite ortezleri olup tablo 10' da verilmiştir.

**Tablo 10: SP' de en çok kullanılan ortezler**

Ortezler	Fizik Muayene			
	Kalça	Diz	Ayak bileği	Ayak
UCBL	Normal	Normal	Normal	Hafif düzeltilebilir
Supramalleoler Ortez	Normal	Normal	Normal	Hafif düzeltilebilir
PLSO	Normal	Normal	5° Dorsifleksiyon	Hafif düzeltilebilir
Eklemlerli AFO	Normal	Normal	5° Dorsifleksiyon	Hafif düzeltilebilir
Solid AFO	Normal	Normal	Ayak bileği nötralde	Orta kısmen düzeltilebilir

UCBL: University of California Biomechanics Laboratory

PLSO: Plastik Leaf Spring Ortez

AFO: Ankle-Foot Ortez

Mobilizasyonu kolaylaştırma ve ayakta durmayı sağlamak için tekerlekli sandalye ve ayakta durma sistemleri yararlı olabilirler. Ambule çocuklarda denge ve emniyeti sağlamak, enduransı arttırmak ve yük dağılımını düzenlemek için baston, koltuk değneği ve yürüteç gibi yardımcı cihazlardan faydalanabilir.<sup>47</sup>

### **Serebral Palside Spastisite Tedavisi**

#### 1. Nonfarmakolojik tedavi

- Postür ve pozisyonlama
- Ortezleme
- Egzersiz (germe, kuvvetlendirme)
- Biofeedback
- Fizik tedavi modaliteleri (kriyoterapi, sıcak tedavisi, ultrason, vibrasyon, elektrik stimülasyonu)<sup>73</sup>

#### 2) Farmakolojik tedavi

- Benzodiazepinler,
- GABA agonistleri,
- Alfa 2 adrenerjik agonistler,
- Dantrolen sodyum ve
- Botulinium toksini kullanılmaktadır<sup>74</sup>

## **Cerrahi Tedavi**

### **Nöroşürjikal Yaklaşımlar:**

Selektif dorsal rizotomi (SDR); spastisite tedavisinde kullanılan nöroşürjikal bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemle posterior kökler yolu ile spinal korda girip anterior kökler üzerinde eksitatör etkisi olan uyarılara engel olarak spastisiteyi azaltmak amaçlanır, spinal kord düzeyinde spinal refleks arka müdahale edilir. Plastisitenin de yoğun olduğu dönemde düşünülürse SDR için ideal yaş 4-10 ' dur. Spastik diplejik çocuklar en uygun adaylardır.

### **Ortopedik Yaklaşımlar:**

Ortopedik cerrahinin amaçları, deformitelerin önlenmesi var olan deformitelerin düzeltilmesi, kas iskelet sistemi fonksiyonunun korunması ve artırılması, görünümün düzeltilmesidir. Yürüeyebilen çocuklarda cerrahinin hedefi yürümenin iyileştirilmesi, yürüme potansiyeli olmayan çocuklarda ise oturmanın sağlanması, hijyenin yapılabilmesi ve ağrının önlenmesidir.<sup>75</sup>

Sıklıkla karşılaşılan güncel sorun cerrahi tedavinin zamanlaması ve sıralamasıdır. Genel yaklaşım; ortopedik cerrahi tedavilerin santral sinir sisteminin maturasyonuna göre başlatılmasıdır. Kabul edilen bu dönem yaklaşık 4-6 yaşlar olup cerrahi için belirleyici olan çocuğun ambulasyon potansiyeli ve hangi deformitenin geliştiğidir. Ancak genel kural, yumuşak doku cerrahilerinin 4-7 yaşları arasında, üst ekstremiteler ve el cerrahisinin 6-12 yaşları arasında yapılmasıdır. Rotasyonel deformiteler gelişmediği sürece kemiğe yönelik girişimlerin 8 yaşından sonra yapılması önerilmektedir. Ancak erken dönemde cerrahi tedavinin kaçınılmaz olduğu progresif kalça instabilitesi ile fonksiyonu

engelleyen deformite ve kontraktürler bu kuralın dışındadır. <sup>47</sup> Tablo 11' de SP' de uygulanan cerrahi girişimler gösterilmiştir.

**Tablo 11: SP' de uygulanan cerrahi girişimler**

SP'de uygulanan cerrahi girişimler
<b>Kas ve Tendon</b>
a. Uzatma
b. Gevşetme
c. Transfer
<b>Kemik ve Eklem</b>
a. Periferik eklemlerin artrodezi
• Tripl artrodez
• Subtalar artrodez
• El bileği füzyonu
b. Osteotomiler
• Femurun intertorakanterik, varus derotasyon osteotomileri
• Pelvise yönelik Chiari osteotomileri
• Tibia, fibula derotasyon osteotomileri
c. Omurganın posterior füzyon ve enstrümantasyonu
<b>Sinir</b>
Anterior obturator veya total obturator nörektomi

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerininin SP gelişme riski ve/veya SP fenotipi ve klinik şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız kesitsel, prospektif ve vaka kontrol olarak planlandı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine Aralık 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği tarafından SP tanısı konulan 176 olgu ile Aralık 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk polikliniğine başvuran yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 178 sağlıklı çocuk araştırmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu' na uygun olarak planlandı. Ayrıca, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (28/04/2016 tarih ve 2016/138 sayı) onay alınarak, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (2017-1-TP3-1996 kodlu proje) desteklenmiştir. Çalışmaya katılan bütün çocukların velisi araştırma hakkında bilgilendirilerek, yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

### Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hastalar için;

1. Çocuk nöroloğu tarafından SP tanısı konmuş olmak
2. 18 yaşından küçük olmak
3. Çalışmaya katılmak için onam vermek

Kontrol grubu için,

1. 18 yaş altı sağlıklı çocuk olmak
2. Çalışmaya katılmak için onam vermek

### Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Kontrol grubu için;

1. Nörolojik hastalık öyküsü olması ( hidrosefali, ataksi, nöropati, miyopati, mental retardasyon, motor gelişim geriliği, epilepsi vb...)
2. Metabolik/endokrin hastalık öyküsü olması (juvenil diabetes mellitus, büyüme geriliği, hipermobile sendromu vb...)
3. Hematolojik hastalık öyküsü olması (kanama bozuklukları, pıhtılaşma bozuklukları vb...)
4. Malignite öyküsü olması (kemik tümörleri, solid organ tümörleri, hemotolojik maligniteler vb...)

### **Anamnez ve Fizik Muayene**

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, kullandığı ilaçlar, operasyon öyküsü yönünden sorgulandı. Hastaların prenatal, natal, postnatal risk faktörleri, ailelerinde epilepsi, zihinsel gerilik, görme ve işitme bozukluğu, anne baba arasında akrabalık olup olmaması, konuşma bozukluğu, çiğneme yutma güçlüğü, salya akıtma, mental retardasyon, epilepsi, büyüme ve gelişme geriliği, uyku problemleri, diş ve diş eti problemleri gibi eşlik eden problemlerin varlığı sorgulandı.

Hastaların muayenesinde kaba motor seviyeleri, kas tonusu değerlendirmeleri, tutulum tipi, etkilenen ekstremiteler sayısı, eşlik eden iskelet deformiteleri ve serebral MRG kaydedildi.

Her iki örneklem grubundan genetik analiz için 5 ml kan örnekleri EDTA'lı tüplerin içine alındı

### **Genetik Analiz**

**COL4A1(rs1961495) ve COL4A2 (rs9521733) polimorfizmlerinin Real Time PCR ile Moleküler Genetik Analizi**



### **DNA İzolasyonu**

Hasta ve kontrol bireylerine ait EDTA' lı tüplere alınmış periferik kandan High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Kat No: 11796828001) kullanılarak DNA'lar elde edildi.

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

İnsan genomik DNA'sından elde edilen spesifik primerlerle hedef gen bölgesinden uygun baz çifti uzunluğunda gen fragmanı amplifiye edildi.

### **PCR Koşulları**

COL4A1 ve COL4A2 genlerinin mutasyon analizi için kullanılan materyallerin konsantrasyon ve miktarları aşağıdaki gibidir.

#### **Reaksiyon karışımının hazırlanması;**

H <sub>2</sub> O	2 µL
Probe master	5 µL
Primer-probe	0.5 µL
Toplam karışım hacmi	7.5 µL
c-DNA	2.5 µL

Multiwell plate içerisine her bir örnek için 7.5 µL karışım ve karışımın üzerine 2.5 µL c- DNA eklenmiştir, cihaza yükleme yapılmıştır. Örnekleri cihaza yükleme aşamasında çalışmaya özgü protokol oluşturulmuştur.

## COL4A1 ve COL4A2 polimorfizm analizi için PCR koşulları

Tablo 12: COL4A1 ve COL4A2 polimorfizm analizi için PCR koşulları

PCR aşamaları		Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı (°C/sn)	Floresan okuma
Denatürasyon		95	600	4.4	Yok
Amplifikasyon (45 Döngü)	Denatürasyon	95	10	4.4	Yok
	Yapışma	60	10	2.2	Tek
	Uzama	72	15	20	Yok
Melting Curve	Dinlenme 1	95	30	4.4	Yok
	Dinlenme 2	40	120	0.1	Yok
	Okuma	75	0	0.14	Sürekli
Soğuma		40	30	2.2	Yok

### Genotip Belirlenmesi (Melting Curve Analizi)

Genotip belirlemede hibridizasyon problemleri kullanılır ve problemlerin erime ısıları farkından faydalanılarak yapılır. Problemlerden birisi (belirleme prob) mutasyonlu yöreye bağlanır. Diğer prob ise belirleme probdan en fazla iki baz uzaklıkta aynı dizinin devamına bağlanır. Mutasyonlu ve doğal tip dizi arasındaki baz farkı bağlanan problemlerin artan ısı ile birlikte farklı zamanlarda ayrılmalarına neden olur. Melting Curve analizi bu farktan faydalanarak doğal ve mutant tipleri birbirinden ayırır.

Ayrılma işleminde yani Melting Curve analizinde ısı belirli bir alt seviyeden (genellikle 40 °C) belirli bir üst seviyeye (genellikle 75-85 °C) kadar saniyede yaklaşık 0.1 °C artar. Problemler bağlı oldukları diziden ayrıldıklarında iki prob arasındaki FRET kesilir ve sinyal üretimi olmaz.

Çalışmada genotipik görüntülemesi yapılan COL4A1 (rs952173) ve COL4A1 (rs1961495) mutasyonlarının Melting Curve analiz değerlendirmeleri, COL4A1 varyantı için erime ısıları CC genotipi için erime ısı (T<sub>M</sub>) 55.64 °C, TT genotipi için erime ısı (T<sub>M</sub>) 61.00 °C ve her iki genotip için ise Heterozigot olarak değerlendirilmiştir. COL4A2 varyantı için erime ısıları TT genotipi için erime ısı (T<sub>M</sub>) 56.47 °C, CC genotipi için erime ısı (T<sub>M</sub>) 63.92 °C ve her iki genotip için ise Heterozigot olarak değerlendirilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın gücü; kaynak çalışmada COL4A1(rs1961495) T allelinin kontrol grubunda görülme oranı % 44.8 ve odds oranı 1.387 olarak verilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda % 80 güç ve % 5 tip I hata ile hasta grubunda 173 birey, kontrol grubunda 173 birey, toplamda 346 birey ile çalışılması planlanmıştır. Çalışmaya her grup için 200'er çocuk alınmış, yaş ve cinsiyet bakımından propensity skor yöntemi ile eşleştirilmiştir ve hasta grubu için 176, kontrol grubu için 178 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk Testi ile yapılmıştır. Buna göre bağımsız iki grup (hasta&kontrol) ortalamasının karşılaştırmasında Student's t Test kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma (SS) ile ifade edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına göre kategorik değişkenlerin ilişki, dağılım analizlerinde Ki-Kare, COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerin kategorik değişkenlerle ilişkisinin tespiti için ise Cochran Armitage Trend testi kullanılmıştır. Anlamlı ilişki çıkan bulgularda, her bir genotipe göre iki oran karşılaştırması uygulanmıştır. COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmleri için hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı Hardy-Weinberg dengesi incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde ile ifade edilerek, bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alınmıştır. İstatistiksel analizler Statistica 13.3 programı ile yapılmıştır.

## BULGULAR

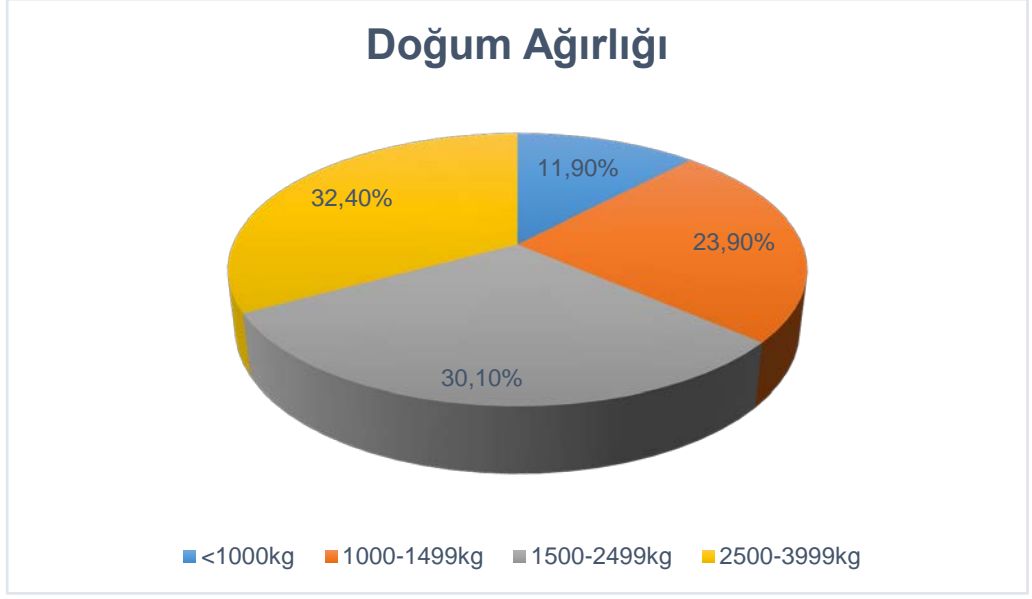
Çalışmaya katılan 176 SP' li hasta ve 178 kontrolün yaşları (sırasıyla 71.8±37.9 ay ve 69.3±55.2 ay p=0.62) ve cinsiyet dağılımları (sırasıyla 75 kız 101 erkek; 88 kız, 90 erkek p=0.2) benzer iken, hastaların doğum ağırlıkları, gestasyonel yaşları ve doğumda anne yaşları daha küçüktü (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p=0.02; Tablo 13). Akraba evliliği açısından gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,16).

**Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri**

	Hasta Ortalama±SS	Kontrol Ortalama±SS	P
Yaş (ay)	71.8±37.9	69.3±55.2	0.62
Cinsiyet (n/%)			
Erkek	101/57.4	90/50.6	0.2
Kız	75/42.6	88/49.4	
Gestasyonel Yaş (n/%) (Hafta/%)			
<28 Hafta	20/11.4	0/0.0	<b>&lt;0.001</b>
28-31 Hafta	62/35.2	0/0.0	
31-37 Hafta	47/26.7	14/7.9	
>37 Hafta	47/26.7	164/92.1	
Doğum Ağırlığı (gr)	2080.81±952.19	3049,78±470,25	
Doğumda Anne Yaşı (yıl)	26.97±4.67	27.08±4.32	0.02
Akraba Evliliği Oranı (n/%)	38/21,6	28/15,7	0.16

SS: Standat Sapma

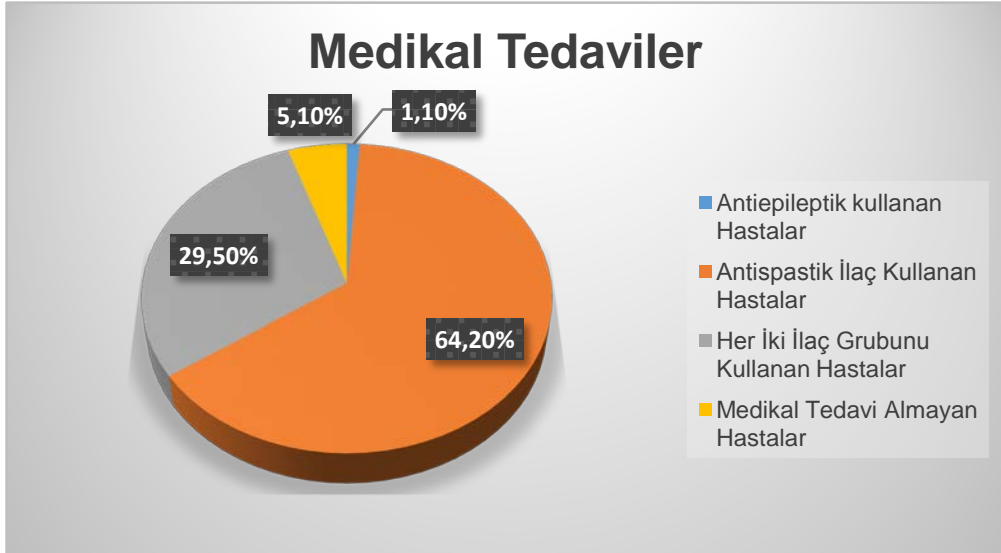
Hasta grubunun doğum ağırlıklarının dağılımı Şekil 5 'de verilmiştir.



**Şekil 5: Hasta grubu doğum ağırlıkları dağılımları**

Hasta grubunda değerlendirilen 123 hasta (% 69.9) prenatal risk faktörlerine, 139 hasta (% 79.0) natal risk faktörlerine, 110 hasta (% 62.5) postnatal risk faktörlerine sahip iken, 64 (% 36.4) hasta çoklu risk faktörüne sahipti.

Hasta grubunun kullandığı medikal tedavi dağılımı şekil 6' da verilmiştir.

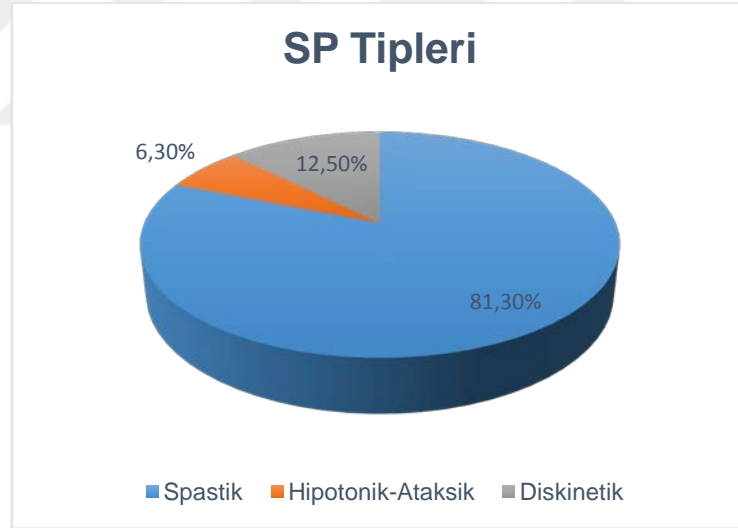


**Şekil 6 : Hasta grubu medikal tedavi kullanım dağılımı**

SP' li hastaların aile öyküsü değerlendirildiğinde 11' inde (% 6.3) epilepsi öyküsü, 9' unda (% 5.1) mental retardasyon öyküsü, 2' sinde (% 1.8) görme bozukluğu, 3' ünde (% 1.7) işitme bozukluğu vardı. Otuz sekiz SP' li hastanın ebeveynleri arasında akrabalık vardı.

SP' ye eşlik eden durumlar değerlendirildiğinde; 57 (% 32.4) hastada konuşma bozukluğu, 37 (% 21) hastada çiğneme yutma güçlüğü, 53 (% 30.1) hastada salya akıtma problemi, 53 (% 30.1) hastada mental redartasyon, 27 (% 15.3) hastada görme bozukluğu, 9 (% 5.1) hastada işitme bozukluğu, 37 (% 21.1) hastada epilepsi, 62 (% 35.2) hastada şaşılık, 21 (% 11.9) hastada büyüme gelişme geriliği, 11(% 6.3) hastada uyku problemi ve 15 (% 8.5) hastada diş ve diş eti problemleri eşlik ediyordu.

Hastalar SP klinik tipleri açısından değerlendirilmesi Şekil 7' de gösterilmiştir.



### Şekil 7: SP klinik tip dağılımları

Hastaların 24' ünde (% 13.6) hemiplejik , 64' ünde (% 36.4) diplejik 88'inde (% 50) tetraplejik tutulum paternleri görüldü.

Hastaların fonksiyonel durumları KMFSS' ye göre değerlendirildi. On altı (% 9.1) hasta KMFSS evre 1, 36 (% 20.5) hasta KMFSS evre 2, 58 (% 33) hasta KMFSS evre 3, 52 (% 29.5) hasta KMFSS evre 4, 14 (% 8) hasta KMFSS evre 5 düzeyindeydi.

MRG bulguları incelendiğinde ; % 17.6' ında normal, % 82.4' ünde en az bir bozukluk raporlanmıştı. MRG raporlarındaki lezyonlar incelendiğinde 127 (% 72) hastada beyaz cevherde bozukluk, 5 (% 2.8) hastada gri cevherde bozukluk, 51 (% 29) hastada vasküler ve ventriküler bozukluklar, 67 (% 38.1) hastada korpus kallozum agenezisi, porensafali, kistik değişiklikler gibi bulgular vardı.

COL4A1 ve COL4A2 genotip dağılımları kontrol ve hasta gruplarında Hardy Weinberg dengesindeydi (sırasıyla,  $p=0.23$ ,  $p=0.61$ ;  $p=0.89$ ,  $p=0.36$ ). COL4A1 ve COL4A2 genotip dağılımları gruplar arasında farklı değildi (sırasıyla  $p=0.12$ ;  $p=0.08$ ).

**Tablo 14: COL4A1 ve COL4A2 genotipleri ile gruplar arasındaki dağılımı**

Gen Poliformizmi	Genotip	Hasta grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	P
COL4A1	CC	133 (75.6)	124 (69.7)	0.12
	CT	42 (23.9)	48 (27.0)	
	TT	1 (0.6)	6 (3.3)	
COL4A2	CC	32 (18.2)	39 (21.9)	0.08
	CT	85 (48.3)	95 (53.4)	
	TT	56 (33.5)	44 (24.7)	

Gruplar arasında COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerinin allel frekansları bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

**Tablo 15: COL4A1 ve COL4A2 allellerinin gruplar arasındaki dağılımı**

Gen Poliformizmi	Allel	Hasta grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	P
COL4A1	C	308 (87.5)	296 (83.1)	0.1
	T	44 (12.5)	60 (16.9)	
COL4A2	C	149 (42.3)	178 (49.0)	0.06
	T	203 (57.7)	183 (51.0)	

Bu iki gen polimorfizminin genotiplerinin birlikteliğinin dağılımı gruplar arasında incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 16)

**Tablo 16: COL4A1 ve COL4A2 genotiplerinin bir arada bulunmasının gruplar arasındaki dağılımı**

Genotip	Hasta grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	P
CCCC	24(% 13.6)	27(% 15.2)	0.44
CCCT	65(% 36.9)	66(% 37.1)	
CCTT	44(% 25)	31(% 17.4)	
CTCC	8(% 4.5)	12(% 6.7)	
CTCT	19(% 10.8)	24(% 13.5)	
CTTT	15(% 8.5)	12(% 6.7)	
TTCC	0(% 0)	0(% 0)	
TTCT	1(% 0.6)	5(% 2.8)	
TTTT	0(% 0)	1(% 0.6)	

Hastalarda SP' nin fenotipi ve şiddeti ile genotip dağılımı ve allel sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.Bunu değerlendirmek için gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, SP tipi, tutulan ekstremitte sayısı, MRG bulguları, medikal tedavi, risk faktörleri, KMFSS, pozitif aile öyküsü, SP' ye eşlik eden problemler (konuşma bozukluğu, çiğneme yutma güçlüğü, salya akıtma, mental retardasyon, görme bozukluğu, işitme bozukluğu, epilepsi, büyüme gelişme geriliği, uyku problemi, diş dişeti problemleri gibi) kullanıldı.

Hastalığın fenotipi ve şiddetinin değerlendirildiği tüm parametreler ile her iki gen polimorfizmi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sadece, büyüme gelişme geriliği ile COL4A2 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p=0.03$ ). Büyüme gelişme geriliği olan SP' li çocuklarda TT genotip dağılımı ve T allel sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.02$  ve  $P=0.01$ ).



**Tablo 17: Büyüme gelişme geriliği ile COL4A1 ve COL4A2 polimorfizmlerinin ilişkisi**

	Genotip	BGG olanlar (n/%)	BGG olmayanlar (n/%)	P1	P2
COL4A1	CC	14(%66.7)	119(%76.8)	0.52	-
	CT	7(%33.3)	35(%22.6)		-
	TT	0(%0)	1(%0.6)		-
COL4A2	CC	1(%4.8)	31(%20.0)	<b>0.03</b>	0.09
	CT	8(%38.1)	77(%49.7)		0.32
	TT	12(%57.1)	47(%30.3)		<b>0.02</b>

**Tablo 18: COL4A1 ve COL4A2 allellerinin büyüme gelişme geriliği (BGG) olan ve olmayan SP' li hastalara arasındaki dağılımı**

	Allel	BGG olanlar (n/%)	BGG olmayanlar (n/%)	P1
COL4A1	C	35 (%83.3)	273 (%88.1)	0.38
	T	7 (16.7)	37 (%11.9)	
COL4A2	C	10 (%23.8)	139 (%44.8)	<b>0.01</b>
	T	32 (%76.2)	171 (% 55.2)	

**Tablo 19: COL4A1 ve COL4A2 genotiplerinin diğer parametlerle ilişkileri**

	COL4A1 P	COL4A2 P
Gestasyonel Yaş	0.48	0.22
Doğum ağırlığı	0.84	0.66
SP tipi	0.11	0.59
Tutulmuş Ekstremiteler Sayısı	0.83	0.32
<b>MRG bulgusu</b>		
Beyaz Cevher Lezyonu	0.72	0.09
Gri Cevher Lezyonu	0.95	0.80
Vasküler/Ventriküler Bozukluklar	0.63	0.71
Gelişim Bozukluğu	0.57	0.49
Medikal Tedavi	0.78	0.64
KMFSS	0.54	0.68
<b>Risk Faktörleri</b>		
Prenatal	0.69	0.21
Natal	0.87	0.35
Postnatal	0.70	0.42
<b>Eşlik Eden</b>		
Konuşma Bozukluğu	0.34	0.81
Çiğneme Yutma Güçlüğü	0.63	0.98
Salya Akıtma	0.20	0.19
Mental Retardasyon	0.55	0.96
Görme Bozukluğu	0.69	0.89
İşitme Bozukluğu	0.94	0.28
Şaşılık	0.35	0.34
Epilepsi	0.71	0.99
Uyku Problemleri	0.91	0.73
Diş Dişeti Problemleri	0.85	0.44

## TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız SP tanılı hastaların % 57' si erkek, % 43'ü kız olup, erkek/kız oranını 1.32 olarak bulduk. Ülkemizde yapılan araştırmalardan, Gürbüz ve ark. tarafından yapılan çalışmada vakaların % 58' i erkek, % 42' si kız ve erkek/kız oranı 1.40, Erkin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vakaların % 59' u erkek, % 41' i kız ve erkek/kız oranı 1.45, Fidan ve ark.' nın yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı 1.54 olarak tespit edilmiştir. Farklı olarak Doğan ve ark.' nın çalışmalarında SP hastalarının % 48 erkek % 52' si kız olarak raporlanmıştır.<sup>23 76 77 78</sup>

SP' ye neden olan beyin hasarı prenatal, perinatal veya postnatal dönemde gerçekleşebilir. İncelemelerin çoğunluğunda SP' li olgularda en sık perinatal döneme ait risk faktörleri saptanmıştır. Meberg ve arkadaşları postnatal dönemi dışarda bıraktıkları incelemelerinde olguların % 22' sinde prenatal, % 47 'sinde perinatal/neonatal neden saptadıklarını, % 31 olguda nedeni tespit edemediklerini bildirmişlerdir. Perinatal dönemde ise en sık prematür doğum sorumlu tutulmaktadır. Prematür infantlarda SP' nin sık gelişmesinde iki neden sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan birincisi; prematür infantlarda beyindeki kan damarlarının fragil olması, ikincisi; beyinde lateral ventrikülün hemen yanındaki alanın gebeliğin 26 ile 32. haftaları arasında travmaya çok hassas olmasıdır.<sup>79</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların en sık perinatal döneme ait risk faktörü pozitif (n=123, % 69.9). Ayrıca, çalışmamızda SP ve kontrol grupları arasında gestasyonel yaş bakımından anlamlı farklılık vardı. SP grubunun ortalama gestasyonel yaşı (2080.81 gr.) kontrollerden (3049.8gr.) daha düşüktü (p <0,001) ve SP' li hastalarımızın % 73.3 'ünde prematür öyküsü vardı. Bu oranı Köseoğlu ve arkadaşları % 43 olarak raporlamışlardır.<sup>80</sup>

Akraba evliliğinin SP prevalansını artırdığı yönünde bulgular mevcuttur. Sinha ve arkadaşları akraba evliliklerinin SP' deki rolünü araştıran çalışmalarında, Asyalı nüfustaki SP prevalansının Asyalı olmayan nüfusa göre anlamlı olarak yüksek olduğunu (sırasıyla 1000 hastada 5.48-6.42 ve 3.18) ve

akraba evliliklerinin yoğun olduğu toplumlarda SP' nin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Türkiye' de de bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olup; SP' li çocuklarda akraba evliliği oranı % 21, % 23.8, % 24, % 24.1, % 25, % 30.3, % 23 olarak bildirilmiştir.<sup>23 77 80 81 82 83 84</sup> Diğer taraftan bu konuya dikkat çeken Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada prenatal döneme ait en sık izlenen risk faktörü % 24.5 oranında akraba evliliği olarak bildirilmiştir.<sup>80</sup> Çalışmamızda SP hastalarının % 21.6' sının ebeveynlerinde akraba evliliği vardı ve bizim bulgumuz bu çalışmayla uyumluydu. Ancak, bizim çalışmamızda akraba evliliği oranları açısından SP ve kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonucun ülkemiz açısından tek olumlu yanı, SP' de önemli bir prenatal risk faktör olan akraba evliliğinin eğitimle azaltılabilecek olmasıdır.

Ayrıca, literatüre bakıldığında SP' li çocukların % 21' inde herhangi bir risk faktörü saptanmazken % 62.5' inde birden fazla risk faktörü bulunmuştur.<sup>31</sup> Bizim çalışmamızda ise % 36 hasta prenatal, natal, posnatal risk faktörlerinden birden fazlasına sahipti.

Doğum ağırlığı azaldıkça SP gelişim riski artmaktadır.<sup>85</sup> Norveç, İskoçya ve İzlanda'da yapılan çalışmalarda, hastaların % 47-56' sında doğum ağırlığının <2500gr olduğu gözlenmiştir.<sup>86</sup> Çalışmamızda bu oran % 38 olarak bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda SP' li hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımları kategorik olarak aşırı düşük doğum ağırlığı % 11.9 (<1000gr), çok düşük doğum ağırlığı % 23.9 (1000-1499gr), düşük doğum ağırlığı % 30.1 (1500-2499gr), normal doğum ağırlığı % 32.4 (2500-3999gr) tespit edilmiştir. Benzer şekilde, ülkemizde yapılan bir çalışmada Köseoğlu ve arkadaşları, en sık tespit edilen risk faktörlerini prematürite (% 43) ve düşük doğum ağırlığı (% 35) olarak bildirmişlerdir.<sup>80</sup>

SP' li hastalarda en sık görülen ek problemler, konuşma bozukluğu, mental retardasyon ve görme bozukluğudur. Motor gelişimdeki gerilik dil ve konuşmayı etkileyebilmektedir. Yüz kaslarına özellikle ağız çevresi kaslardaki gelişim ve koordinasyonun bozulması emme, yutma ve artikülasyon

hareketlerini etkileyerek konuşmayı engellemekte, beslenme sorunlarına, salya problemlerine neden olmaktadır.<sup>87</sup> Yapılan bir derlemede görme problemleri % 62-71, konuşma bozukluğu % 42-81 ve mental retardasyon % 23-44 olarak belirtilmiştir.<sup>21</sup> Erman ve arkadaşlarının çalışmasında konuşma bozukluğu % 55.4, mental retardasyon % 50.4, görme bozukluğu % 35.6, epilepsi % 27.7, yutma bozukluğu % 17.3 ve işitme bozukluğu % 5.9 olarak saptanmıştır. Çağlayan Türk ve arkadaşları ise SP'lerin % 57'inde konuşma bozukluğu, % 51'inde mental bozukluk, % 36'sında göz problemleri, % 9'unda işitme bozukluğu, % 44'ünde epilepsi, % 35'inde yutma bozukluğu saptamıştır.<sup>84</sup> Bizim hasta serimizde 57 (% 32.4) hastada konuşma bozukluğu, 37 (% 21) hastada çiğneme yutma güçlüğü, 53 (% 30.1) hastada salya akıtma problemi, 53 (% 30.1) hastada mental retardasyon, 27 (% 15.3) hastada görme bozukluğu, 9 (% 5.1) hastada işitme bozukluğu, 37 (% 21.1) hastada epilepsi, 62 (% 35.2) hastada şaşılık, 21 (% 11.9) hastada büyüme gelişme geriliği, 11 (% 6.3) hastada uyku problemi ve 15 (% 8.5) hastada diş ve diş eti problemleri eşlik ediyordu.

SP formları arasında spastik tip en sık gözlenen form olarak gösterilmektedir. "National Collaborative Perinatal Project" spastik SP oranını, % 32 diplejik, % 29 hemiplejik, % 24 kuadriplejik olmak üzere % 85 olarak bildirmiştir.<sup>25</sup> Özmen ve arkadaşlarının 1873 vakayla yaptıkları çalışmada SP tipleri; % 57 kuadriplejik, % 18 hemiplejik, %13 diplejik olmak üzere toplam % 88 spastik, % 12 diskinetik tip olarak belirtmiştir.<sup>88</sup> Doğan ve arkadaşları % 78.6 'sının spastik tip olduğunu, bunların da % 50' sinin spastik diplejik olduğunu gözlemişlerdir.<sup>78</sup> Çeşitli çalışmalarda spastik tip oranları % 80, % 91, % 94 olarak bulunmuştur.<sup>85 89 90</sup> Biz çalışmamızda literatürle uyumlu olarak % 81.3 spastik tip, % 12.5 diskinetik tip, % 6.3 hipotonik – ataksik tip saptadık. Spastiklerin % 13.6' sında hemiplejik, % 36,4' ünde diplejik, % 50' sinde tetraplejik tutulum mevcuttu.

Hastalarımızın fonksiyonel seviyeleri KMFSS' ye göre belirlenmiştir. Avrupa SP araştırmasına göre, KMFSS oranları seviye 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla % 32, % 29, % 8, % 15 ve % 16 olarak bildirilmiştir.<sup>91</sup> Erkin ve

arkadaşlarının 625 SP' li hastanın risk faktörleri ve klinik profillerini araştırdıkları çalışmada hastaların % 6.2' si KMFSS seviye 2, % 23.36' sı seviye 3, % 56.02' si seviye 4, % 14.42 seviye 5' te yer almaktadır.<sup>77</sup> Özel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, hastaların KMFSS seviyelerine göre dağılımına bakıldığında en fazla seviye 3 (% 29.5) ve seviye 4' te (% 29.9) yer aldıkları görülmüştür.<sup>92</sup> Hüner ve arkadaşlarının çalışmasında fonksiyonel kapasitelerinin en fazla (% 37.9) seviye 4 düzeyinde saptanmış olup, seviye 1 ve 2' de yer alan hastaların oranı % 28.7 olarak bulunmuştur.<sup>82</sup> Başka bir çalışmada; hastaların % 22.2' si seviye 1, % 16.7' si seviye 2, % 14.8' i seviye 3, % 31.5 ' i seviye 4, % 14.8' i seviye 5' idi.<sup>93</sup> Çalışmamızda % 9,1 hasta KMFSS seviye 1, % 20.5 hasta KMFSS seviye 2, % 33 hasta KMFSS seviye 3, % 29.5 hasta KMFSS seviye 4, % 8 hasta KMFSS seviye 5 düzeyindeydi. Bizim ve yurdumuzda yapılan diğer araştırmaların sonuçlarına baktığımızda Avrupa sonuçlarından oldukça farklı olduğumuzu görmekteyiz. Avrupa'da KMFSS seviye 1 ve 2' de olan SP' li hasta oranları en yüksek iken, bizde seviye 3 ve 4'de olan hasta oranları daha yüksektir. Bu sonuçlar da bize, ülkemizde rehabilitasyon alanında hedeflerin gerisinde kaldığımızı göstermektedir.

Beyin MRG, SP 'nin tanısında kullanılan önemli bir yöntemdir. Ülkemizde ve dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda SP' li çocukların % 75-93'ünde MRG' de patoloji saptanmıştır.<sup>83 94 95</sup> Korzeniewski ve arkadaşları SP' li çocukların çoğunda (% 83) anormal nöroradyolojik bulgular olduğunu ve beyaz madde hasarının en sık görülen anormallik olduğunu; kombine gri ve beyaz cevher anomalilerinin hemipleji olan çocuklarda daha sık görüldüğünü; izole beyaz cevher anormalliklerinin bilateral spastisite veya atetoz ve atakside daha yaygın olduğunu; izole gri cevher hasarının en az görülen bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, SP' nin yaklaşık % 10' unda beyin malformasyonlarının olduğunu ve SP vakalarının % 17 'sinde konvansiyonel MRG veya BT görüntüleme ile saptanabilen anormal bir durum olmadığını bildirmişlerdir.<sup>96</sup> Benini ve arkadaşları tarafından değerlendirilen 213 hastanın % 60' ında MRG görüntüleme sonuçları olup, 126 hastanın % 71' inde anormal, % 29' unda normal bulgular bildirilmiştir.<sup>97</sup> Reid ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada normal görüntüleme bulguları % 13 oranında olup, en sık patolojik MRG paterni olarak beyaz cevher hasarı % 45 oranında bildirilmiştir. Bunlar

dışında gri madde hasarı % 14, malformasyonlar % 10, fokal vasküler olaylar % 9 ve % 7 oranında çeşitli paternler raporlanmıştır.<sup>98</sup> Bizim çalışmamızda MRG bulguları incelendiğinde literatürle uyumlu olarak % 82 oranında MRG' da patoloji tespit edilmiştir. Ayrıca, MRG bulgularını sınıfladığımızda, % 72 hastada beyaz cevher hasarı % 2.8 hastada gri cevher hasarı, % 29 hastada vasküler ve ventriküler bozukluklar, % 38.1 korpus kallozum agenezisi, poresafali, kistik değişiklikler saptanmıştır. Literatüre benzer olarak, MRG' da en fazla patolojik bulgu olarak beyaz cevher hasarını tespit ettik. Reid ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak hastalarımızda daha az oranda gri madde hasarı, daha yüksek oranda vasküler ve beyaz cevher hasarı mevcuttu.

Çalışmamızda, COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerinin SP' nin gelişimi ve/veya SP' nin fenotipi ve şiddeti ile ilişkisini araştırdık. COL4A1 rs1961495 gen polimorfizmine ait genotip dağılımlarını SP' li hastalarda % 75.6 CC, % 23.9 CT, ve % 0.6 TT genotipi olarak, kontrol grubunda ise % 69.7 CC, % 27 CT ve %3.3 TT genotipi olarak tespit ettik. Hastalarda CC genotipini kontrollerden daha yüksek oranda, kontrollerde CT ve TT genotiplerini hastalardan daha yüksek oranda izlemekle birlikte, genotip dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.12$ ). COL4A1 gen polimorfizmi için C allel sıklığı hasta grubunda % 87.5, kontrol grubunda % 83.1, T allel sıklığı hasta grubunda % 12.5, kontrol grubunda % 16.9 olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p=0.10$ ).

COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmine ait genotip dağılımlarını SP' li hastalarda % 18.2 CC, % 48.3 CT ve % 33.5 TT genotipi olarak, kontrol grubunda ise % 21.9 CC, % 53.4 CT ve % 24.7 TT genotipi olarak tespit ettik. Hastalarda TT genotipi kontrollerden daha yüksek oranda, kontrollerde CT ve CC genotipleri hastalardan daha yüksek oranda izlenmekle birlikte, genotip dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit etmedik ( $p=0.08$ ). COL4A2 gen polimorfizmi için hasta grubunda T allel sıklığı % 57.7, kontrol grubunda % 51, C allel sıklığı hasta grubunda % 42.3, kontrol grubunda % 49 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ( $p=0.06$ ).

SP' nin fenotipik özellikleri ve şiddeti ile COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, her 2 gen polimorfizminin genotip dağılımları ile SP' li hastaların cinsiyeti, risk faktörleri, gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, SP tipi, tutulan ekstremitte sayısı, MRG bulguları, aldıkları medikal tedaviler, KMFSS' si, aile nörolojik hastalık öyküsü, eşlik eden problemler açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit etmedik ( $p>0.05$ ). Sadece, SP' ye eşlik eden problemlerden büyüme gelişme geriliği ile COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.03$ ). Büyüme gelişme geriliği olan SP' li hastalarda, büyüme gelişme geriliği olmayan SP' li hastalara göre TT genotipi ve T allel sıklığını istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda saptadık (sırasıyla,  $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ).

Kollajen gen polimorfizmlerinin pek çok hastalıkla ilişkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, çalışmamız haricinde SP ile ilişkisini inceleyen tek çalışma Bi ve arkadaşları tarafından Çin popülasyonunda yapılmıştır. Bi ve arkadaşları 351 SP ve 220 sağlıklı kontrolün dahil olduğu çalışmalarında sadece COL4A1 genine ait 6 SNP ile SP arasındaki ilişkiyi incelediler.

Bu çalışmada rs1961495, rs1411040 polimorfizmleri ile SP gelişim riski açısından aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. rs1961495 polimorfizmi için C alleli sıklığını SP grubunda % 63, kontrol grubunda % 55, T allel sıklığını SP grubunda % 37, kontrol grubunda % 45 olarak bulmuşlardır ( $p=0.008$ ). Genotip dağılımları ise, SP grubunda CC genotipi % 40, CT genotipi %46, TT genotipi % 14, kontrol grubunda CC genotipi % 29, CT genotipi % 51, TT genotipi % 19 olarak bildirilmiştir. ( $p=0.02$ ).<sup>3</sup>

Bizim çalışmamıza benzer olarak bu çalışmada, hastalarda CC genotipi ve C allel sıklığı, kontrollerde ise CT ve TT genotipleri ile T allel sıklığı daha yüksek oranda tespit edilmiş olup, bizim çalışmamızdan farklı olarak bu oranlar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Bi ve arkadaşları rs1411040 polimorfizmi için A allel sıklığını SP grubunda % 93, kontrol grubunda % 89, G allel sıklığını SP grubunda % 7, kontrol grubunda % 11 olarak bulmuşlardır ( $p=0.008$ ). Genotip dağılımları ise, SP grubunda AA genotipi % 86.9, AG genotipi % 12.8, GG genotipi % 0.3; kontrol grubunda AA genotipi % 80, AG genotipi % 18, GG genotipi % 2 olarak



bildirilmiştir (p=0.02). COL4A1 rs1411040 gen poliformizmi için SP' li hastalarda A allel sıklığı ve AA genotip dağılımı, kontrollerde ise G allel sıklığı ile AG ve GG genotip dağılımları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>3</sup>

Bi ve arkadaşlarının çalışmasında, COL4A1 rs1961495, rs1411040 gen polimorfizmleri ile SP riski açısından anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte, SP'nin şiddeti ve fenotipik özellikleri arasındaki ilişki incelenmemiş olup, bunu çalışmanın eksikliği olarak düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda ise COL4A1 geniyle birlikte COL4A2 geninin SP ile ilişkisi incelenmiş ve hatta bu iki genin birlikteliğinin SP ile ilişkisi de incelenmiştir. Tip IV kollajen 3 paralog gen çifti tarafından kodlanır ve bu genler heterodimerleri oluşturmak için 6 eşsiz alfa zincir kodlarlar.<sup>8</sup> Bu sebeple Tip IV kolojene ait heterodimeri oluşturan en önemli komponentler olan COL4A1 ve COL4A2 peptidlerini sentezinde önemli rol oynayan bu polimorfizmleri bir arada ve bunların birlikte etkilerini (genler arasındaki etkileşimi) inceleyen ilk çalışma olması sebebiyle çalışmamızın literatürde ayrı bir yeri olacağını düşünmekteyiz.

Kollajen geni ile ilişkili çalışmalara baktığımızda, Yuriko ve arkadaşları poreensefali, intraserebral kalsifikasyon, fokal kortikal displazi, pontoserebellar atrofi, oküler anormallikler, miyopati, yüksek serum kreatin kinaz seviyeleri olan hastalarda COL4A1 mutasyonları tespit etmiştir. Ayrıca, başka bir çalışmada tip IV kollajen  $\alpha 1\alpha 2$  heterotrimer anormalliklerinin poreensefaliye neden olduğu ve COL4A1 için taramanın önemi vurgulanmıştır.<sup>14</sup><sup>99</sup> Jeanne ve arkadaşları COL4A1 ve COL4A2 mutasyonlarının proteinlerin sekresyonunu bozduğunu ve sitotoksiteye sebep olduğunu düşünmekle birlikte, bu mutasyonların spontan intraserebral hemoraji ile ilişkili olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir.<sup>100</sup> Yukardaki çalışmalara benzer şekilde Shah ve arkadaşları COL4A1 mutasyonlarının, infantil hemipleji, kuadripleji, epilepsi ve motor bozukluğu olan çocuklarda ortaya çıkabileceğini, çocukluk çağında MRG' da beyaz cevher değişikliğinin tanıya yardımcı olabileceğini, teşhisten sonra dikkatli bir tarama ile etkilenen aile üyelerinin saptanabileceğini bildirmişlerdir.<sup>101</sup> Rannikmäe ve arkadaşlarının çalışmalarında COL4A2 genindeki yaygın varyasyon ile semptomatik küçük damar hastalığı, özellikle derin intraserebral kanama arasındaki ilişki olduğunu ve bu bulguların Avrupalı olmayan soydaş

etnik gruplarda çalışılması gerektiğini raporlamışlardır.<sup>102</sup> Vahedi ve arkadaşları COL4A1 mutasyonlarının retinal arteriolar tortusiteler ve retina hemorajileri veya anteriorsegment disgenezi gibi göz problemlerine; intrakranial anevrizmalar, poreensefali, infantil hemiparezi, kas krampları, optik sinir disgenezi ve sekonder glokom gibi multisistemik fenotipik özelliklere sebep olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>103</sup>

Yukardaki çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda hem COL4A1 hem COL4A2 gen polimorfizmlerinin SP' li hastaların serebral MRG bulguları ile ilişkisini incelediğimizde istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Bunun, hem çalışmamızın küçük bir hasta grubunda yapılmış olmasından, hem de çalışma popülasyonumuzun yukardaki çalışmalardan farklı bir etnik grupta olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada, COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerinin SP gelişimi için bir yatkınlık oluşturmadığını, ayrıca SP' li hastaların fenotipik özellikleri ve hastalık şiddeti ile COL4A1 rs1961495 ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmlerinin ilişkili olmadığını tespit ettik.

Sadece, SP' li hastalarda büyüme gelişme geriliği ile COL4A2 rs9521733 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Büyüme gelişme geriliği olan SP' li hastalarda TT genotipi ve T allel sıklığının daha yüksek oranda olduğunu ve COL4A2 rs9521733 gen polimorfizminin SP hastalarında büyüme gelişme geriliğine yatkınlığı artırabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın Türkiye'nin güney bölgesinde, tek merkezde ve küçük bir hasta popülasyonunda yapılmış olması bir eksikliği olmakla birlikte, hem SP gelişme riski hem de SP fenotipik özellikleri ve klinik şiddeti üzerine COL4A1 ve COL4A2 gen polimorfizmlerinin etkisini araştıran, gerek ülkemizde gerek dünyada ilk çalışma olması sebebiyle literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Multifaktöriyel etkileşimin söz konusu olduğu SP' de bu sonuçları doğrulamak için benzer ve farklı popülasyonlarda, daha fazla SP' li hasta ve sağlıklı kontrolü içeren ve daha fazla polimorfik geni içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14.
2. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Jan 7;2:15082.
3. Bi D, Wang H, Shang Q, et al. Association of COL4A1 gene polymorphisms with cerebral palsy in a Chinese Han population. *Clin Genet.* 2016 Aug;90(2):149-155.
4. Blackman JA, Gurka MJ, Bao Y, Dragulev BP, Chen WM, Romness MJ. Apolipoprotein E and functional motor severity in cerebral palsy. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine* 2009;2(1):67–74.
5. Favor J, Gloeckher CJ, Janik D, et al. Type IV procollagen missense mutations associated with defects of the eye, vascular stability, the brain, kidney function and embryonic or postnatal viability in mouse, *Mus musculus*; an extension of the COL4A1 allelic series and the identification of the first two COL4A2 mutant alleles. *Genetic* 2007: 175: 725-736.
6. Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003: 3: 422-433.
7. Poschl E, Schlotzer-Schrehard U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. *Development* 2004 :131: 1619-1628.
8. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insight into pathogenic mechanism and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet*: 2012: 21: R97- R110.
9. Urabe N, Naito I, Saito K, et al. Basement membrane type IV collagen molecules in choroid plexus, pia mater and capillaries in the mouse brain. *Arch Histol Cytol*; 2002; 65: 133-143.

10. Sado Y, Kagawa M, Naito I, et al. Organization and expression of basement membrane collagen IV genes and their roles in human disorders. *J Biochem*; 1998; 123: 767-776.
11. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al. Mutations in COL4A1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005; 308: 1167-1171.
12. Gould DB, Phalan FC, Van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006; 355: 490-495.
13. Plaisser E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007; 357: 2687-2695.
14. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, et al. De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen  $\alpha 2$  Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet*. 2012 Jan 13;90(1):86-90.
15. Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral Palsy: Classification and Epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009 Aug;20(3):425-452.
16. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:3-7.
17. Yakut A. Serebral Palside Yeni Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4:127-38.
18. Sankar C, Mundkur N. Cerebral Palsy- Definition, Classification, Etiology and Early Diagnosis. *Indian Journal of Pediatrics* 2005; 72 (10): 865-868.
19. Christine C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(12): p. 816-824.
20. Robertson CMT, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatric neurology*. 2009; 40.3: p. 189-196.
21. Odding E, Roebroeck ME, and Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28(4): p. 183-91.
22. Tecer D. Serebral Palsi Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2017; 10(1):1-4

23. Fidan F, Baysal O. Epidemiologic characteristics of patients with cerebral palsy. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2014; 2: 126-132.
24. Washburn LK, Dillard RG, Goldstein DJ, et al. Survival and major neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1990-2000: retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2007; 3(5):7-20.
25. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics* 1982; 69(5): 529-536.
26. Bearden DR, Monokwane B, Khuranad E, et al. Pediatric Cerebral Palsy in Botswana: Etiology, Outcomes, and Comorbidities *Pediatr Neurol*. 2016 June 59: 23–29.
27. Nelson KB, Blair E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term. *N Engl J Med* 2015;373:946-953.
28. Jones MW, Morgan E, Shelton JE, Thorogood C. Cerebral palsy: introduction and diagnosis. *J Pediatr Health Care* 2007;21(3):146-152.
29. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a metaanalytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(5):334–340.
30. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002;110(6):1220-1225.
31. Özel S. Serebral Palsi İn: Beyazova M, Kutsal YG (eds). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Ankara. Güneş Kitabevi. 2016: 2191- 2222.
32. Fahey MC, MacLennan AH, Kretschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;59:462–446.
33. O’Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson SC, et al. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: A multi-variable analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2013;49: 575–581.
34. De-Luca AM, Ledbetter DH, Martin CL. Genomic insights into the etiology and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012 March; 11(3): 283–292.

35. Pharoah POD, Dundar Y. Monozygotic twinning, cerebral palsy and congenital anomalies. *Human Reproduction Update* 2009;15: 639–648.
36. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Haan EA, Dekker G, South Australian Cerebral Palsy Research Group. The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review. *Hum Genet* 2009;126:149–172.
37. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 25 2000:187–191.
38. Braun JS, Hoffmann O, Schickhaus M, et al. Pneumolysin causes neuronal cell death through mitochondrial damage. *Infect Immun* 2007 Sep; 75(9): 4245–4254.
39. Sabroe I, Dower SK, Whyte MK. The role of Toll-like receptors in the regulation of neutrophil migration, activation, and apoptosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov; 15;41 Suppl 7: S421-426.
40. Takahashi M, Mori S, Shigeta S, Fujita T. Role of MBL-associated serine protease (MASP) on activation of the lectin complement pathway. *Adv Exp Med Biol* 2007 598: 93–104.
41. Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *JAMA*. 2004 May 12; 291(18):2221-2228.
42. Harding DR, Humphries SE, Whitelaw A, Marlow N, Montgomery HE. Cognitive outcome and cyclo-oxygenase-2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Mar; 92(2): F108–F112.
43. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78: 929-958.
44. Jeanne M, Labelle-Dumais C, Jorgensen J, et al. COL4A2 mutations impair COL4A1 and COL4A2 secretion and cause hemorrhagic stroke. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 91–101.
45. Gould DB, Marchant JK, Savinova OV, Smith RS, John SW. COL4A1 mutation causes endoplasmic reticulum stress and genetically modifiable ocular dysgenesis. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 798–807.

46. Firtina Z, Danysh BP, Bai X, Gould DB, Kobayashi T, Duncan MK. Abnormal expression of collagen IV in lens activates unfolded protein response resulting in cataract. *J Biol Chem* 2009; 284: 35872–35884
47. Dursun N, Sade I. Serebral Palsi. İn: H. Oğuz and H. Çakırbay (eds). *Tıbbi Rehabilitasyon*. 3. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2015: s819-835.
48. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006; 73(1):p.91-100.
49. Günel MK, Balcı NÇ. Riskli bebeklerde nöromotor değerlendirme yöntemleri. İn: Akman İ (eds). *Riskli Bebek İzlemi*. İstanbul. Boyut Matbaacılık. 2014: 88-109.
50. Matthews DJ, Wilson P , *Pediatric Rehabilitation*. 5rd ed ed. Cerebral palsy, ed. G.E. Molnar and M.A. Alexander. 2015, Philadelphia: Hanley&Belfus.
51. Yakut A. Serebral Palsi. Gökçay E, Sönmez M (Editörler). *Çocuk Nörolojisi*nde. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık; 2010. s.229-239.
52. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy .*Lancet*. 2004; 363 (9421).p.1619-1631.
53. Johnson, A, Cans C, Guillem P, et al. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002; 44(09): p. 633-640.
54. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII: Prevalence and origin in the birth-year period 1991–94. *Acta Pediatr* 2001;90(3):271-277.
55. Dursun, H. Özgül A. Tedavi edici egzersizler. İn: Oğuz H, Dursun E, Dursun N(eds). 3. Baskı. *Tıbbi rehabilitasyon*. Nobel tıp kitabevi. İstanbul, 2004: p. 433-445.
56. Şimşek İ, Serebral Palsi İn: Beyazova M, Kutsal YG (eds); *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi; Ankara, 2000; 2395- 2439.
57. Yakut A. Serebral Palsi. İn: Aysun S Eds. *Çocuk Nöroloji*. 1. Baskı, Ankara: Alp Ofset Matbaacılık Makine Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti, 2006: 420-465.
58. Crothers B, Paine S. *The Natural History of Cerebral Palsy*. Harvard University Press, Cambridge, MA 1959.



59. Swaimann KF, Wu Y. Cerebral Palsy. In: Swaimann KF, Ashwal S. Eds. Pediatric Neurology: Principles and Practice. 6th ed. St.Louis: Mosby. 2017: 1660-1670.
60. Murphy N, Such-Neibar T. Cerebral palsy diagnosis and management: The state of art. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2003;33:146-169.
61. Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology. 6th eds. Chapter 5. Perinatal asphyxia and trauma. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000: p:427-449.
62. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. Dev Med Child Neurol. 2002;44(9):633-640.
63. Jan JE, Lyons CJ, Heaven RK, Matsuba C. Visual impairment due to a dyskinetic eye movement disorder in children with dyskinetic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2001; 43(2): p. 108-112.
64. Yalçın S, Özaras N. Dormans J. Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon; Mas Matbağacılık; 2000: 13-31, 51-56.
65. Stempien LM, Gaebler-Spira D. Rehabilitation of children and adults with cerebral palsy. In: Braddom RL( Ed.). Physical Medicine and Rehabilitation. Indianapolis: WB Saunders; 1996: p.1113–1132.
66. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997 Apr: 39(4):214-223
67. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. JAMA, 2002 ;288(11): p. 1357-1363.
68. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al.. The updated European consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14(1):45-66.
69. Erkin G, Aybay C; Pediatrik Rehabilitasyonda Kullanılan Fonksiyonel Değerlendirme Metodları. Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Dergisi; 2001; 47; 16- 26

70. Ordu Gökkaya NK. Serebral Palsi Rehabilitasyonununda Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Uygulamaları Ve Çıkmazları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi Rehabilitasyon Pediatrik Rehabilitasyon Özel Sayısı. 2017; 10; 74-84.
71. Erkin G , Aybay C , Kurtaran A , Çakçı A , Gürer Y. Serebral palsi riski taşıyan infantların vojta yöntemi ile tanınması ve tedavisi. Fiziksel Tıp 2004; 7(3): 111-115
72. Özaras N. Serebral Palsi ve Rehabilitasyonu. Bezmialem Science 2013: 1: 1-4
73. Erhan B, Gündüz B. Spastisite, İn: H. Oğuz and H. Çakırbay(eds). Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri. 2015: 565-574.
74. Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. J Child Neurol 2001: 16(1): p. 31-36.
75. Özel S. Serebral Palsi Akıl Notları. İn: Ayhan F. (ed); FTR Akıl Notları; Güneş Kitabevi; Ankara, 2016; 367- 391.
76. Gürbüz A, Karateke A, Yılmaz U, Kabaca C. The role of perinatal and intrapartum risk factors in the etiology of cerebral palsy in term deliveries in a Turkish population. J Maternal Neonatal Medicine 2006;19(3):147-155.
77. Erkin G, Delialioğlu SU, Özel S, Çulha C, Şirza H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. Int J Rehab Res 2008;31(1):89-91.
78. Doğan A, Erkin G, Aybay C, Özgirgin N. Serebral palsili olgularımızın sosyodemografik ve klinik özellikler, Fiziksel Tıp 2001: 4(1): 7-12.
79. Aydın G, Caner K, Demir SÖ, Keleş I, Demir M, Orkun S . Serebral Palsili 314 Olgunun Etyolojik, Demografik Ve Klinik Özellikleri Ve Bu Özelliklerin Rehabilitasyon Sonuçlarına Etkisi. Fiziksel Tıp 2005: 8(1): 33-40.
80. Köseoğlu E, Karaoğlu B, Zinnuroğlu M. Serebral Palsili 132 Olgunun Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri. FTR Bil Der 2014: 17: 161-165.
81. Hüner B, Özgüzel MH, Telli H, Sarı G. Polikliniğimize başvuran serebral palsi hastalarının demografik ve klinik özellikleri. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2011;27:28-32.

82. Eriman EÖ, İçağasioğlu A, Demirhan E ve ark. Serebral palsili 202 olgunun demografik verileri ve klinik özellikleri. Turk J Phys Med Rehab. 2009; 55:94-97
83. Adın S, Aslan M, Doğan M, Yakıncı C, Alkan A. Term ve preterm serebral palsili çocuklarda etiyoloji, klinik ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 6:169-172.
84. Çağlıyan Türk A, Özel S. Serebral Palsi Tanısı ile İzlediğimiz Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri. PMR Sci 2018;21(2):71-77.
85. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. Dev Med Child Neurol 2008;50(5):334-340.
86. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: Prevalence, subtypes and severity. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(1):4-13
87. Topbaş S. Cerebral palsy' de dil-konuşma bozuklukları ve terapisi. Hıfzı Özcan(eds). Serebral Palsi. 1. Baskı. İstanbul. Boyut Matbaacılık. 2005: p.27-34.
88. Özmen M, Çalışkan M, Apak S, Gökçay G. 8-year clinical experience in cerebral palsy. J. Trop. Ped 1993; 39: 52-54.
89. Ones K, Yılmaz E, Cetinkaya B, Çağlar N. Assessment of the quality of life of mothers of children with cerebral palsy (primary caregivers). Neurorehabil Neural Repair 2005; 19: 232-237.
90. Yalcinkaya EY, Huner B, Dincer U, et al. Demographic and clinical findings of cerebral palsy patients in Istanbul: a multicenter study. Turk J Phys Med Rehab. 2014;60:134- 138.
91. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2006; 48:417-423.
92. Özel S. Serebral palsi. Kutsal YG, Beyazova M, editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p.2681-2724

93. Akmeşe PP, Mutlu A, Günel MK. Serebral paralizili çocukların annelerinin kaygı düzeyinin araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:236-240.
94. Duman Ö, İmad FM, Kızılay F, Yücel İ, Balkan S, Haspolat Ş. Serebral palsili hastaların işlevsel kapasitelerine göre görme sorunlarının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*.2005: 48(2):130-135.
95. Yin R, Reddihough D, Ditchfield M, Collins K. Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000: 36(2):139-144.
96. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008: 23: 216–227.
97. Benini R, Dagenais L, Shevell MI. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us? *J Pediatr* 2013 162: 369–374.
98. Reid SM, Dajia CD, Ditchfield MR, Carlin JB, Meehan EM, Reddihough DS. An Australian population study of factors associated with MRI patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2013: 56: 178–184.
99. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol* 2013;73:48–57.
100. Jeanne M, Labelle-Dumais C, Jorgensen J, et al. COL4A2 Mutations Impair COL4A1 and COL4A2 Secretion and Cause Hemorrhagic Stroke. *Am J Hum Genet*. 2012 Jan 13;90(1):91-101.
101. Shah S, Ellard S, Kneen R, et al. Childhood presentation of COL4A1 mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012: 54: 569–574
102. Rannikmäe K, Davies G, Thomson PA, et al. Common variation in COL4A1/COL4A2 is associated with sporadic cerebral small vessel disease. *Neurology* 2015 Mar 3: 84(9): 918–926.
103. Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol*. 2011 Feb :24(1):63-68.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>SP</b>	: Serebral Palsi
<b>APOE</b>	: Apoprotein E
<b>SNP</b>	: Tekli Nükleotid Polimorfizmi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleikasit
<b>FVL</b>	: Faktör V Leiden
<b>TLR</b>	: Toll Benzeri Reseptörler
<b>MBL</b>	: Mannoza Bağlayıcı Lektin
<b>PPII</b>	: Propirolin Tip 2
<b>ER</b>	: Endoplazmik Retikulum
<b>UPR</b>	: Katlanmamış Protein Yanıtı
<b>BM</b>	: Bazal Membran
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>EMG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>GMs</b>	: General Spontan Hareketler
<b>DTR</b>	: Derin tendon refleksi
<b>UCBL</b>	: University of California Biomechanics Laboratory
<b>PLSO</b>	: Plastik Leaf Splint Ortez
<b>AFO</b>	: Ankle-Foot Ortez
<b>KMFSS</b>	: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi

<b>BFMF</b>	: Bimanuel Fine Motor Function
<b>FTR</b>	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
<b>NDT</b>	: Nörodevelopmenral Tedavi
<b>EHA</b>	: Eklem Hareket Açıklığı
<b>NMES</b>	: Nöromüsküler Elektrik Stimülasyonu
<b>FES</b>	: Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

<b>Şekiller No</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1</b> (SP' de genetik varyantların büyük ve küçük etki büyüklüğü)	16
<b>Şekil 2</b> (Kollajen'in 3'lü sarmal yapısı)	21
<b>Şekil 3</b> (SP tiplerinin dağılımı)	28
<b>Şekil 4</b> (Kaba motor fonksiyonları sınıflandırma sistemi)	31
<b>Şekil 5</b> (Hasta grubu doğum ağırlıkları dağılımları)	52
<b>Şekil 6</b> (Hasta grubu medikal tedavi kullanım dağılımı)	52
<b>Şekil 7</b> (SP klinik tip dağılımları)	53

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar No</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1</b> (SP'deki etyolojik faktörler)	13
<b>Tablo 2</b> (SP' ile ilişkisi olabileceği incelenen trombofilik SNP' ler)	18
<b>Tablo 3</b> (SP' ile ilişkisi olabileceği incelenen sitokin SNP' leri)	19
<b>Tablo 4</b> (SP' ile ilişkisi olabileceği diğer SNP' ler)	20
<b>Tablo 5</b> (Kollajen genleri)	23
<b>Tablo 6</b> (SP ile karışabilen hastalıklar)	26
<b>Tablo 7</b> (Kaba motor fonksiyonları sınıflandırma sistemi)	31
<b>Tablo 8</b> (Serebral palsiye eşlik eden problemler)	32
<b>Tablo 9</b> (Primitif refleksler ve normal gelişimde ortadan kaybolma zamanları)	33
<b>Tablo 10</b> (SP' de en çok kullanılan ortezler)	43
<b>Tablo 11</b> (SP' de uygulanan cerrahi girişimler)	45
<b>Tablo 12</b> (COL4A1 ve COL4A2 polimorfizm analizi için PCR koşulları)	49
<b>Tablo 13</b> (Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri)	51
<b>Tablo 14</b> (COL4A1 ve COL4A2 genotipleri ile gruplar arasındaki dağılımı)	54



<b>Tablo 15</b> (COL4A1 ve COL4A2 allellerinin ile gruplar arasındaki dağılımı)	54
<b>Tablo 16</b> (COL4A1 ve COL4A2 genotiplerinin bir arada bulunmasının gruplar arasındaki dağılımı)	55
<b>Tablo 17</b> (Büyüme gelişme geriliği ile COL4A1 ve COL4A2 polimorfizmlerinin ilişkisi)	56
<b>Tablo 18</b> (COL4A1 ve COL4A2 allellerinin büyüme gelişme geriliği (BGG) olan ve olmayan SP' li hastalara arasındaki dağılımı)	56
<b>Tablo 19</b> (COL4A1 ve COL4A2 genotiplerinin diğer parametlerle ilişkileri)	57