

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA MAST HÜCRELERİ VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN HASTALIĞIN
SEYRİNDEKİ ROLÜ**

Fzt. Cemalettin DEMİR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ağustos 2019

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA MAST HÜCRELERİ VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN HASTALIĞIN
SEYRİNDEKİ ROLÜ**

Fzt. Cemalettin DEMİR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ

Ağustos 2019

BOLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Aydın HİM* (imza)
(Fizyoloji, BAİBÜ)

Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ** (imza)
(Fizyoloji, BAİBÜ)

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK (imza)
(Fizyoloji, Düzce Üniversitesi)

27/08/2019

Bu tez ile Bolu AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Cemalettin DEMİR'in Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Erol AYZAZ (imza)

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

* Jüri Başkanı

** Tez danışmanı

ÖZET

Serebral palsili çocuklarda mast hücreleri ve proinflamatuvar sitokinlerin hastalığın seyrindeki rolü

Serebral palsy kalıcı beyin hasarı ile karakterize kısıtlayıcı hastalıklardan biridir. İntrauterin veya 3 yaşından önceki patogenetik kaskatta inflamasyonun hastalığın patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir ancak 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde inflamatuvar süreçlerin hastalığın seyri üzerindeki etkileri açık değildir. Sunulan çalışmada serebral palsili çocuklarda 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde inflamatuvar süreç ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya 3-18 yaş aralığında 30 serebral palsili ve 26 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Alınan venöz kan örneklerinde pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve IL-9 ve ayrıca mast hücre sayı ve aktivasyon belirteçlerinden triptaz beta-2 ve histamin düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Serebral palsili bireylerin plazma IL-1 β , IL-6 ve histamin düzeyleri sağlıklı bireylerdekine göre daha yüksekti ($p < 0.05$), ancak IL-9 ve triptaz beta-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). IL-1 β ve IL-6 düzeyleri serebral palsili kadınlarda kontrol grubundaki kadın ve erkeklere göre ayrıca IL-9 düzeyleri ise serebral palsili kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Pre-adölesan yaş grubundaki serebral palsili bireylerin IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Pre-adölesan yaş grubundaki serebral palsili kadın bireylerin plazma IL-1 β , IL-6 ve IL-9 düzeyleri kontrol grubundaki pre-adölesan ve adölesan yaş grubundaki kadın bireylerden daha yüksekti ($p < 0.05$).

Bulgularımız serebral palsili bireylerde hastalığın seyrinde mast hücre aktivasyonunu da içeren artmış inflamasyonun etkili olduğunu göstermektedir. Bu artmış inflamatuvar yanıt kadın bireylerde daha etkilidir ve ergenliğe geçişle birlikte azalma eğilimindedir. Serebral palsili kadınlarda ergenliğe geçişle birlikte inflamatuvar yanıtta azalmadan erişkin dönemde düzeyi artan anti-inflamatuar özellikteki östrojenler sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler: Serebral palsy, inflamasyon, mast hücreleri, sitokinler, cinsiyet.

ABSTRACT

The role of mast cells and proinflammatory cytokines in the course of disease in children with cerebral palsy

Cerebral palsy is one of the disabling diseases characterized by permanent brain injury. It is known that inflammation is implicated in the pathogenetic cascade of cerebral palsy before intrauterine or 3 years of age but, effects of inflammatory processes on the course of disease in childhood above the age of 3 years are unclear. We investigated the relationship between inflammatory process and the course of disease in childhood above the age of 3 years in children with cerebral palsy.

Thirty cerebral palsy patients and 26 healthy volunteers aged 3-18 years were included in this study. Levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and IL-9 and also markers of mast cell numbers and activation tryptase beta-2 and histamine in venous blood samples from the volunteers were measured using ELISA. Data were compared by Mann-Whitney U test.

While circulating levels of IL-1 β , IL-6 and histamine were higher in patients with cerebral palsy than that in control ($p < 0.05$), there was no significant difference between the groups for IL-9 and tryptase beta-2 levels ($p > 0.05$). IL-1 β and IL-6 levels were higher in female patients than that in female and male in control group ($p < 0.05$), moreover IL-9 levels were higher in female patients than that in female in control ($p < 0.05$). IL-6 levels were higher in preadolescence patients than that in control ($p < 0.05$). IL-1 β , IL-6 and IL-9 levels were higher in preadolescence female patients than that in both preadolescence and adolescence female control ($p < 0.05$).

Our findings demonstrate that increased inflammation including mast cell activation is involved in the course of cerebral palsy. This increased inflammatory response is more potent in female patients, and tends to decrease during adolescent period. The increased level of anti-inflammatory estrogens in adolescent may be responsible for the decrease in the inflammatory response in female patients.

Keywords: Cerebral palsy, inflammation, mast cells, cytokines, gender.

TEŞEKKÜRLER

Yüksek Lisans eğitimim sürecinde yüksek lisans tez konusunun belirlenmesi, tez çalışmalarının tasarlanması, tez projesinin yazılması, yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde her zaman yardımlarını gördüğüm, yüksek lisans eğitimim boyunca kendisinden bilime ve hayata dair çok şeyler öğrendiğim bilimsel yetkinliğine her zaman güvendiğim çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ' a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında gönüllü bireylerden kan alınması, ELISA ölçümlerinin yapılması, grafiklerin oluşturulması ve tez yazımı konularında desteklerini aldığım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda görevli Asistan Doktor Yasemin BARANOĞLU KILINÇ'a ve Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Arş. Gör. İ. Ethem TORUN' a çok teşekkür ederim.

Hasta temini konusunda yardımlarını esirgemeyen Düzce ilinde bulunan Özel İzle Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi'ne çok teşekkür ederim.

Kan alma işlemlerinin gerçekleştirildiği Düzce Valiliği 33 nolu Aile Hekimliği Birimi'ne çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında ve özellikle Yüksek Lisans eğitimim süresince psikolojik destek ve yardımlarını gördüğüm sevgili eşim Semanur DEMİR' e çok teşekkür ederim.

Yüksek Lisans tez çalışmamın yapılmasında maddi destek sağlayan Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER.....	vi
GRAFİKLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÇİZELGELER.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLİGİLER.....	6
2.1. SEREBRAL PALSİ	6
2.1.1. Tanım.....	6
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	7
2.1.4. Serebral Palsiye Eşlik Eden Problemler	9
2.1.5. Radyolojik Özellikleri.....	10
2.1.6. Serebral Palside Sınıflandırma.....	11
2.2. SEREBRAL PALSİDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	12
2.2.1. Genel Stratejiler	12
2.2.2. Fizik Tedavi	13
2.2.3. Medikal Tedavi	14
2.2.4. Cerrahi Tedavi.....	14
2.2.5. Yardımcı Araçlar	15
2.3. SEREBRAL PALSİ VE ENFEKSİYON	15
2.4. SİTOKİNLER	18
2.4.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri.....	19
2.4.2. Antiinflamatuvar Sitokinler	21
2.4.3. Proinflamatuvar Sitokinler.....	21
2.5. İNFLAMASYON VE SİTOKİNLER.....	23

2.6. MAST HÜCRELERİ	24
2.6.1. Mast Hücrelerinin Fonksiyonları	27
2.6.2 MAST HÜCRELERİ VE İNFLAMASYON	28
2.6.3. MAST HÜCRE FONKSİYONUNUN FARMAKOLOJİK OLARAK DÜZENLENMESİ.....	29
2.7. SİTOKİNLER VE MAST HÜCRELERİNİN SEREBRAL PALSİ İLE İLİŞKİSİ.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hastalar.....	34
3.2. Proinflamatuvar sitokinlerin ELISA ile ölçümü	35
3.3. IL-1 β , IL-6, IL9, Histamin ve Triptaz Beta-2 Ölçümleri	35
3.4. İstatistiksel analiz	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Serabral palsili hastalarda yüksek plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu	37
4.2. Cinsiyet farklılığına göre serabral palsili hastalarda plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu.....	41
4.3. Yaş gruplarına (pre-adölesan ve adölesan) göre serabral palsili hastalarda plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu	46
4.4. Cinsiyet-yaş gruplarına göre Serabral Palsili hastalarda plazma pro- inflamatuvar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu	50
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER.....	77
9. ÖZGEÇMİŞ	79

ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

1. Beyinde oluşan lezyonun yerine göre serebral palsi tipleri

12



GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Kontrol ve serebral palsi grubu serum IL-1 beta seviyeleri	38
2. Kontrol ve serebral palsi grubu serum IL-6 seviyeleri	38
3. Kontrol ve serebral palsi grubu serum histamin seviyeleri	39
4. Kontrol ve serebral palsi grubu serum IL-9 seviyeleri	39
5. Kontrol ve serebral palsi grubu serum triptaz beta-2 seviyeleri	40
6. Cinsiyetlere göre serum triptaz beta-2 seviyeleri	41
7. Cinsiyetlere göre serum histamin seviyeleri	42
8. Cinsiyetlere göre serum IL-1 beta seviyeleri	43
9. Cinsiyetlere göre serum IL-9 seviyeleri	44
10. Cinsiyetlere göre serum IL-6 seviyeleri	45
11. Yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri	47
12. Yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri	47
13. Yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri	48
14. Yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri	48
15. Yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri	49
16. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri	50
17. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri	51
18. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri	52
19. Bayanların yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri	53
20. Bayanların yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri	54
21. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri	55
22. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri	55
23. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri	56
24. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri	56
25. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACPDM: Amerikan serebral palsi ve gelişim tıbbı akademisi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

DAMP: Hasarlanma ilişkili moleküler biçem

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

GM-CSF: Granülosit monosit büyüme faktörü

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IgE: İmmünoglobülin-E

IgG: İmmünoglobülin-G

IL: İnterlökin

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

kDa: Kilodalton

KIT: Mast hücre büyüme faktörü

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

L1: Lumbal 1

LPS: Lipopolisakkarit

MCT: Mukozal mast hücresi

LTC4: Lökotrien C4

MCTC: Bağ dokusu mast hücresi

MH: Mast hücresi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multiple skleroz

MSS:	Merkezi sinir sistemi
ng:	Nanogram
NGF:	Nöron büyüme faktörü
NK:	Doğal öldürücü
nm:	Nanometre
NO:	Nitrik oksit
PAMP:	Patojen ilişkili moleküler biçem
pg:	Pikogram
PGD2:	Prostaglandin D2
PGE2:	Prostaglandin E2
PVL:	Periventriküler lökomalazi
S2:	Sakral 2
SCF:	Kök hücre faktörü
SP:	Serebral palsy
β:	Beta
TGF-beta:	Transforming büyüme faktörü beta
Th:	Yardımcı T hücresi
TLBF:	T lenfosit büyüme faktörü
TNF:	Tümör nekroz faktör
VIP:	Vazoaktif intestinal peptid
A:	Alfa
μm:	Mikrometre

ÇİZELGELER

Çizelge	Sayfa
1. Serebral palsi için risk faktörleri	8
2. Sitokin aileleri ve özellikleri	20
3. Mast hücre granüllerinde depolanan ve yeniden sentezlenen mediyatörlerin fonksiyonları	25
4. Kontrol ve serebral palsi gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri	37
5. Kontrol ve serebral palsi gruplarının IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri	40
6. Grupların cinsiyet farklılığına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri	46
7. Grupların yaş aralığına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri	49
8. Kontrol ve serebral palsi gruplarındaki bayanların yaş gruplarına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri	57
9. Kontrol ve serebral palsi gruplarındaki erkeklerin yaş gruplarına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri	58

1. GİRİŞ

Serebral palsi, çocuklarda klinik belirtileri farklı olan motor ve bilişsel fonksiyonları etkileyen kalıcı beyin hasarı ile karakterize başlıca kısıtlayıcı hastalıklardan biridir (1). Serebral palsi prevalansı tam dönem yenidoğanda % 0.2 ve 32 haftadan daha az hamilelikte erken doğumlarda ise % 6 dır (2,3). Serebral palsi' nin erken belirtileri genellikle çocuk 3 yaşına gelmeden önce ortaya çıkmaktadır. Başlıca fonksiyonel bozukluk, hareket ve postürde olmakla birlikte serebral palseye sıklıkla duyuşsal, algı, biliş, iletişim, davranış, epilepsi ve sekonder kas-iskelet problemleri eşlik edebilir (4). Serebral palsi' li çocuklarda yaygın olarak istemli hareketlerin yapılmasında kas-koordinasyon eksikliği, aşırı refleksler, ayak parmakları üzerinde veya bir bacağıını sürükleyerek yürüme, aşırı artmış yada azalmış kas tonusu görölmektedir ve bu kısıtlılıklar yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. Ayrıca görme, işitme, mesane ve bağırsak fonksiyonlarında bozukluklar, nöbetler ve ağrı da yaygın olarak görölen diğer belirtilerdir.

Serebral palsi karmaşık bir etyolojiye sahiptir ve intrauterin veya 2-3 yaşından önceki erken bebeklikte oluşın kalıcı bir patoloji ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (2,3). Serebral palsi etyolojileri konjenital, neonatal ve postnatal nedenler olarak sınıflandırılabilir. Konjenital etyolojiler arasında nöral tüp kapanma defekti, en erken fark edilebilen ve motor bozukluğa yol açınlar arasındadır. Ensefalosel olarak adlandırılan beyindeki nöral tüp defektli olgularda çocukların çoğunda çok önemli motor bozukluklar görölr (4). Bu motor bozuklar genellikle kuadriplejik patern tutulumu şeklindedir. Beyindeki segmental defektler (beyinde yarıklar) ile karakterize olan şizensefali durumunda ise olgulardan bazıları minimal kısıtlılığa bazıları ise genellikle spastisite ve mental retardasyonlu çok şiddetli kuadriplejik patern tutulumuna sahip olabilmektedir (3,4). Bunların dışında gelişim sırasında nöronların beynin periferine doğru göç etmesi sırasında meydana gelen problemler azalmış serebral giruslarla karakterize (düz beyin) olan lizensefali' ye yol açmaktadır (4). Lizensefali genellikle ağır spastik kuadriplejik patern tutulumuna neden olmaktadır (4).

Normal neonatal ve prenatal gelişim sürecinde inflamasyon veya nöbet nedeni ile beynin çeşitli bölgelerinde meydana gelen nöronal hasar sonucu nöronal sinaptik bağlantıların oluşmaması da serebral palsiye neden olmaktadır (1). Serebral palsi'nin neonatal ve prenatal nedenleri başlıca erken doğum ve çeşitli hasarlara yol açan doğum problemleri ile ilişkilidir. Gelişimini henüz tamamlamamış bir beyin daha fazla plastisiteye sahiptir. Olgunlaşmamış beyin bu potansiyeli beyni kalıcı hasarlara karşı daha fazla savunmasız hale getirir (2). Genellikle tam dönem bebeklerde doğum sırasında meydana gelen ve hipoksik-iskemik ensefalopati olarak adlandırılan hipoksik olaylar da kısıtlılığa yol açmaktadır (1,3). Ağır hipoksik-iskemik ensefalopati vakalarında subkortikal kist oluşumu gelişir ve buna bağlı olarak bu vakaların çoğunda ağır mental retardasyonlu ağır kuadriplejik patern tutulumu görülür.

Serebral palsi'nin postnatal nedenleri prenatal ve neonatal gruptakilerle çakışabilir ancak postnatal travma, metabolik ensefalopati, enfeksiyonlar ve toksisiteler bu gruptaki etyolojiler olarak kabul edilmektedir (4). Serebral palsi olgularının % 10-25'i postnatal bir nedene sahiptir (5). Kafatası kırığına yol açan künt travma veya sarsılmış bebek sendromundan dolayı küçük bir bebekte beyin hasarı meydana gelebilir. Sarsılmış bebek sendromunda güçlü sarsılma beyin korteksindeki uzun aksonların ve kapillerlerin gerilmesine ve kopmasına yol açar. Eğer bu bebekler hayatta kalırsa genellikle iyileşme açısından kötü prognozu olan ağır spastik kuadriplejik patern tutulumuna sahip olurlar (3,4).

Bunların dışında pro-inflamatuar sitokinler aracılı inflamasyon serebral palsi patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. İmmün sistem sitokinlerinin anormal ekspresyonunun serebral palsi'ye neden olan perinatal beyin hasarını başlatabileceği daha önce bildirilmiştir (6). İnflamatuar reaksiyon immün cevabın önemli bir bölümüdür ve serebral palsi ile yakından ilişkilidir (1). İnflamatuar reaksiyon inflamatuvar hücrelerin adezyonu, metastazı, invazyonu ve aktivasyonu ile ilişkili faktörleri ve ayrıca inflamatuvar sitokinlerin salınımını kapsamaktadır. Güncel çalışmalar hipoksik-iskemik beyin hasarı ve perinatal intrauterin enfeksiyonunun Serebral palsi için primer risk faktörü olduğunu göstermiştir (1). Daha önce yapılan çalışmalarda, TNF- α ve IL-1 β 'daki gen polimorfizminin beyin beyaz madde hasarına ve sonuçta serebral palsiye genetik yatkınlığı temsil ettiği bildirilmiştir (7-

9). Ayrıca bir çalışmada serebral palsili çocuklarda plazma IL-1, IL-8, IL-9 ve TNF- α düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Spastik serebral palsili bebeklerin dahil edildiği başka bir çalışmada ise TNF- α 'nın plazma konsantrasyonları kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (11). Nörolojik incelemeler klinik koriyoamniyonitli annelerden doğan normal bebeklerdeki anormalliklerin inflamatuvar sitokin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca hipoksik-iskemik ensefalopati gelişen bebeklerin önemli derecede yüksek sitokin konsantrasyonlarına sahip oldukları da bilinmektedir (1).

Amniyotik sıvı, plazma veya umbilikal kord kanındaki yüksek TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri ile Serebral palsy ve periventriküler lökomalazi (beynin yaygın beyaz madde hasarı)'nin meydana gelmesi arasında bir ilişki olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12-15). Periventriküler lökomalazi Serebral palsy'nin ana nöronal patolojik değişimi ve nedenidir (16,17). TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin, diğer sitokinlerin ve nitrik oksit sentazın üretimini güçlendirerek gelişimini tamamlamamış beyinde beyaz madde hasarına yol açtığı kabul edilmektedir.

Klinik çalışmaların yanısıra deneysel çalışmalar da inflamatuvar sitokinler ve serebral palsy arasındaki ilişkinin ortaya çıkmasına büyük katkılar sağlamaktadır. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar iskemi veya reperfüzyon hasarına ek olarak inflamatuvar sitokin ile tetiklenmiş beyin hasarının da Serebral palsy ve periventriküler lökomalazi'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (18,19).

Rüptür (yırtık) ve doğum anındaki maternal kan örneklerinde ve ayrıca fetal umbilikal kord kanında IL-1 β , IL-6, IL-8, ve TNF- α sitokinlerinin düzeylerinin belirlendiği bir prospektif kohort çalışmada plesentanın fötal tarafındaki inflamasyonun, doğumda yükselmiş maternal IL-6 ve IL-8 ile ve artmış fötal IL-1 β , IL-6, IL-8, ve TNF- α ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20).

Yapılan çalışmalarda koriyoamniyonit durumunda amniyotik sıvıda IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeylerinin birkaç kat arttığının gösterilmesi (21) de inflamatuvar sitokinlerin koriyoamniyonit ve serebral palsy ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (22). Ayrıca

serebral palsi gelişen erken doğmuş bebeklerin % 17' sinin klinik koriyoamniyonitli olduğu da bildirilmiştir (23).

Mast hücreleri vücut boyunca geniş dağılım gösteren çok fonksiyonlu immün hücrelerdir. Mast hücreleri doğal ve edinilmiş bağışıklık, alerji, astım, irritabl bağırsak sendromu ve migren gibi bir çok fizyolojik ve patofizyolojik durumda önemli bir rol oynar (24,25). Aktive olduklarında mast hücreleri granüllerinde bulunan proinflamatuvar mediyatörleri salarak inflamasyonda ve çok sayıda inflamatuvar hastalığın patogenezinde görev alırlar. Mast hücrelerinden salınan sitokinler TNF-a, IL-1 β , IL- 2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 ve IL-13 inflamatuvar yanıtın oluşmasında önemlidir (26-28). Ancak mast hücrelerinin aşırı aktivasyonunun birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalığın patogenezinde sorumlu olduğu iyi bilinmektedir. Serebral palsi' deki hipoksik iskemik beyin hasarı ile ilgili bir çalışmada, IL-9 uygulamasının ibotemat ile oluşturulan beyin hasarını artırdığı ancak genetik olarak mast hücrelerinden yoksun farelerde ise etkisinin olmadığı gözlenmiştir (29). Ayrıca başka bir çalışmada mast hücre stabilizatörü kromolin'in ibotemat ile tetiklenmiş beyin lezyonlarını büyük oranda azalttığı bildirilmiştir (30).

Serebral palsi' nin etkili bir tedavisi mevcut değildir. Bu sebeple hastalığın gelişmesine yol açan konjenital, neonatal ve postnatal nedenler iyi anlaşıldıktan sonra hastalığın ortaya çıkmasını önlemeye yönelik geliştirilecek profilaktik yaklaşımlar yeni nesillerde hastalığın ortaya çıkmasını önleyebilir.

Bu bilgiler doğrultusunda pro-inflamatuar sitokinlerin ve aynı zamanda pro-inflamatuar sitokinlerin kaynağı ve hedefi olan mast hücrelerinin serebral palsi patogenezi ile ilişkili inflamatuvar reaksiyonlarda önemli rolünün olması sunulan çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

Serebral palsi ile sonuçlanan klinik vakalarda, maternal kanda, fetal kanda ve amniyotik sıvı ve umbilikal kord kanı ve yenidoğan kanındaki plazma pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin serebral palsi ile ilişkisi bilinmektedir. Ayrıca serebral palsi patofizyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalar, serebral palsili çocukların prenatal dönemi ile 3 yaşına kadar olan postnatal döneminde yoğunlaşmaktadır. Ancak serebral palsili çocukların 3 yaşından sonraki çocukluk

dönemlerinde inflamatuvar sitokinlerin ve mast hücre etkinliğinin hastalığın seyri ile ilişkisi bilinmemektedir. Ayrıca mast hücre etkinliğinin serebral palsi patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalar deneysel hayvan çalışmaları ile sınırlı olup bu konuda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Böylece sunulan çalışmada serebral palsi tanısı alan 3 yaşından büyük çocuklarda plazma pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının ve mast hücre sayısı ve aktivasyonunu gösteren belirteçlerin aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve hastalığın seyrinde pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri ile mast hücre etkinliği arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBRAL PALSİ

2.1.1. Tanım

Serebral palsi, gelişmekte olan fetal veya bebek beyininde meydana gelen bir rahatsızlıktır. Hareket ve duruş bozukluğu ile kendini belli eden hastalık aktivite kısıtlılığına neden olur. Nörogelişimsel bir bozukluk olan serebral palsi ilerleyici olmayan bir hastalıktır. Erken çocukluk döneminde başlayıp, yaşam boyu devam eder. Serebral palsinin motor bozukluklarının yanı sıra duyu, algı, biliş, iletişim ve davranış bozuklukları, epilepsi ve ikincil kas-iskelet sistemi sorunları eşlik eder (4).

Orijinal adı “serebral parezi” olan SP, 1861'de Little tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Sigmund Freud ve Sir William Osler, hastalıkla ilgili farklı bakış açıları ortaya çıkarmaya başladılar. 1940'lı yılların ortalarında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amerikan Serebral Palsi ve Gelişimsel Tıp Akademisi'nin kurucuları (Carlson, Crothers, Deaver, Fay, Perlstein ve Phelps) ve Mac Keith, Polani, Bax ve Ingram, SP'nin kavramlarını ve tanımlarını geliştiren, hastalığın genel olarak odak noktası haline gelmesine neden olan kişilerdir (4). Serebral palsi teşhisi için motor bozulma zorunludur (31).

Serebral palsi tanısı, genellikle metabolik ve dejeneratif durumlar dışlandıktan sonra çocuğun yürümeye başladığı yıllarda yapılır. Pediatristler genellikle SP ile diğer motor bozuklukları ayırt etmek için spastisite ve gecikmiş refleksler gibi açık nörolojik belirtiler anlaşılana kadar “bekle ve gör” yaklaşımını benimseyebilirler. Tanıdan önceki “bekle ve gör” döneminde anne babalar çok fazla sıkıntı yaşarlar (32). Bununla birlikte serebral palsi tanısı bazen daha da erken konulabilir. Örneğin, erken doğmuş bir çocukta iyi bir prediktif psikometreli test aracında anormal motor bulgular ile birlikte anormal beyin görüntülemesi mevcut olduğunda (33). MRG çocukların beynindeki yaralanma bölgesinin varlığını ve yerini tespit etmek için yaklaşık % 89 oranda etkilidir. Beyin hasarının yeri ve tipi ise serebral palsinin alt tipi ile ilişkili bilgi verir (34). Yine de MRG'nin SP şiddetini yansıtmadaki rolünde önemli sınırlılıklar vardır (35).

Serebral palsi' li çocukların % 57'si normal dönemde doğmaktadır ve çoğu SP için kolay tanımlanabilecek risk faktörüne sahip değildir (36). Bu da çoğu zaman geç tanı koyulmasına ve hastalığa müdahale için başvuruda gecikmeye yol açar.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada, ambulatuvar çocukların SP tanısını en son aldığını, özellikle de bilateral spastik Serebral palsi' li hastaların tanı koyulurken ki yaş ortalaması 23,9 ay olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın ambulatuvar olmayan çocuklar genellikle tanıları 6 aylıktan sonra alırlar (37).

Retrospektif bir çalışma, Serebral palsi' li çocuğun neonatal yoğun bakım ünitesi mezunu olmadıkça, müdahale için sevk edilmesinin çoğu zaman yaşamın ikinci yılına kaldığını göstermiştir (38). Erken müdahalede geç kalınması nöroplastisite için kritik dönemde ki fırsatların kaçmasına neden olur (39).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelindeki popülasyon temelli çalışmalarda, Serebral palsi' nin prevalansı 1000 canlı doğumda 1.5 ila 4 arasında olduğunu göstermektedir (40,41). Genel doğum prevalansı 1.000 canlı doğumda yaklaşık 2'dir (42,43).

Ülkemizde ise, yapılan araştırmalarda SP'nin görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 4,4 olarak bildirilmiştir. Bu oran gelişmiş ülkelere göre daha fazladır (44).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

SP etiyojisinde, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrasına ait birden fazla risk faktörü bulunmaktadır. Etiyolojide %70–80 doğum öncesine ait patolojiler rol oynar ve en sık saptanan neden erken doğumdur. Prematürelde görülen intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve bronkopulmoner displazi, SP gelişimi ile sıklıkla ilişkilidir. İntrauterin büyüme geriliği, intrauterin enfeksiyonlar, antepartum kanama, ağır plasenta patolojileri ve çoğul gebelikler de ilişkili diğer sık görülen nedenlerdir. Perinatal hipoksik-iskemik hasarlanma en sık şüphelenilen neden olmasına rağmen, olguların küçük bir kısmından sorumludur. Olguların %10–20'sinde ise etiyojik neden gösterilemez (Çizelge 1) (45-48).

Çizelge 1. Serebral Palsi için risk faktörleri (45-48)

Doğum öncesi	Doğum süreci	Doğum sonrası
<ul style="list-style-type: none">• İntrauterin enfeksiyonlar• Kanama• Servikal yetmezlik• Çoğul gebelikler• Serebral disgenезis• Plasenta anomalileri• Tromboz• Gebelik toksemisi• Annenin kronik hastalıkları• İlaç kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Prematürite• Düşük doğum ağırlığı• Plasenta previa• Ablasyo plasenta• Plasenta infarktı• Koryoamniyonit• Erken membran yırtığı• Anormal prezentasyon• Düşük apgar skoru	<ul style="list-style-type: none">• Hipoksik iskemik ensefalopati• İntrakraniyal kanama• Polisitemi• Santral sinir sistemi enfeksiyonu• Hipoglisemi• Koagülopati• Hiperbilirubinemi• Tekrarlayan konvülziyonlar

Serebral palsi, fetal ve neonatal gelişen beyni etkileyebilecek herhangi bir olaydan türeyebilir. Doğuştan malformasyonlar, çoklu gebelikler, fetal büyüme kısıtlılığı, fetal ve neonatal dönemde enfeksiyon, preterm doğum, doğum asfiksisi, tedavi edilmemiş maternal hipotiroidizm, perinatal inme ve trombofili SP için risk faktörlerindedir (49,50).

Özellikle gebeliğin 28. haftasından önce gerçekleşen prematüre doğum SP gelişimi için önde gelen risk faktörlerindedir (51).

Erken doğan bebeklerde SP'nin prevalansı doğumdaki gestasyonel yaşta azalma ile artmaktadır (52,53). Gebeliğin 24 ve 27. haftaları arasında doğan preterm yenidoğanlarda oran % 15'e ulaşabilir (54). Nitekim, 28. haftadan önce doğanlarda prevalans 1.000 canlı doğumda 82'dir ve 36. gebelik haftasında bu oran 1.4'e düşmektedir (55).

Preterm doğum SP için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada, postmortm gebeliğin 42. haftada veya daha sonra bu durumun artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

Doğum ağırlığı düşük olan çocuklarda SP prevalansı, normal doğum ağırlıklı çocuklara göre daha yüksektir (57). Günümüzde 2500 g'dan daha düşük ağırlıkta doğanlar, bütün SP vakalarının yarısına ve en şiddetli vakaların ise yarısından biraz fazlasına katkıda bulunmaktadır (58). SP vakalarında yaz doğumlarının fazla görülmesi ise mevsimsel olarak değişen enfeksiyöz ajanların etkisi ile açıklanabilir (59).

2.1.4. Serebral Palsiye Eşlik Eden Problemler

Komorbiditeler özellikle ağır etkilenen çocuklarda sık görülür. Bu komorbiditelerin yönetilmesi ikincil bozuklukların önlenmesi için gereklidir (60).

Yapılan sistematik bir derlemede serebral palsili çocukların dörtte üçünde kronik ağrı; yarısında zihinsel engel; üçte birinde kalça deplasmanı vardır. Ayrıca dörtte bir oranında konuşma bozukluğu, epilepsi, davranış bozukluğu ve mesane kontrol problemleri vardır. Beşte birinde uyku bozukluğu ve salya problemi vardır. Onda bir oranda görme bozukluğu, onbeşte bir oranda tüple beslenme ve yirmibeşte birinde işitme bozukluğu vardır (60).

Serebral palside, özellikle spastik tiplerde motor bozuklukları, diğer kas-iskelet sistemi bozukluklarına da yol açmaktadır; Örneğin, tetraplejik çocuk ve ergenlerde, % 75 oranda kalça çıkığı, % 73 kontraktür ve % 72 oranda skolyoz görülmekte (61).

SP'li kişilerin çoğunluğunda bir tür kognitif bozukluk bulunmaktadır (62,63). SP tipine göre bu bozuklukların prevalansı değişir ancak epilepsi mevcut olduğunda artmaktadır (64).

Hemiplejik SP'li grupta ek bozuklukların prevalansı % 42'dir ve genel olarak görülen ek bozukluklar kognitif bozukluklar, epilepsi, duyuşsal, endokrin ve ürogenital bozukluklardır (65).

Hemiplejik SP'li çocukların yaklaşık % 40'ının bilişsel yetenekleri normalken, tetraplejik SP'liler genelde ağır seviyede zihinsel engellidir (61,66). Davranış problemleri ise sağlıklı çocuklara göre SP'li çocuklarda beş kat daha fazla görülür (67).

SP'li hastalarının büyük bir kısmında epilepsisi vardır ve motor bozukluğunun tipine göre yaygınlık değişmektedir. Bunlardan hemiplejik ve tetraplejik olanlarda yaygın olarak görülür. Tetraplejik SP'lilerde, diğer SP tiplerine göre daha erken başlama eğilimindedir ve nöbet sıklığı çoğu zaman 16 yaşını geçince azalır (68).

SP'li çocukların % 44 - 51'inde stereognoz ve elle iki noktanın ayırt edilmesi bozulmaktadır (% 20'de astereognosia) (69). Hemiplejik SP'li çocuklarda duyuşal bozukluklar yaygındır ve bilateral duyuşal bozukluk görülür. Stereognosis ve propriyosepsiyon bilateral bozukluklardandır (70).

SP'li yetişkinlerin % 28'inde kronik ağrı vardır (71). Motor bozukluğun tipi ve şiddeti ile ilişkili olan konuşma bozukluğu ise yaygın olarak görülmektedir (en fazla diskinetiklerde) (72).

SP'li çocuklarda % 62 oranda oftalmik anormallikler mevcuttur (73). Zihinsel engelli tetraplejik SP'lilerin % 47'sinde ciddi görme bozukluğu vardır (61).

2.1.5. Radyolojik Özellikleri

Spastik SP'li çocukların beyin tomografilerinde yaklaşık % 70 oranda anormal BT bulguları vardır ve bu kişiler gelişim geriliği açısından yüksek risklidir (74). Tetraplejik SP'li çocukların % 68'inde mikrosefali görülür (61).

Beyindeki MRG anormallikleri dört gruba ayrılabilir. Bunlardan 1. grup beyin malformasyonları, 2. grup kortikal-subkortikal lezyonlar, 3. grup periventriküler beyaz cevher hasarı ve 4. Grup ise postnatal beyin yaralanmalarıdır. Grup 1 ve 2' de, hemiplejinin şiddeti biraz ağırken, grup 3 ve 4' te hafiftir. Üçüncü grup, büyük oranda alt ekstremitenin tutulumunu gösterirken, diğer gruplarda daha çok üst ekstremitelere etkilenir. Zihinsel gerilik, 1. ve 4. gruptaki çocukların üçte birinde, 2. ve 3. grupta ise daha az sıklıkta görülür. Nöbetler 1. veya 2. gruptaki çocukların yarısında görülürken, diğer iki grupta görülme oranı daha düşüktür (75).

Anormal kranial ultrason ile daha çok hemipleji ilişkilendirilirken, normal kranial ultrason diplesi ile ilişkilendirilmiştir (76).

Talamus veya serebellar hemisferdeki bilateral hipoperfüzyon spastik SP'li çocuklarda bulunur. Hafif düzeydeki azalmış perfüzyon, motor gelişimdeki hafif gecikme ile ilişkilirken, şiddetli hipoperfüzyonu olan çocukların tamamına yakını ileri düzeyde gelişim geriliğine sahiptir (77).

2.1.6. Serebral Palside Sınıflandırma

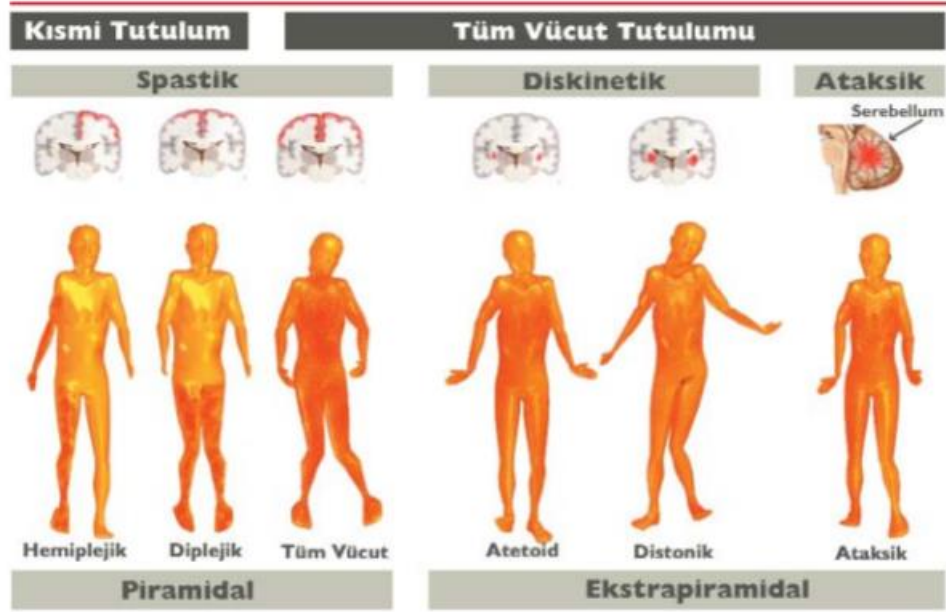
Serebral palsy teşhisi koyarken standart bir kriterin bulunmaması ve birçok semptomun birlikte değerlendirilip ona göre karar verilmesi gerektiğinden dolayı genellikle sınıflandırması da zordur.

Serebral palside sınıflandırma farklı kriterlere göre yapılabilmektedir. Genel olarak ekstremitte tutulumuna göre, lezyon yerine göre ve tonusa göre farklı sınıflandırma yapılmaktadır (78).

SP'de ekstremitte tutulumuna göre sınıflandırma yapılırken monopoleji, hemipleji, dipoleji ve kuadripleji olarak adlandırılır. Yalnız bir alt veya üst ekstremitenin tutulumu monopoleji, vücudun bir tarafı tutulursa hemipleji olarak adlandırılır. Alt ekstremiteler ve gövdede fazla üst ekstremitelerde nispeten daha az tutulum gösterirse dipoleji, iki alt ekstremitte bir de üst ekstremitte tutulursa tripleji olarak adlandırılır. Baş, boyun, gövde ve tüm ekstremitelerin etkilendiği ağır tutulum ise kuadriplejidir. En çok görülen SP formu dipolejidir. Daha az oranda hemipleji ve kuadripleji görülür. Monopoleji ve tripleji ise az miktarda görülmektedir (78).

SP'nin tonusa göre sınıflandırılması spastik, diskinetik ve ataksik SP şeklindedir. Piramidal sistem lezyonlarında spastik, ekstrapiramidal sistem lezyonlarında diskinetik ve ataksik SP görülür. Spastik SP kas tonusunun artışıyla karakterizedir. Diskinetik SP'de kontrolsüz ve istemsiz hareketler görülür. Ataksik SP ise inkoordinasyon ve denge bozukluğu ile karakterizedir (78).

Şekil 1. Beyinde oluşan lezyonun yerine göre serebral palsi tipleri (78).



2.2. SEREBRAL PALSİDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Serebral palsili hastalar için tedavi türleri, hastanın spesifik semptomlarına bağlıdır ve fizik tedaviden ilaç kullanımına ve cerrahiye kadar uzanmaktadır.

2.2.1. Genel Stratejiler

Nörogelişimsel tedavi (Bobath yöntemi); kas tonusunun sensorimotor bileşenlerini, refleksleri, anormal hareket düzenlerini, postural kontrol, duyu, algı ve hafızayı spesifik taşıma tekniklerini kullanarak kontrol etmeyi amaçlayan yaygın bir stratejidir.

2001 Amerikan Serebral Palsi ve Gelişim Tıbbı Akademisi (AACPD) kanıt raporunda, nörogelişimsel tedavisi olan hastalar dinamik hareket açıklığında bir miktar derhal iyileşme göstermesine rağmen, nörogelişimsel tedavinin anormal motorik tepkileri değiştirdiğine, yavaşlattığına veya engellendiğine dair tutarlı bir kanıt bulunmadığını belirtti. fonksiyonel motor aktivitelerin kontratları veya daha normal motor gelişimini kolaylaştırdı (79).

Diğer bir spesifik serebral palsi tedavisi olan iletken eğitimi, 2003 yılında AACPD tarafından gözden geçirilmiştir. Panel, mevcut literatür temelinde, iletkenlik eğitimi için müdahale stratejisi olarak veya aleyhine bir görüş için yeterince kesin kanıt sunmadığı sonucuna varmıştır (80).

Bunlara ek olarak phelps, temple fay, kabat, rood, vojta, hipoterapi, kısıtlamaya dayalı hareket tedavisi, amaçlanmış fonksiyon odaklı yaklaşım fizyoterapide geliştirilmiş diğer tedavi yaklaşımlarıdır.

2.2.2. Fizik Tedavi

Fizik tedavi, bir SP hastasının yaşam kalitesinin artırılmasında uzun vadeli önemli etkilere sahiptir (81).

Kas güçlendirme ve fitness programları SP'li hastalar için popüler müdahalelerdir ancak nörogelişimsel tedavinin savunucuları dirençli egzersiz kullanımına karşı dikkatli olunmasını tavsiye eder. Çünkü spastisiteyi arttırdığı düşünülmektedir (82).

Yakın zamanlarda yapılan birkaç çalışma dirençli egzersizin etkinliğini incelemiştir. Bir çalışmada, serebral palsili çocukların, sağlıklı çocuklara kıyasla güçlendirme egzersizlerinden hemen sonra kuadriseps femoris kasında spastisite artışının olmadığı gösterilmiştir. Çalışma ayrıca kas güçsüzlüğüyle birlikte gelişen işlev bozukluğunda dirençli egzersizin kas güçlenmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir (82). Yetişkin spastik diplejili kişilerde 10 hafta süren kuvvet antrenman programı, alt ekstremitelere için çalışıldı. Çalışma sonunda yetişkin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, spastik diplejili hastalar ayakta durma ve yürüme, kas kuvveti, yürüme hızında ve kaba motor fonksiyonunda artış sağladı (83). Bir derleme çalışmasında, beyin felci olan kişilerde kuvvet eğitiminin kas gücünü artırmanın yanısıra motor aktiviteyi de geliştirdiği bulunmuştur (81).

SP'li bir çocuğu ailesinin düzenli olarak fizik tedavi seanslarına taşıması, ailede ciddi stres nedeni olabilir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada, aralıklı fizyoterapi programının katılımcıları ile sürekli fizyoterapi programına katılanlar

karşılaştırıldı. Yüksek yoğunluklu çalışmalarda daha fazla iyileşme görüldü; ancak iki programda da dinlenme döneminde çocukların gerilemediği gösterilmiştir (84).

2.2.3. Medikal Tedavi

2.2.3.1. Botulinum toxin

Üst motor nöron sendromu genellikle motor fonksiyon bozukluğunun ortak belirtilerine, karakteristik olarak spastisite ve kontraktürlere yol açar. Botulinum toksini (Botox), Clostridium botulinum adlı bakteriden elde edilen botulinum toksini tip A'nın bir formülasyonudur. Bu bakterinin ürettiği bir protein, asetilkolinin salınımını engelleyen ve kasların gevşemesine neden olan bir protein üretir. Çalışmalar ekin yürüyüşündeki spastisitesinin tedavisinde botulinum toksin tip A'nın kullanımını desteklemektedir. İncelenen çalışmalarda, her bacakta gastrokinemiusun medial ve lateral başları olmak üzere en az iki bölgeye enjeksiyon yapıldı (85,86). Botulinum toksini tip A enjeksiyonları, seri döküm ile eşdeğer etkidir (87).

2.2.3.2. Baclofen (Lioresal)

AACPDM Tedavi Sonuçları Komitesi İnceleme Paneli tarafından 2000 yılında sistematik literatür taramasında spastik ve distonik SP için intratekal baklofen uygulaması değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda alt ekstremitelerde spastisitenin sınırlı düzeyde azaldığı bildirilirken, üst ekstremitelerde etkisi belirsizdir. Kullanımdaki komplikasyonlar arasında baş ağrısı, bulantı, enfeksiyonlar, uyku hali, hipotoni, kusma, BOS sızıntıları ile nöbet aktivitesi vardır (88).

Başka bir çalışmada, gross motor fonksiyon seviye IV ve V olan SP'li çocuklarda intratekal baklofenin sürekli kullanımı, büyük oranda uykusuzluk, ağrı ve spazmı azaltmış ve bağımlılığın azalmasıyla birlikte bakım kolaylığı sağlamıştır (89).

2.2.4. Cerrahi Tedavi

Selektif dorsal rizotomi, spastisiteyi minimuma indirmek veya ortadan kaldırmak amacıyla omurilik segmentlerinden L1 ve S2 arasındaki dorsal köklerin seçilip kesilmesiyle yapılan cerrahi işlemdir. Cerrahiden sonra propriyoseptif kayıplar, mesane veya barsak fonksiyonunda bozukluk, belirgin hipotoni, kalıcı sırt ağrısı veya omurga deformiteleri gibi durumlar meydana gelebilir (90).

Serebral palsili çocuklarda spastisiteden dolayı % 59'a kadar kalça çıkığı görülebilmektedir. Açık kalça çıkığı olanların yaklaşık yarısı ağrıdan da şikayetçidir (91). Yapılan cerrahi işlemler arasında yumuşak doku ameliyatı, majör rekonstrüktif femoral veya pelvik osteotomiler ve proksimal femoral rezeksiyon gibi telafi etmeye yönelik uygulamalar bulunur. Kalça subluksasyonu için proksimal femoral varus osteotomisi yaygın bir cerrahi yöntemidir ve uygun yumuşak doku işlemleri ile birlikte yapılabilir. Tek taraflı subluksasyon durumunda uygulanan cerrahi, skolyoz ve pelvik eğikliğın azaltılmasında, spastik kalçanın stabilizasyonunda önemli etkiye sahiptir. Ameliyattan sonra, hastaların kalça yuvaları en az altı hafta hareketsiz halde bekler (92).

2.2.5.Yardımcı Araçlar

Ortezler, istenmeyen eklem hareketlerini ve pozisyonlarını önlemek amacıyla yaygın olarak fizik tedavi, medikal tedavi, ortopedik cerrahi ve beyin cerrahisi ile birlikte kullanılmaktadır.

Alt ve üst ekstremitte için elektrik stimülasyonu da kullanılmaktadır (93,94). Serebellar stimülasyonun, spastisiteyi ve nöbetleri, kaslardaki tonus artışını, kasılmaları ve atetoid hareketleri azaltabileceği bildirilmiştir (95).

2.3. SEREBRAL PALSİ VE ENFEKSİYON

Merkezi sinir sisteminin doğrudan enfeksiyonu, maternal veya konjenital enfeksiyona karşı immünize edilmiş enflamatuar tepkiye zarar veren veya hipoksik-iskemik olaylar gibi enfeksiyondan kaynaklı sekellerin hepsi beyin hasarına neden olabilir (96).

SP ile ilişkili doğuştan enfeksiyonlara neden olan patojenler değişkenlik gösterebilir, ancak genellikle sitomegalovirüs (CMV) dahil olmak üzere nörotropik virüslerdir. Korioamniyonit veya idrar yolu enfeksiyonu gibi maternal bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis ve menenjit gibi yenidoğan bakteriyel enfeksiyonları SP ile ilişkilendirilmiştir ve spesifik SP alt tipleri ile ilişkili olabilir (96).

Enfeksiyonun özellikle konjenital enfeksiyonun, SP gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (96). SP'nin motor bozukluğunun ciddiyetine göre enfeksiyonu

araştıran bir çalışmada, konjenital enfeksiyon, ciddi motor bozukluğu ile anlamlı şekilde ilişkilidir (97).

Konjenital viral enfeksiyonun SP gelişiminde büyük rolü olduğu görülmektedir. Gibson ve ark. nörotropik virüslere perinatal maruz kalma ve SP gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (98).

Bakteriyel vajinoz, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), korioamniyonit ve hatta solunum yolu enfeksiyonu gibi maternal enfeksiyonların da SP gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (99-101).

Miller ve arkadaşlarının yaptığı popülasyona dayalı bir kohort çalışmada, maternal genitoüriner sistem enfeksiyonları ve hamilelikte antibiyotik kullanımı, SP riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (100).

Son zamanlarda elde edilen verilerin çoğu, korioamniyonite SP için bir risk faktörü olarak odaklanmıştır. 19 bağımsız çalışmanın incelendiği 2000 yılında yapılan bir meta-analizde, hem erken hem de term bebeklerde klinik korioamniyonit ile SP veya kistik periventriküler lökomalazi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (22). Başka bir vaka kontrol çalışmasında, klinik korioamniyonitin yine SP için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi ve vadeli bebekler için dört kat genel bir risk artışı olduğu belirtildi (102). Diğer çalışmalar histolojik korioamniyonit ile SP riskinin arttığını göstermiştir (103-105).

Hamilelik sırasında E. coli bakteriüri, herhangi bir enfeksiyon, şiddetli enfeksiyon, hamilelik ve doğum sırasında antibiyotik tedavisi, doğum sonrası antibiyotik kullanımı ve ateş gibi enfeksiyonla ilişkili faktörler, spastik hemipleji ve diğer SP alt tipleri ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (106).

Birkaç hipotez olmasına rağmen, enfeksiyonun SP'ye neden olma patofizyolojisi hala iyi tanımlanamamıştır. Değişik patolojik mekanizmalar önerilmiş ve çalışılmıştır. Bununla birlikte, hiçbiri kesin olarak kanıtlanmamıştır ve enfeksiyonun neden olduğu SP, çok faktörlü nedenlerden dolayı olabilir.

Doğrudan ve dolaylı beyin hasarı, fetal enflamatuar yanıt ve enfeksiyondan kaynaklanan hipoksik-iskemik beyin hasarı olan maternal enfeksiyonlar ve intrauterin

enfeksiyonların tümü, SP'ye neden olan enfeksiyonun patogenezi olarak sunulmuştur (102,107).

Enfeksiyon, plasenta dolaşım sistemine geçince, konjenital veya viral patojenlerle utero enfeksiyonda olduğu gibi, beyinde doğrudan nöronal hasara veya pro-enflamatuar bir sitokin yanıtı nedeniyle dolaylı hasara neden olma potansiyeline sahiptir (98).

Direkt nöronal ve beyin dokusu hasarına neden olan CMV gibi bazı nörotropik virüs kanıtları vardır. CMV'nin nöral progenitör hücreleri enfekte ettiği ve hücre büyümesinde ve farklılaşmasında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (108).

Beyaz cevher hasarı veya periventriküler lökomalazi (PVL) adı verilen daha spesifik bir beyaz cevher hastalığı şekli SP ile ilişkilidir. Enterovirüsler ve parekhovirüsler, ensefalit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna neden olan yenidoğanların patojenleridir. Bu ensefalit, manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) beyaz cevher yaralanmasına dair kanıtlarla ilişkilendirilmiştir (109).

Her ne kadar iyi anlaşılmamış olsa da, virüsün doğrudan zarar vermesinden ziyade merkezi sinir sistemindeki viral enfeksiyonun, lenfositik infiltrasyonu tetikleyen çeşitli MSS hücre tipleri tarafından IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokin üretimine yol açtığı varsayılmaktadır. Bu bağışıklık tepkisi daha sonra sinir hücrelerinde otoimmün tipte hasara yol açabilir ve anormal vaskülarizasyon ve fetal kan akışı gelişmesine ve sonuçta beyaz cevher hasarına yol açabilir (100,103,107,109,110).

Viral patojenlerin konjenital enfeksiyonlarına ek olarak, bakteriyel maternal enfeksiyonlar, PVL ve dolayısıyla SP gibi beyaz madde hasarının gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Maternal bakteriyel enfeksiyonlar intrauterin enfeksiyona ve dolayısıyla hem maternal hem de fetal pro-enflamatuar yanıtı yol açar. Bu proinflamatuar cevap, intraventriküler kanama, beyaz madde hasarı ve PVL dahil olmak üzere nörolojik hasara yol açar (22,100,103).

Enfeksiyonun SP gelişmesindeki rolünü açıklayan başka dolaylı mekanizmalar önerilmiştir. Plasental gaz değişiminin ve kan akışının kesintiye uğramasına bağlı fetal

hipoksik-iskemik beyin hasarı ve plasental inflamasyondan kaynaklanan enfeksiyon SP'ye yol açabilir. Erken başlayan bakteriyel sepsis veya menenjit gibi yenidoğanın postnatal enfeksiyonları, SP de dahil olmak üzere erken çocukluk döneminde nörogelişimsel bozulmaya neden olabilir (111).

Yenidoğan menenjit, iskemik inme ve beyin hasarına muhtemelen de SP'ye neden olabilir. Güçlü kanıtlar, erken doğum beyin ve yenidoğan beyin beyaz cevher lezyonlarının patogeneğinde enfeksiyon rolünü desteklemektedir. Sepsisli yenidoğanlarda veya ispatlanmış enfeksiyonu olan annelerde doğanlarda beyaz cevher hasarı riski daha yüksektir (112).

Intrauterin enfeksiyon indeksi olan akut korioamniyonit kanıtı, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde serebral palsy için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (113).

Periventriküler lökomalazidekine benzeyen beyaz cevher lezyonları, sistemik olarak yenidoğan kedi yavrularına endotoksin tatbik edilmesiyle deneysel olarak uyarılmıştır (114).

2.4. SİTOKİNLER

Sitokinler çözümlü (salgılanan) proteinler veya glikoproteinlerdir. Hedef hücrelerin aktivitesini kontrol eden veya düzenleyen sitokinler özel reseptör ligandlarına bağlanarak sinyal iletimi ve ikincil haberci yolları başlatır. Pleiotropik bir grup olan sitokinler vücutta birçok organ sistemini etkileyebilmektedir. Çeşitli sitokinlerin etkileşimi bir ağ şeklini alabilir. Bu ağ etkileşimi de gen aktivasyonu veya baskılaması ile sonuçlanır. Sitokinler içerisinde interlökinler, interferonlar ve tümör nekrozis faktör gen ailesini şeklinde grupları barındırır (115). Bunlara ek olarak yakın süreçte yeni sitokinler (başlıca interlökin-10 homologları) tespit edilmiştir (116). Sitokinler sınıflandırılırken en yaygın kullanılan sınıflandırma sisteminde, sitokinler, Th1 (pro-inflamatuvar sitokinler, TNF- α ve interlökin-1 gibi) ve Th2 (anti-inflamatuvar sitokinler, interlökin-10 ve interlökin-4 gibi) olmak üzere iki gruba ayrılır. Anti-inflamatuvar sitokinler, bağışıklık tepkisinin azalmasını sağlarlar. Bunu hücrel aktivasyona karşı koyarak yapmaktadırlar. Pro-inflamatuvar sitokinler doğrudan ya da dolaylı olarak inflamatuvar süreçlerine katılırlar.

Ancak bazı sitokinler (IL-6 gibi) bu genel sınıflandırmaya uymayabilir. Yani etkileşime giren hücre tipine göre hem pro-inflamatuvar hem de anti inflamatuvar etki gösterebilir. Bağışıklık sisteminde Th1/Th2 dengesini sitokin uyarımına verilen farklı yanıtlar sağlamaktadır. Her iki yönde bu dengenin bozulması, birçok bağışıklık ve enfeksiyonel hastalığın klinik seyrini etkilemektedir (115).

Sitokinler uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığında oldukça düşük ağırlıklı maddelerdir. Sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Bu bakımdan hormona benzerler ancak hormon değildirler. Otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (117).

2.4.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

1. Sitokinler, hedef hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasına aracılık eder ve immün yanıtın yoğunluğunu ve süresini düzenler (118)
2. Hücresel ve humoral immün yanıtların oluşmasına yardımcı olurlar (118)
3. İnflamatuvar yanıtı uyarıcı etkide bulunurlar (118)
4. Yara iyileşmesini sağlarlar (118)
5. Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına sebep olurlar (118)
6. Hematopoezin düzenlenmesini sağlarlar (118)
7. Düşük seviyelerde ateş, myalji, baş ağrısı, akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulgularına, yüksek konsantrasyonlarda ise şok ve ölüme yol açarlar (118)
8. Embriyogenezi ve sinir sisteminin gelişimini sağlarlar (118)
9. Antiviral etki ederler (118)

Çizelge 2. Sitokin aileleri ve özellikleri

ALTI SİTOKİN AİLESİ (118)		
Aile Adı	Temsil Eden Sitokinler	Açıklama
İnterlökin 1 ailesi	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33	IL-1, belirlenen ilk interferon olmayan sitokindi. Bu ailenin üyeleri önemli inflamatuvar mediatörleri içerir.
Hematopietin Ailesi	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL15, IL-21, IL-23, GM-CSF, G-CSF, Groft hormon, Prolaktin, Eritropietin/hematopietin	Küçük sitokinlerden oluşan bu büyük aile farklı dizler ve işlevler görür.
İnterferon ailesi	IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24	IFN'ler, anti-viral tepkilerde önemli rollere sahip olsa da, hepsi, immün tepkilerin önemli düzenleyicileridir.
Tümör Nekroz Faktörü ailesi	TNF- α , TNF- β , CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LT β	Bu ailenin üyeleri çözünür ya da zara bağlı olabilir; immün sistem gelişimi, efektör fonksiyonlar ve homeostazda rol oynarlar.
İnterlökin 17 Ailesi	IL-17 (IL17-A), IL17B, C, D ve F	Bu en son keşfedilen ailedir. Üyeleri nötrofil birikimini ve aktivasyonunu destekleyen proinflamatuvar sitokinlerdir.
Kemokinler	IL-8, CCL19, CCL21, RANTES, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α)	Kemoatraktan fonksiyonuna hizmet ederler.

Doğal olarak oluşan proinflamatuvar sitokin inhibitörleri, proinflamatuvar sitokin kendisine veya spesifik reseptörüne bağlanarak sitokin-sitokin reseptörü etkileşimlerini bloke ederek proinflamatuvar sitokin biyoaktivitesini nötrale eder. Bu doğal olarak meydana gelen inhibitörler arasında çözünür proinflamatuvar sitokin reseptörleri, yem alıcı reseptörleri, reseptör antagonistleri ve sitokin bağlayıcı proteinler bulunur. Bu proinflamatuvar sitokinler, antiinflamatuvar sitokinler ve doğal olarak oluşan sitokin inhibitörleri arasındaki etkileşim, enflamatuvar yanıtı ve etkinliğini belirler (118).

2.4.2. Antiinflamatuvar Sitokinler

Antiinflamatuvar sitokinler, proinflamatuvar sitokin sentezini inhibe ederek enflamatuvar yanıtı sınırlandırır. Önemli antiinflamatuvar sitokinler arasında IL-10, IL-13, IL-4 ve IL-11 bulunur (118).

2.4.3. Proinflamatuvar Sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler sistemik dolaşıma girebilir böylelikle immün hücre aktivasyonu üretebilir, ateş ve akut faz reaksiyonu gibi önemli değişikliklere neden olabilir. Temel proinflamatuvar sitokinler, tümör nekroz faktörü (TNF) -a, interlökinler IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 ve interferon- γ (IFN- γ) dır. TNF ve IL-1, enflamatuvar yanıtın başlıca aracılardır ve hücre aktivasyonu ve bir sitokin kaskadı tetikleyerek lokal cevabı düzenlemede kritik bir role sahip olduğu düşünölmektedir (119,120).

2.4.3.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Gram (-) bakterilere karşı esas mediatör olan TNF in moleköl ağırlığı 17kD'dır. Diğer enfeksiyöz organizmalara karşı da rol almaktadır. TNF enflamatuvar yanıtın önemli aracılardanndır. Lokal enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde hücre aktivasyonu ve sitokin kaskadının başlatılmasına neden olduğu için önemli role sahiptir (121,122).

TNF in birincil kaynağı olarak monositler ve doku makrofajlarını söyleyebiliriz ancak lenfositler, mast hücreleri, NK hücreleri, düz kas ve endotel hücreleri,

keratinositler, astrositler ve mikroglial hücreler tarafından da üretilmektedir. TNF in TNF α ve TNF β olarak iki çeşidi mevcuttur.

TNF α kaynağını monositler, makrofajlar, nötrofiller ve fibroblastlar, aktive T hücreleri ve NK hücreleri dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinden almaktadır. Güçlü bir inflamatuvar ve immün fonksiyon aracıdır. Farklı hücre tiplerinin büyümesinde ve farklılaşmasında rol alır. Bir kısım dönüşmüş hücreler ve normal hücre tipleri için sitotoksiktir. Anjiyogenez, trombotik süreçler ve kemik rezorpsiyonunu düzenlemektedir. Lipojenik metabolizmayı ise baskılamakta etkili rol oynayan TNF α 'ya kaşektin de denmektedir (118).

TNF ateşin düzenlenmesi, başka proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, akut faz proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma sistemini aktive etme, kemik iliğini baskılama, kaşeksi gibi etkilere sahiptir (123).

2.4.3.2. İNTERLÖKİN 1

IL-1 ailesi, inflamasyon ve konak savunmasında büyük öneme sahiptir. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere 17 kDa ağırlığında iki temel alt tipi bulunmaktadır. IL-1 α dolaşımda aktif olarak bulunur. IL-1 β ise aktif olarak bulunmaz (124).

IL-1 monositler, makrofajlar, epitel ve endotel hücreleri, fibroblastlar, adipositler, astrositler, dendritik hücreler, NK hücreleri, ve bazı düz kas hücreleri gibi birçok hücreden kaynağını almaktadır.

T hücreleri, B hücreleri, monositler, eozinofiller, fibroblastlar, dendritik hücreler, karaciğer hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve bazı sinir sistemi hücreleri gibi birçok farklı hücre tipinde biyolojik faaliyet gösterir. IL-1'in canlı üzerindeki etkileri, ateş, akut faz tepkisi, lokal enflamasyonun uyarımı ve nötrofil üretiminin uyarılması gibi sistemik etkileri içerir (118).

Dolaşımda daha çok IL-1 β bulunur. IL-1 in biyolojik etkileri TNF ile benzerlik göstermektedir. Sitokin yoğunluğuna göre etkisi değişmektedir. Düşük yoğunluklarda lokal inflamasyona aracılık eder. Daha yüksek miktarlarda salgılandığında ise

dolaşıma katılarak ateş, akut faz reaksiyonları, zayıflama gibi etkilere neden olur. Osteoklastik aktiviteyi de artırabilir (125).

2.4.3.3. İNTERLÖKİN 6

IL 6 inflamasyon, immün yanıtlar, onkogenез ve hematopoezin önemli bir düzenleyicisidir. Molekül ağırlığı 26 kDa dır (126)

IL-6 akut faz cevabının bir uyarıcısı olmakla beraber, B hücre farklılaşması ve T hücre aktivasyonu gibi immün yanıt süreçlerinde rol alır. Ayrıca IL-6 kronik inflamasyona geçişin de düzenleyicisidir. Üretimi doku hasarı ve inflamasyon ile tetiklenir (126).

Bazı T hücreleri ve B hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, endotel ve kas hücreleri, adipositler ve astrositler gibi çeşitli hücreler tarafından üretilir (118).

2.4.3.4. İNTERLÖKİN 9

14 kD'lık pleiotropik bir sitokin olan IL-9 çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından üretilmektedir. T lenfosit büyüme faktörü (TLBF) olarak ta adlandırılır. Kaynağı bazı aktif yardımcı T hücreleridir. Mast hücreleri tarafından da üretilmektedir (127).

IL-9 inflamatuvar süreçlere katılır. Parazitlere ve tümörlere karşı bağışıklıkta görev alır. Ayrıca eozinofil ve mast hücre aktivasyonu, IgE üretimini uyarma gibi etkilere sahip olduğu için astım gibi alerjik hastalıkların patogeneğinde de rol alır (128). IL-9 IL-8 üretimi, nöron farklılaşması, mast hücre proliferasyonu gibi çeşitli hücre proliferasyonlarında rol alır (129).

2.5. İNFLAMASYON VE SİTOKİNLER

Sitokinler inflamatuvar cevabın her aşamasında yer alır. İnflamatuvar cevap başlarken, devam ederken ve de biterken sitokinler lokal ve sistemik olarak etki eder.

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarıyla birlikte lökositlerin ve plazma proteinlerinin dokuya ulaştırıldığı bir süreçtir (119). Doku hasarı, enfeksiyon gibi durumlarda immün hücrelerin tehlike sinyalleri ile uyarılması ile de inflamatuvar cevap başlar. Organizmanın inflamatuvar cevabı doğal ve edinilmiş olarak ikiye ayrılır. Sitokinler ise her iki şekilde de aktiftir. Hücreleri uyaran tehlike sinyalleri ise PAMP'lar ve DAMP'lardır. Bu mediatörlerin spesifik reseptörlere bağlanması ile proinflamatuvar sinyalleşme başlar. TNF, IL-1, IL-6 gibi erken proinflamatuvar sitokinlerin üretimi hızlanır. Bu sitokinler de diğer proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin üretimini artırır. Böylece immün cevap çoğaltılmış olur. Sadece sitokinler değil, proinflamatuvar mediatörler, lökotrienler de üretilir. Bunlar inflamasyonu tamamlar ve pıhtılaşmaya neden olur. Devam eden süreçte ise antiinflamatuvar sitokinler ve sitokin inhibitörleri üretilir. Bunlar ise doku hasarını sınırlar ve ayrışmaya neden olur. Bu şekilde inflamatuvar cevabı sonlandırır (130).

Lökositlerin inflamatuvar bölgeye birikimi; endotel hücre aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin salınmasıyla başlar. Lökosit endotel hücre adezyonuyla lökositlerin salınımı şeklinde devam eder. Daha sonra lökositlerin transendotelial göçü, kemotaktik gradyan boyunca göç ve inflamasyon bölgesinde reaktif oksidanların, proteinazların, antimikrobiyal polipeptitlerin salınması şeklinde sonlanır. Sitokinler ise bu olayların tamamında görev alır (131).

2.6. MAST HÜCRELERİ

İlk defa 1879 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanan mast hücrelerinin büyüklüğü insanda 30 µm, kemirgenlerde ise 3.5–22 µm civarındadır. Sitoplazmalarında ise 50 ile 500 arası salgı granülü içermektedir (132).

Mast hücrelerinin çoğunlukla bulunduğu bölgeler solunum yolları, gastrointestinal sistem mukozası, deri, mesane ve merkezi sinir sisteminde kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerdir. Histolojik olarak gösterilme şekilleri toluidin mavisi gibi metakromatik boyalarla, alsiyen mavisi-safranin ikili boyaması, kloroasetat esteraz aktivitesi ve anti-triptaz ve anti-kimaz immunohistokimya teknikleri ile yapılmaktadır (133).

Granüllerinde birçok maddeyi sentezleyip depo eden mast hücreleri uyarıldıklarında içerisindeki mediyatörleri dışarı verir. Bu mediyatörler hücre içinde depolanan ve depolanmayan olarak iki gruptur. Uygun uyarılar ile sentezlenip granüllerde depolanan mediyatörler; histamin, heparin, sitokinler, kemotaktik maddeler, kininler, proteazlar ve peptitlerdir. IgE ve antijenler gibi uyarılar sonucunda sentezlenip serbest bırakılan mediyatörler ise prostaglandinler, lökotrinler, platelet aktive edici faktör gibi maddelerdir. Ömürleri kısa olan bu maddeler yeniden sentezlenir. Bununla birlikte mast hücreleri nitrik oksit (NO) ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi farklı fizyolojik süreçleri etkileyen maddeleri de sentezleyebilmektedir (134,135).

Çizelge 3. Mast hücre granüllerinde depolanan ve yeni sentezlenen mediyatörlerin fonksiyonları (134,135)

Granüllerde hazır olan mediyatörler	Fonksiyon
Histamin	Vazodilatasyon, endotel aktivasyonu, pulmoner fibrozis, eozinofil kemotaksisi
Heparin	Antikoagülan, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve lenfosit aktivasyonunun inhibisyonu
Kimaz	Anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümü. Remodeling, lipoprotein yıkımı
Triptaz	Endotel aktivasyonu, fibrinojen bölünmesi, düz kas hücrelerindeki mitojenik etki, prostromelizini aktive eder
Kondroidin Sülfat E	Lipoprotein bağlanması
Katepsin G	Protein yıkımı, doku ve damar remodelingi, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümü
Karboksipeptidaz	Metalloproteinaz, remodeling
Doku plazminojen aktivatörü	Kan pıhtısının çözünmesi

Yeniden sentezlenen mediyatörler	
Trombosit aktive edici faktör	Trombosit aktivasyonu, vazokonstriksiyon
Tromboksan	Trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma
PGD ₂ , PGE ₂	Lökosit kemokinesis, vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu
LTC ₄ , LTB ₄	Lökosit kemotaksisi, düz kas kasılması

Mast hücreleri, kökenini kemik iliğindeki multipotent hematopoetik kök hücrelerden alır. CD34+, FceRI-, Kit+ şeklinde kanda dolaşırlar. Dokularda terminal farklılaşmaya uğrarlar ve yaşamlarını kök hücre faktörü (SCF) sayesinde sürdürürler. SCF mast hücre adezyonunu ve mediyatör salınımını düzenler. SCF yokluğunda ise mast hücreleri apoptoza uğrarlar. IL-6 ve sinir büyüme faktörü (NGF) hematopoetik kök hücrelerden mast hücre gelişimini artırır. Glukokortikoidler ve IL-4 ise mast hücre gelişimini baskılar (136). İnsanda mast hücreleri granüllerindeki proteaz içeriklerine göre; mukozal mast hücresi(MCT) ve bağ dokusu mast hücresi (MCTC) olarak sınıflandırılmıştır. MCT triptaz içerir ve çoğunlukla bronşial ve nazal mukozada bulunur. Alerjik reaksiyonlardaki ilk cevapta rol oynar. MCTC ise daha çok deride, sinir sonlanmalarında ve damarların yakınında bulunur. Kan akımının regülasyonuna katkı sağlar. MCTC MCT ye göre daha fazla histamin bulundurur ve T lenfosit bağımlıdır. Sitokin içeriği IL-4 tür. MCT de ise IL-4, IL-5, IL-6 dir. Proteaz içeriği MCT de triptaz, MCTC de ise triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsindir (137).

Mast hücrelerini uyaran faktörler çoktur ancak en etkili faktör olarak IgE söylenebilir. Anafilatoksinler (C3a ve C5a), bakteriler (Escherichia coli), radyolojide kullanılan kontrast maddeler, kimyasal maddeler, ksenoöstrojenler, bazı ilaçlar, serbest radikaller, büyüme faktörleri, hormonlar, nörotransmitterler, nöropeptitler, sitokinler, fiziksel şartların değişmesi, radyasyon, virüs ve toksinler de diğer mast hücre uyaranlarıdır (138).

Mast hücrelerinin yüzeyinde birçok reseptör yerleşmiştir. Bunlar mast hücre aktivasyonunda ve baskılanmasında etkilidir. IgE için yüksek affiniteli reseptör görevi

gören Fc-epsilonRI ana aktivator reseptordur. Diğere reseptorler ise IgG reseptorleri, Fc-gamaRI, Fc-gamaRIIA ve B, Fc-gama RIIIA reseptorleridir (139).

2.6.1. Mast Hücrelerinin Fonksiyonları

Mast hücrelerinin yaygın olarak bilinen fonksiyonu IgE aracılığı ile alerjik reaksiyonlarda rol almasıdır. IgE aracılı reaksiyonlarda birtakım biyokimyasal aktiviteler ve damar geçirgenliğinde artma, adezyon moleküllerinin salınımı, hücre göçü gibi olaylar gerçekleşir. Bu olaylara göre reaksiyonun erken ve geç fazı gerçekleşir. Stres durumunda da mast hücre mediyatörlerinin bazı reaksiyonların gerçekleşmesinde rol aldığı bildirilmiştir (140).

Mast hücrelerinin eozinofillerin aktivasyonu ve kemotaksisi, IL-6 ve 8 gibi sitokinlerin salınımı, makrofajların uyarılması gibi süreçlerde de etkisi vardır (141).

Ayrıca mast hücreleri bakteriyel enfeksiyon sırasında TNF α salgılayıp lökosit göçüne neden olmaktadır (142). Bununla birlikte damar geçirgenliğinin artırılmasında, inflamasyon bölgesine hücre göçünde rol oynamaktadır. Doku hasarından sonraki süreçte ise, remodelling olarak ifade edilen dokunun yeniden şekillenmesinde ve anjiogenez olarak ifade edilen dokuda tekrardan damarların oluşmasında etkilidir. Yara iyileşmesi, fibrozis gibi süreçlerde mast hücrelerinin etkinliği görülmektedir. Fibroziste fibroblastları uyarması bakımından önemlidir (141). Mast hücreleri pıhtılaşma ve fibrinoliz süreçleri ile de alakadardır. Mast hücre mediyatörlerinde bulunan antitrombik ve fibrinolitik maddeler vasküler trombozun önlenmesi ve tamirinde gereklilik duyulan maddelerdendir (143).

Mast hücrelerinin etkinliği alerjik olmayan hastalıklarda da bildirilmiştir. Ayrıca stres ile birlikte seyri kötüye giden nöroinflamatuvar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklardan bazıları bronşektazi, pnömoni, kistik fibrozis, KOAH, kor pulmonale, akciğer kanseri, silikozis ve sarkoidoz, gastrit, hepatit, pankreatit, MI, siroz, ateroskleroz, astım, migren, osteoartrit, romatoid artrit, MS, skleroderma, fibromiyalji, atopik dermatit, nörofibromatozis, irritabl barsak sendromu, interstisyel sistit, kronik prostat, kardio vasküler bozukluklar olarak söylenebilir (144). Mast hücre mediyatörlerinde bulunan aminler, proteoglikanlar,

sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerden dolayı mast hücrelerinin sinir iletiminde ve sinir hücrelerinin gelişiminde önemli ölçüde etkili olduğu düşünülmektedir (145).

2.6.2 MAST HÜCRELERİ VE İNFLAMASYON

Mast hücreleri enfeksiyona karşı savunmada rol almaktadır. Bununla birlikte daha çok doku hasarından sonra ortaya çıkan inflamatuvar cevabın oluşmasında ve seyrinde rol alır (146).

Mast hücreleri uyarıcı ajanın özelliklerine göre bazı maddelerin salgılanması, başka hücrelerin uyarılması yada baskılanması yoluyla, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, nörojenik inflamasyonda ve inflamatuvar hastalıklarda etkin rol almaktadır (147, 148). Genellikle mast hücrelerinin fonksiyonlarından histamin aracılığıyla inflamatuvar araçların ortama verilmesi bilinmektedir. Bununla birlikte sitokinler ve proteazlar aracılığı ile doku remodelingi, inflamasyon sahasına hücre göçü gibi süreçlerle de büyük oranda ilişkilidir. Ayrıca yine sitokinler, kemokinler gibi maddelerle birlikte diğer immün hücrelerle olan iletişimde yer alır. Böylece immün sistemin düzenlenmesinde de rol oynar (146, 149).

İnflamasyonda doku bütünlüğünün korunması, hasarın en aza indirilmesi ve tekrar onarılması için de gereklidir. Yine bazı sitokinlerin salınımına sebebiyet vererek immün sistem baskılayıcı etkide de bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde diğer farklı hücrelerle etkileşime girerek rol aldığı da bilinmektedir (149).

Vücudun bakterilere, virüslere ve parazitlere karşı korunmasını sağlayarak doğal bağışıklıkta görev alırlar. Nötrofil göçüne neden olan mast hücrelerinin ayrıca bakterileri fagositoz yeteneği de vardır (150).

Mast hücreleri T hücrelerine antijen sunarak kazanılmış bağışıklıkta rol aldığı gibi, T lenfosit göçü, B hücre gelişimi gibi hücresel olaylara da neden olmaktadır. İçeriğinde bulunan bazı mediyatörler vasıtasıyla antiinflamatuvar etki göstermektedir (151).

Daha önce de belirtildiği gibi kompleks bir olay olan immün yanıtın oluşmasında ve inflamasyon belirteçlerinin ortaya çıkmasında mast hücre

mediyatörleri hem tek başlarına hem de makrofajlar ve bazı sitokinlerle birlikte düzenleyici olarak rol alırlar (152).

Mast hücreleri inflamasyonun akut fazında granüllerinde bulunan çeşitli mediyatörler aracılığı ile önemli bir rol oynamaktadır (153). İnflamasyonun akut fazında histamin dokuya has etkiler sağlamak üzere gerekli hücelere bağlanır. Diğer bazı mediyatörler pıhtılaşma kaskadında ve yerel dokunun tahribi sürecinde etki ederler. Yine mast hücrelerinin içerdiği lipid mediyatörler periferik dokularda fazla oranda etkilidir. Ayrıca daha önceden aktive olan mast hücreleri ve onların neden olduğu etkiler dolaşımdaki diğer inflamasyonla alakalı hücrelerin bölgeye ulaşmasına neden olmaktadır. Bazı mediyatörler IL-6 üretimini artırma yönünde etki ederken, triptaz, kimaz, TNF α gibi bazı mediyatörler de inflamasyon bölgesinde kollajen oluşumuna ve fibroblastları aktive ederek fibrozise yol açar (152). İlerleyen kronik inflamasyon sürecindeki sitokin havuzunun oluşmasında ve inflamasyonla birlikte ortaya çıkan diğer patolojik değişkenlikler, vasküler geçirgenlik değişimi, mukus üretimi ve sinirsel aktivitenin artırılması gibi durumlarda da mast hücrelerinin etkinliği söz konusudur (152).

2.6.3. MAST HÜCRE FONKSİYONUNUN FARMAKOLOJİK OLARAK DÜZENLENMESİ

Mast hücreleri inflamasyon, savunma, doku onarımı gibi farklı süreçlerde etkinlik gösterdiği için hastalığın tedavisinde de önemli bir yere sahiptir. Bu bağlamda çeşitli medikal ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları mast hücre aktivitesini düzenleme, histamin veya sitokinlerin üretimini baskılama prensibi ile alakalıdır. Mast hücre sekresyonunu inhibe eden ilaç çok fazla bulunmamaktadır. Mast hücre aktivitesinin ve sitokin üretiminin inhibisyonuna sebep olan glukokortikoidler inflamatuvar ve alerjik rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (154). Bununla birlikte mast hücrelerinin neden olduğu balgamı önlemekte ve alevlenme tepkilerini de önleyici rol oynamaktadır (155,156).

Kondroidin sülfat güçlü bir mast hücre inhibitörü olarak kabul edilmektedir (157). Buna ek olarak siklosporin ve takrolimus da inhibitör etki gösteren ajanlardandır (158). Siklosporin mast hücrelerinde gen ekspresyonunu inhibe ederek histamin

salınımını engelleyici etki göstermektedir (159). Flavonoidler de mast hücre degranülasyonunu baskılamaktadır (160). Ek olarak makrofaj miyelin fagositozunu da inhibe ettikleri bilinmektedir (161).

Mast hücre stabilizatörleri olarak adlandırılan ilaçların genel etkisi, IgE'nin aracılık ettiği mast hücre degranülasyonunu mast hücre zarının stabilizasyonu yoluyla inhibe etmektir (162). Amlexanox, tranilast ve sodyum kromoglikat bunlardan bazılarıdır ve genel olarak kalsiyum bağlayıcı proteinlere bağlanmış gibi görünürler (162). Nedocromil sodyum ve olapatidinin konjonktival mast hücrelerinden histamin salınımını baskılama yönünde etkide bulunduğu da belirtilmiştir (163). Sodyum kromoglikat (kromolin sodyum), hafif alerjik reaksiyonlarda tedavi için ilk seçenektir (164). Diğer durumlarda da ek bir seçenek olarak yerini korur (164). Nedocromil ise sodyum kromoglikata göre daha etkili bir ilaçtır (164).

Antihistaminler grubundan olan azelastin, loratidin, ranitidin ve setirizin ise etkilerini aktif HMC-1 hücrelerinden gerçekleşmekte olan sitokin salınımını baskılayarak gerçekleştirmektedir (165). Sitokinlerin bir kısmı da mast hücre fonksiyonunu baskılayıcı etkide bulunduğu için tedavi edici olarak kullanılmıştır (166). Buna benzer olarak interferonlar da mast hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını inhibe ettiği için tedavi edici olarak kullanılmıştır (166).

2.7. SİTOKİNLER VE MAST HÜCRELERİNİN SEREBRAL PALSİ İLE İLİŞKİSİ

Serebral Palsi etyoloji ve patogenezi çok karmaşık bir hastalıktır ve hala anlaşılamayan noktaları bulunmaktadır. Nedeni doğum öncesi, doğum sırasında veya doğum sonrası bazı olaylarla ilişkili olan serebral palsinin neonatal veya prenatal dönemdeki enfeksiyonla da ciddi bir ilişkisi vardır. Henüz gelişimini tamamlamamış olan beynin plastisitesi yüksektir ve hasar oluşturucu nedenlerden daha çok etkilenmektedir. Bu etkenlerden biri de inflamasyondur. MSS enfeksiyonu, maternal veya konjenital enfeksiyon gibi durumlardaki enflamatuvar tepkilerde serebral palsideki hasar ile ilişkilidir (96). Özellikle konjenital enfeksiyon serebral palsi'de önemli bir risk faktörüdür (96). Daha önce de belirtildiği gibi, korioamniyonit, viral

ve bakteriyel enfeksiyon, menenjit gibi enfeksiyon hastalıklarının serebral palsi için birer risk faktörü olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Serebral palsi ile ilişkilendirilen enfeksiyon birtakım proinflamatuvar sitokin üretimine yol açmaktadır. Bu sitokinlerin oluşturduğu proinflamatuvar sitokin yanıtı Serebral Palsideki sinir sistemi harabiyetine neden olmaktadır (22,98,100,103). Adlino ve arkadaşları immün sistem sitokinlerinin anormal ekspresyonunun serebral palsi'ye neden olan perinatal beyin hasarını başlatabileceğini daha önce bildirilmiştir (6). Amniyon sıvıları ve kord kanındaki IL-6 ve TNF-a gibi bazı sitokinlerin, yenidoğan beyin hasarı ve daha sonraki gelişimsel sakatlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (167,168). Serebral Palsili çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, yenidoğan kanındaki enflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının kontrol bebeklerdekenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (169). Yoon ve ark. yenidoğan ultrasonografik incelemesinde SP teşhisine yardımcı olan periventriküler lökolalazi (PVL) ile amniyon sıvısındaki yüksek konsantrasyonlardaki bazı inflamatuvar sitokinlerin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (170). Sitokinler, perinatal beyin hasarının oluşumuna aracılık etmektedir (171).

Ensefalopatisi olan yenidoğan bebeklerin kanındaki yüksek olan IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-8 konsantrasyonları, artmış anaerobik beyin metabolizması ve normal olmayan nörogelişimsel sonuç ile alakalı bulunmuştur (172). Buna ek olarak asfiksi tam dönem doğumlu bebeklerin BOS'unda IL-6 ve IL-8 konsantrasyonları yüksek seviyede ölçülmüştür (173). Benzer şekilde term doğumlu 73 bebekte yapılan bir çalışmada, neonatal kanda IL-6 ve IL-8'in yüksek konsantrasyonları serebral palsi tanısı ile ilişkiliydi (171). Amniyotik sıvıda artmış IL-1, IL-6 ve TNF-a konsantrasyonları ile maternal, plasental veya fetal enfeksiyonlar neticesinde kord kanında yüksek seviyede ölçülen IL-6, serebral palsi ile ilişkilidir (174-176). Serebral palsili çocuklarda yapılan başka bir çalışmada plazma IL-1, IL-8, IL-9 ve TNF- α düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Yapılan başka çalışmalarda da amniyon sıvısı, plazma veya umbilikal kord kanındaki yüksek TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri ile Serebral palsi ve Serebral palsi ana nedenlerinden olan periventriküler lökomalazi (beynin yaygın beyaz madde hasarı)'nin gelişmesi arasında bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-15).

Bu çalışmalara paralel olarak deneysel çalışmalarda da proinflamatuvar sitokinler ile serebral palsi arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar inflamatuvar sitokin ile tetiklenmiş beyin hasarının Serebral palsi ve periventriküler lökomalazi'nin patogeneğinde etkili bir rolü olabileceğini göstermektedir (18,19). Hamile sıçan uterusuna lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu sonucunda f3tal sıçan beyinde proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL 1- β mRNA'sı ekspresyonunda doza bağımlı bir artış olduğu gösterilmiştir (177,178). Başka bir deneysel çalışmada hamile tavşanlara intrauterin *E. Coli* verilmiş ve hayatta kalan fetüslerin % 6' sının beyaz maddesinde lezyon geliştiği gösterilmiştir (179).

Mast hücreleri, bağışıklık sistemi ve enflamasyonun efekt3r hücreleridir ve farklı biyolojik, kimyasal ve fiziksel uyarılar neticesinde aktive olur (28, 180). Bu aktivasyon sonucunda mediyat3rlerin salınımı gerçekleşir. Bu salınım ilk hızlı yanıt olarak gran3llerde depolanan histamin, serotonin, kimaz, heparin, triptaz ve katepsin gibi mediyat3rlerin salınımı şeklinde gerçekleşebilir. Ayrıca prostaglandinler, l3kotrienler, sitokinler ve tromboksanlar gibi diğer aracı mediyat3rler de aktifleştirilmiş mast hücreleri tarafından yeniden sentezlenip salgılanabilir (181).

Beyin mast hücreleri de beyinde inflamatuvar molek3l kaynağı olarak rol alır. Mast hücrelerinin bu rol3 bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemini zararlı uyarılardan korumak ve hasarı 3nlemek için koruyucu bir tepkisidir ve n3roinflamasyon olarak adlandırılır (182). Mikroglia ve mast hücreleri, MSS'nin koruyucu olarak g3rev yapan doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir (183). Enflamasyonun koruyucu ve faydalı bir rol g3rmesi beklense de, uzun s3reli n3roinflamasyon, beyin parankimi, kan-beyin bariyeri değişiklikleri, n3ronal hipereksitabilite ve n3ronal 3l3m gibi zararlı etkilere neden olabilir. Uzun s3reli n3roinflamasyonun bazı n3rodejeneratif hastalıklarda MSS hasarına sebep olabileceği kabul edilmektedir (182). Bu sebepten dolayı beyin hastalıklarını tedavi etmek için n3roinflamasyona olan ilgi daha da artmıştır (184). Mast hücreleri dolaylı etkisini glial hücreler ve n3ronlarla etkileşerek gösterir ve bunun sonucunda IL-1 β , IL-6 ve nitrik oksit (NO) gibi molek3llerin salgılanmasına sebep olur. Ancak doğrudan etkisini histamin, TNF-a, kimaz gibi mediat3rlerin serbest bırakılması yoluyla gösterir. N3rojenik inflamasyon sırasında mast h3cre aktivitesi fazla olursa molek3ller ve h3cresel tepkiler artabilir, n3rodejenerasyon, n3rogenez ve kan-beyin bariyeri

geçirgenliği etkilenir. Beyinde immün cevap oluşturma ve bu cevapları güçlendirme yeteneğinde olan mast hücrelerinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda, serebral iskemi, nöropatik ağrı, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, migren, otizm ve depresyon gibi beyin hastalıklarında önemi bir rolü olduğu bildirilmektedir (185, 186).

Mast hücrelerinin hipoksik iskemik beyin hasarı, stroke, eksitotoksisite, nöroinflamasyon, nörodejenerasyon gibi süreçlerle olan ilişkisine dair birçok çalışma yapılmıştır. Gelişmemiş ratlarda yapılan bir çalışmada hipoksik iskemik beyin hasarı sonucu mast hücre popülasyonunda ve aktivasyonunda hızlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Aktive olmuş mast hücreleri daha çok nöronal hasarın gerçekleştiği bölgelerde bulunmaktadır. Aynı çalışmada mast hücre stabilizasyonunun, mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonunu azalttığını, buna bağlı olarak da beyin hasarının kontrollere nispeten % 50 oranda daha fazla azaltıldığını bildirmişlerdir (187).

Yeni doğan ratlarda yapılan çalışmalarda mast hücre degranülasyonu sonucu ortaya çıkan histaminin eksitotoksik beyin lezyonlarında özellikle TGF-beta 1 etkilerinde katkı sağladığı bildirilmiştir (188). Başka bir çalışmada histaminin embriyonik kültürlü nöronlarda NMDA reseptör aracılı eksitotoksisiteyi kuvvetlendirdiği için gelişmekte olan beyinde nöronal hasara neden olabileceği bildirilmektedir (189). Yenidoğan sıçanlarda yapılan bir çalışmada mast hücre degranülasyonu ile salınan histaminin, beyindeki iskemiden kaynaklanan nöronal hasara aracılık ettiği bildirilmektedir (190).

Kromoglikat gibi antihistamin ilaçların, IL-9 uygulanmış farelerde ibotenat ile indüklenen beyin lezyonlarını büyük oranda azalttığı gösterilmiştir (30). Benzer şekilde hipoksik iskemik beyin hasarı oluşturulan deneysel bir çalışmada, normal farelerde IL-9 uygulamasının ibotenat ile oluşturulan beyin hasarını artırdığı ancak genetik olarak mast hücresi bulunmayan farelerde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya yaşları 3-18 arasında 26 sağlıklı kontrol (14 erkek, 12 bayan) ve 30 serebral palsili (15 erkek, 15 bayan) gönüllü bireyler dâhil edildi. Bu çalışmaya dâhil edilen hastalar, Düzce ilinde bulunan Özel İzle Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi'nde eğitim gören Serebral Palsi tanısı almış çocuklardan oluşmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri (Serebral Palsili Grup):

- 3-18 yaşları arasında olmak
- serebral palsi tanısı almış olmak
- kronik herhangi bir nöro-inflamatuar hastalığı olmamak (otoimmün veya mikrobiyal)
- halihazırda herhangi bir enfeksiyon geçiriyor olmamak
- kronik herhangi bir mast hücre hastalığı olmamak (mastositoz vb)
- halihazırda herhangi bir alerjik hastalık geçiriyor olmamak
- lökositoz veya lökopenisi olmamak
- herhangi bir nedenle immün-süpresif ilaç kullanıyor olmamak

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri (Kontrol Grubu):

- term ve normal doğumlu olmak
- 3-18 yaşları arasında olmak
- herhangi bir hastalığı bulunmamak
- herhangi bir nedenle herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak

Çalışmasının yapılabilmesi için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından onay alınmıştır (karar no: 2018/181). Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2019.08.02.1415). Çalışma 12.11.2018 ve 10.06.2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma yapılacak hasta ve kontrol grubuna adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastalık ve enfeksiyon varlığı, ilaç kullanımını gibi sorguları yapıp bilgileri kaydedildi. Hastaların sağlık raporunda Serebral Palsi tanısı varlığına bakıldı. Aile ve çocuk bilgilendirmesinin ardından gönüllü bireylere bilgilendirilmiş

onam formu imzalatıldı. Çocuklardan sağlık ocağında bilgilendirme yaptıktan sonra antekübital venden 3 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm’ de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen süpernatant örnekleri eppendorf tüplere alınıp ELISA tekniği ile sitokin konsantrasyonları belirlenene kadar -80 °C’ de saklandı.

3.2. Proinflamatuvar sitokinlerin ELISA ile ölçümü

ELISA çalışmaları Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. Serum örnekleri oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve IL-9 ve ayrıca mast hücre sayı ve aktivasyon belirteçlerinden histamin ve triptaz beta-2 ELISA tekniği ile kitleri üreten firmanın protokollerine göre çalışıldı. Optik yoğunluklar 450 nm’ de ölçüldü ve üreticinin tanımladığı standart konsantrasyonlarına göre optik yoğunluk eğrisi çizildi ve serum örneklerindeki ilgili inflamasyon belirteçlerinin konsantrasyonları hesaplandı.

3.3. IL-1 β , IL-6, IL9, Histamin ve Triptaz Beta-2 Ölçümleri

IL-1 β , IL-6, IL9, histamin ve triptaz beta-2 ölçümleri Bioassay Technology Laboratory ticari kitleri kullanıldı (Shanghai, China). Standart eğri aralıkları interleukin 1beta için 20-6000 pg/L, interlökin-6 için 2-600 ng/L, interlökin-9 için 20-6000 pg/ml, histamin için 1-300 ng/ml ve Triptaz beta-2 için 70-15000 ng/L’ idi. Ayrıca kitlerin minimum konsantrasyon tespit etme hassaslıkları interleukin 1beta için 10.07 pg/L, interlökin-6 için 1.03 ng/L, interlökin-9 için 9.83 pg/ml, histamin için 0.51 ng/ml ve Triptaz beta-2 için 36.15 ng/L’ idi.

Tüm parametrelerin ELISA protokolü üretici firmanın yönergesi doğrultusunda genel olarak aşağıdaki gibi şekilde gerçekleştirildi.

- Tüm reaktifler, solüsyonlar ve nünuneler oda sıcaklığında hazırlandı ve çalışma oda sıcaklığında yapıldı.
- 20 ml’lik yıkama solüsyonu distile su ile 25 kat seyreltilerek bir yıkama için toplamda 500 ml yıkama solüsyonu hazırlandı. Kristal oluşmaması için yavaşça karıştırıldı.

- Örneklerin standart eğrilerini oluşturmak için sıfır standarda ek olarak 5 farklı konsantrasyonda standart solüsyonu hazırlanarak toplamda altı farklı standart solüsyonu elde edildi.
- Standart kuyucuklarına 50 µl standart eklendi.
- Diğer kuyucuklara 40µl serum eklendi ve daha sonra serum eklenen kuyucuklara 10µl ilgili örneğin antikor ekendi. Ardından serum eklenen kuyucuklara ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra karıştırıldı ve plakanın üzeri kapatılıp 37 ° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Plaka daha önceden hazırlanan yıkama solüsyonu ile yıkandı ve yıkama solüsyonu uzaklaştırıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı. Ardından ters çevrilip hafifçe darbeleme yapıldıktan sonra emici bir kağıt havlu üzerine bırakıldı.
- Her kuyucuğa 50µl substrat solüsyon A eklendi ve ardından tekrar her kuyucuğa 50µl substrat solüsyon B eklendi. Üzeri tekrar kapatılıp karanlıkta, 37 ° C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğa 50µl Stop solüsyonu eklendi. Bu aşamada kuyucukların içeriğindeki mavi renk sarıya dönüştü.
- Stop solüsyonu eklendikten sonra, hemen ELISA okuyucuda (Epoch BioTek Instruments, Inc. Highland Park, Winooski, VT, USA). 450 nm' de kuyucukların optik yoğunluğu (OD) belirlendi.

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel olarak analizinde SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip-göstermediği Shapiro-Wilk-W testi ile analiz edildi. Veriler normal dağılım göstermediği için grupların karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler medyan olarak ve ayrıca grafiklerde ortalama ± standart hata olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

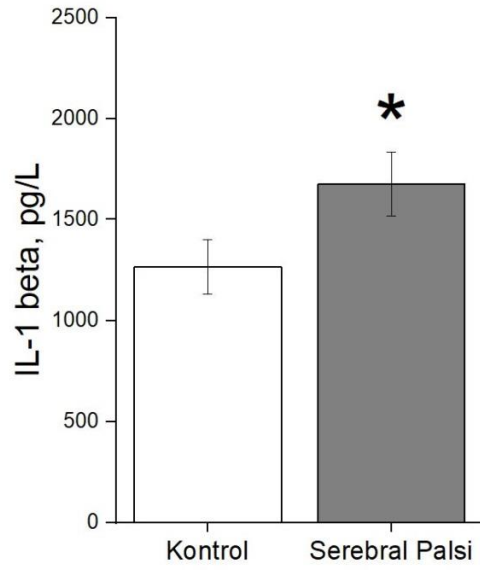
Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki bireylerin % 53.8' i (14) erkek ve % 46.2'si (12) bayandı. Serebral palsi grubundaki bireylerin ise % 50 'si (15) erkek ve % 50' si (15) bayandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 10.76 ± 0.7 ve serebral palsi grubunun yaş ortalaması ise 9.8 ± 0.77 di.

Çizelge 4. Kontrol ve serebral palsi gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri

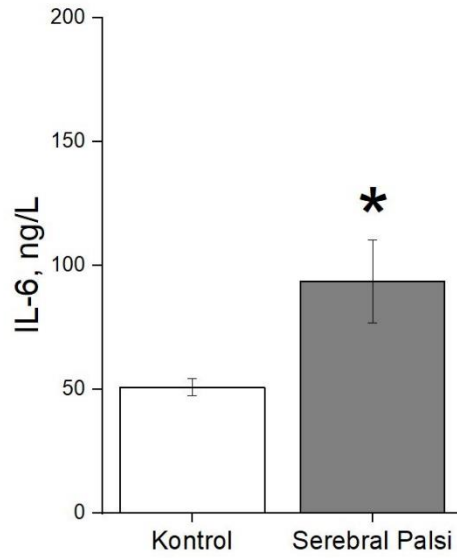
	Kontrol Grubu	Serebral Palsi Grubu	Yüzdelerik Oran
Erkek	14	15	% 53.8
Bayan	12	15	% 46.2
Yaş Ortalaması	10.76 ± 0.7	$9,8 \pm 0.77$	
Toplam Birey	26	30	100

4.1. Serabral palsili hastalarda yüksek plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu

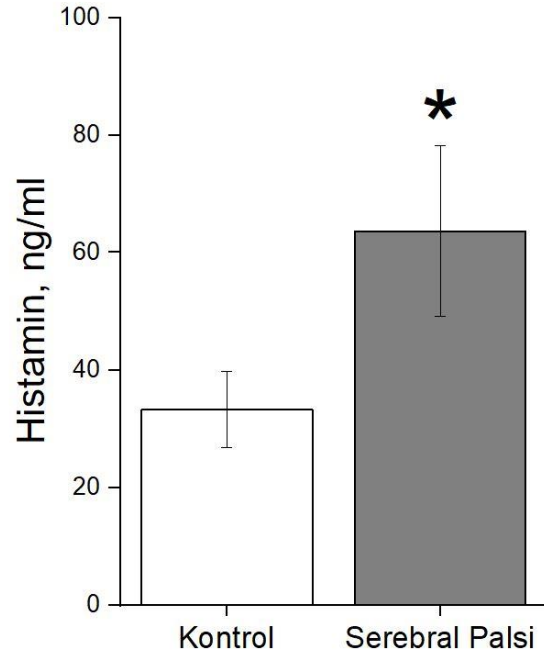
Kontrol ve serebral palsi grupları arasında medyan IL- 1 beta plazma düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup serebral palsili bireylerde plazma IL- 1 beta düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ($P=0.021$, Grafik 1). Kontrol ve serebral palsi grupları arasında medyan IL-6 plazma düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup serebral palsili bireylerde plazma IL- 6 düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ($P=0.037$, Grafik 2). Benzer şekilde kontrol ve serebral palsi grupları arasında medyan histamin plazma düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup serebral palsili bireylerde plazma histamin düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ($P=0.016$, Grafik 3). Diğer taraftan serebral palsili bireylerde plazma IL- 9 ve triptaz beta-2 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $P=0.411$ ve $P=0.593$, Grafik 4 ve 5).



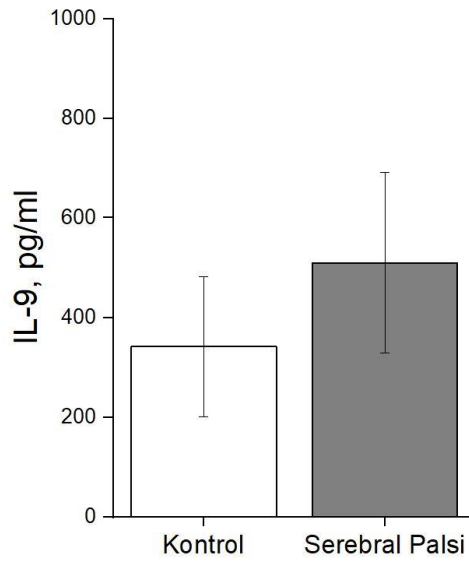
Grafik 1. Kontrol ve Serebral Palsi grubu serum IL-1 Beta seviyeleri. *P<0,05.



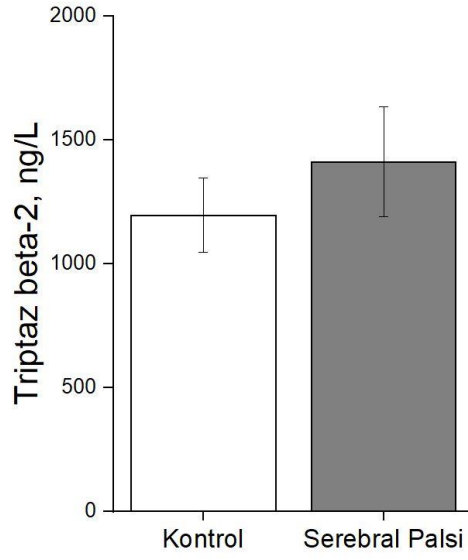
Grafik 2. Kontrol ve Serebral Palsi grubu serum IL-6 seviyeleri. *P<0,05.



Grafik 3. Kontrol ve serebral palsi grubu serum histamin seviyeleri. *P<0,05.



Grafik 4. Kontrol ve serebral palsi grubu serum IL-9 seviyeleri.



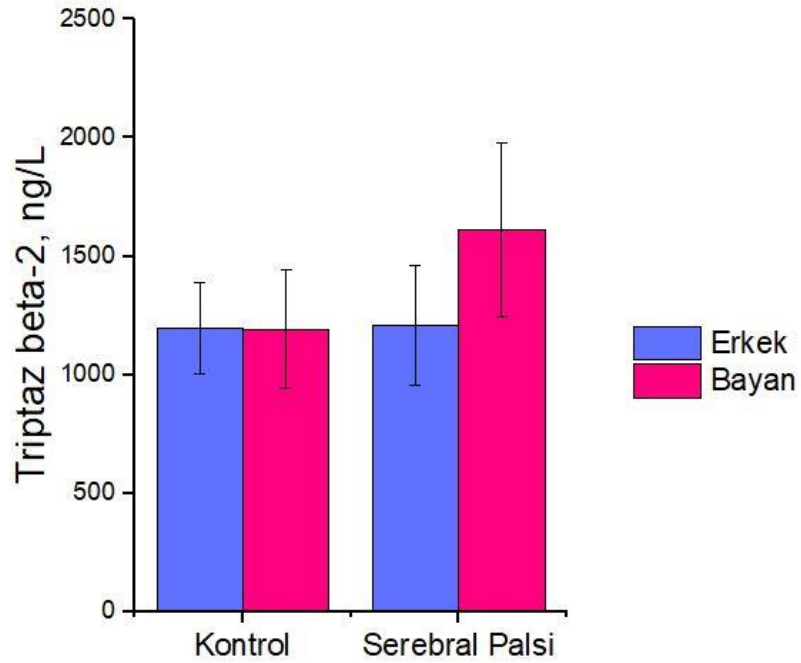
Grafik 5. Kontrol ve serebral palsi grubu serum triptaz beta-2 seviyeleri.

Çizelge 5. Kontrol ve serebral palsi gruplarının IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri

	Kontrol Grubu	Serebral Palsi Grubu
IL-1 β	1035.1 pg/L (661.9-3142.7)	1372.1 pg/L (650.7-3587.2)
IL-6	47.7 ng/L (17.9-118)	56.7 ng/L (25.1-347.5)
IL-9	85.2 pg/ml (30-2887.7)	125.8 pg/ml (42.4-3955.6)
Histamin	26.9 ng/ml (10.2-170.8)	34 ng/ml (21.8-287.1)
Triptaz Beta-2	926.2 ng/L (462.1-3788)	957.3 ng/L (674.7-5635.9)

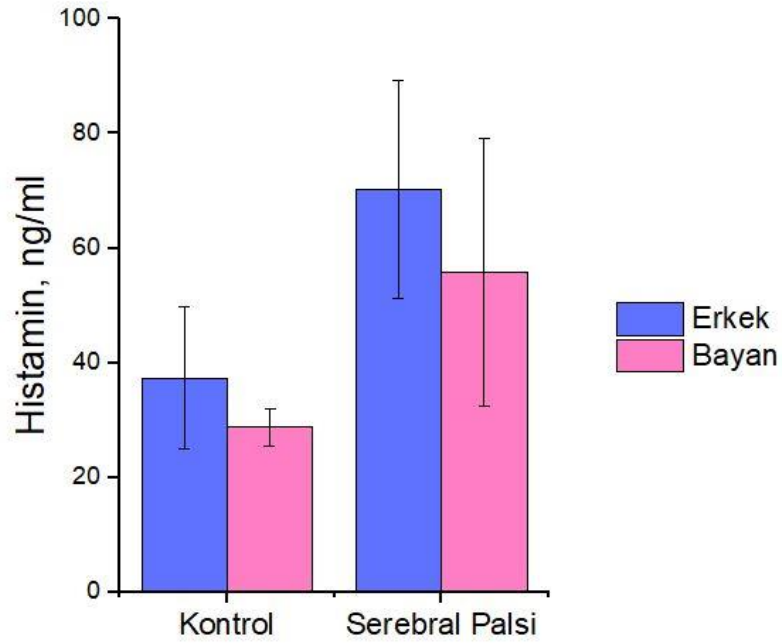
4.2. Cinsiyet farklılığına göre serabral palsili hastalarda plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu

Kontrol grubundaki erkek bireyler ile serebral palsy grubundaki erkek bireyler arasında plazma triptaz beta-2 düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.556$, Grafik 6). Benzer şekilde kontrol grubundaki erkek bireyler ile serebral palsy grubundaki bayan bireyler arasında plazma triptaz beta-2 düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.256$, Grafik 6). Ayrıca kontrol grubundaki bayan bireyler ile serebral palsy grubundaki erkek bireyler arasında da plazma triptaz beta-2 düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.77$, Grafik 6). Kontrol grubundaki bayan bireyler ile serebral palsy grubundaki bayan bireyler arasında plazma triptaz beta-2 düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.205$, Grafik 6).



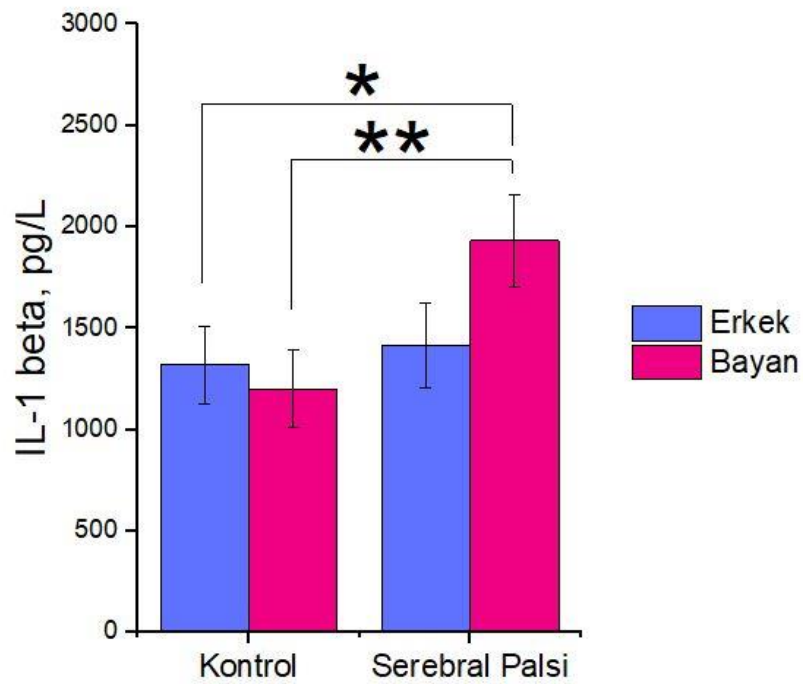
Grafik 6. Cinsiyetlere göre serum triptaz beta-2 seviyeleri.

Kontrol grubundaki erkek bireyler ile serebral palsi grubundaki erkek bireyler arasında plazma histamin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.082$, Grafik 7). Kontrol grubundaki erkek bireyler ile serebral palsi grubundaki bayan bireyler arasında plazma histamin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.11$, Grafik 7). Kontrol grubundaki bayan bireyler ile serebral palsi grubundaki erkek bireyler arasında plazma histamin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.087$, Grafik 7). Kontrol grubundaki bayan bireyler ile serebral palsi grubundaki erkek bireyler arasında plazma histamin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P=0.094$, Grafik 7).



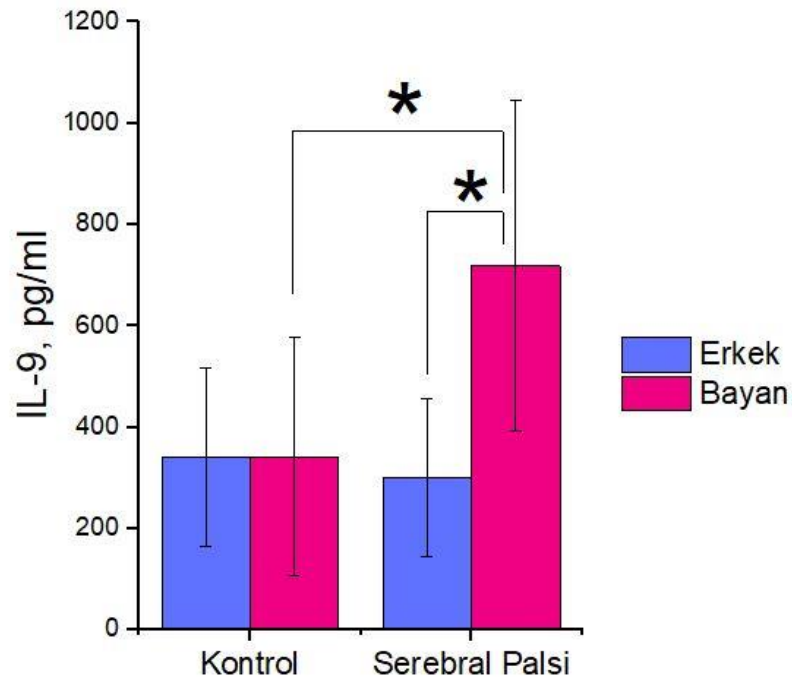
Grafik 7. Cinsiyetlere göre serum histamin seviyeleri.

Plazma IL-1 beta düzeyleri açısından kontrol erkeklerle serebral palsili bayanlar arasında anlamlı bir fark olup serebral palsili bayanlarda IL-1 beta düzeyleri kontrol grubundaki erkeklere göre daha yüksekti (P=0.018, Grafik 8) ve ayrıca kontrol grubundaki bayanlarla serebral palsili bayanlar karşılaştırıldığında serebral palsili bayanların IL-1 beta düzeyleri kontrol grubundaki bayanlarınkinden daha yüksek bulundu (P=0.006, Grafik 8).



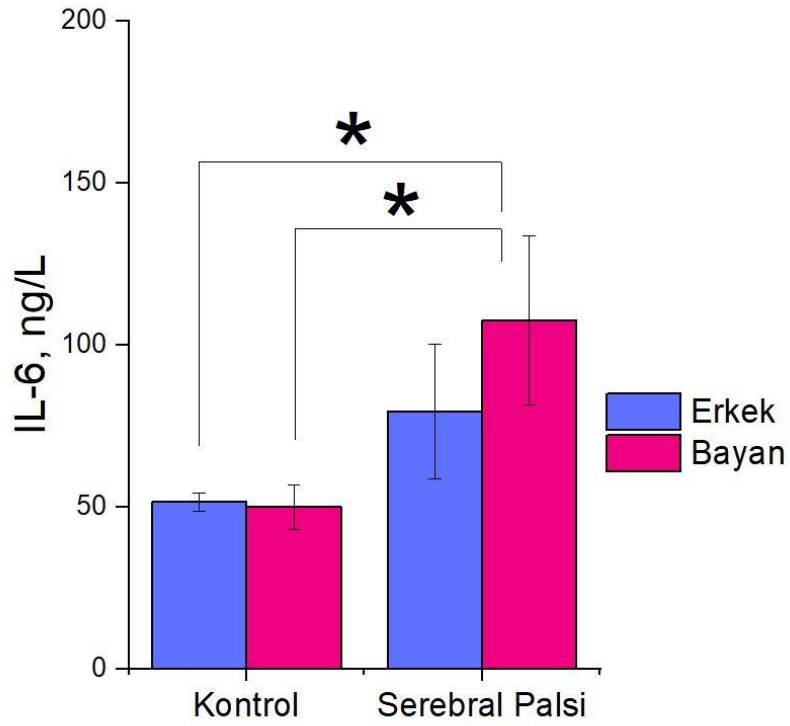
Grafik 8. Cinsiyetlere göre serum IL-1 beta seviyeleri.*P<0,05 ve **P<0,01.

Plazma IL-9 düzeyleri açısından kontrol grubundaki bayanlarla serebral palsili bayanlar arasında anlamlı bir fark olup IL-9 düzeyleri serebral palsili bayanlarda kontrol grubundaki bayanlara göre daha yüksekti (P=0.036, Grafik 9), ayrıca serebral palsili erkek ve bayanlar arasında da anlamlı bir fark olup IL-9 düzeyleri bayanlarda erkeklere göre daha yüksekti (P=0.05, Grafik 9).



Grafik 9. Cinsiyetlere göre serum IL-9 seviyeleri. *P<0,05.

Plazma IL-6 düzeyleri açısından kontrol grubundaki erkeklerle serebral palsili bayanlar arasında anlamlı bir fark olup IL-6 düzeyleri serebral palsili bayanlarda daha yüksekti (P=0.05, Grafik 10) ve ayrıca kontrol grubundaki bayanlarla serebral palsili bayanlar karşılaştırıldığında IL-6 düzeyleri serebral palsili bayanlarda daha yüksek bulundu (P=0.025, Grafik 10).



Grafik 10. Cinsiyetlere göre serum IL-6 seviyeleri. *P<0,05.

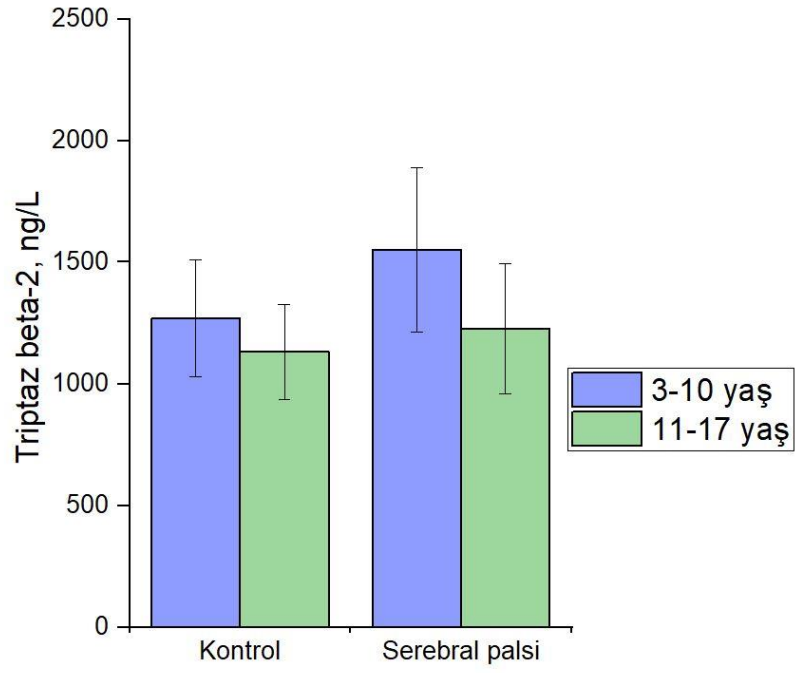
Çizelge 6. Grupların cinsiyet farklılığına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri

	Kontrol Grubu		Serebral Palsi Grubu	
	Erkek	Bayan	Erkek	Bayan
IL-1 β	1093.4 pg/L (661.9-3142.7)	1035.1 pg/L (675.1-3084.3)	1130.1 pg/L (650.7-3548.8)	1758.3 pg/L (868.5-3587.2)
IL-6	49.9 ng/L (36.2-72.3)	44.3 ng/L (18-118)	51 ng/L (25-344)	67.6 ng/L (26.6-347.6)
IL-9	119.6 pg/ml (41.8-2523.4)	65.9 pg/ml (30-2887.7)	56.5 pg/ml (42.4-2218.1)	214 pg/ml (44.2-3955.6)
Histamin	27.3 ng/ml (10.2-170.8)	26.9 ng/ml (16.7-58.9)	37.2 ng/ml (21.8-215.3)	28.9 ng/ml (24.6-287.2)
Triptaz Beta-2	932,3 ng/L (827,9-3488,3)	911,7 ng/L (462,1-3788)	941,1 ng/L (682,8-4531,8)	1010,4 ng/L (674,7-5635,9)

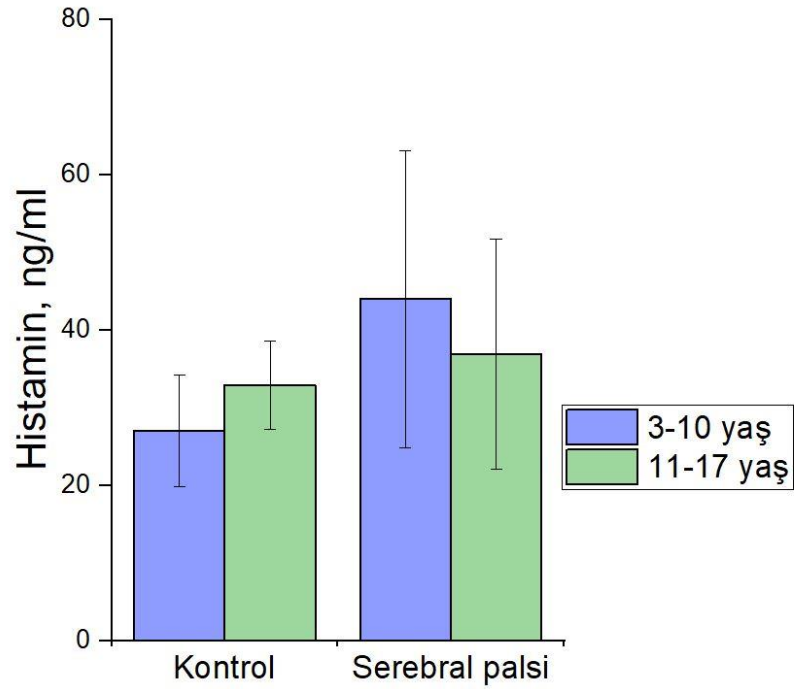
4.3. Yaş gruplarına (pre-adölesan ve adölesan) göre serabral palsili hastalarda plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu

3-10 ile 11-17 yaş grupları arasında plazma triptaz beta-2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Grafik 11). Benzer şekilde plazma histamin, IL-1 beta ve IL-9 düzeyleri açısından da yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$, Grafik 12, 13 ve 14).

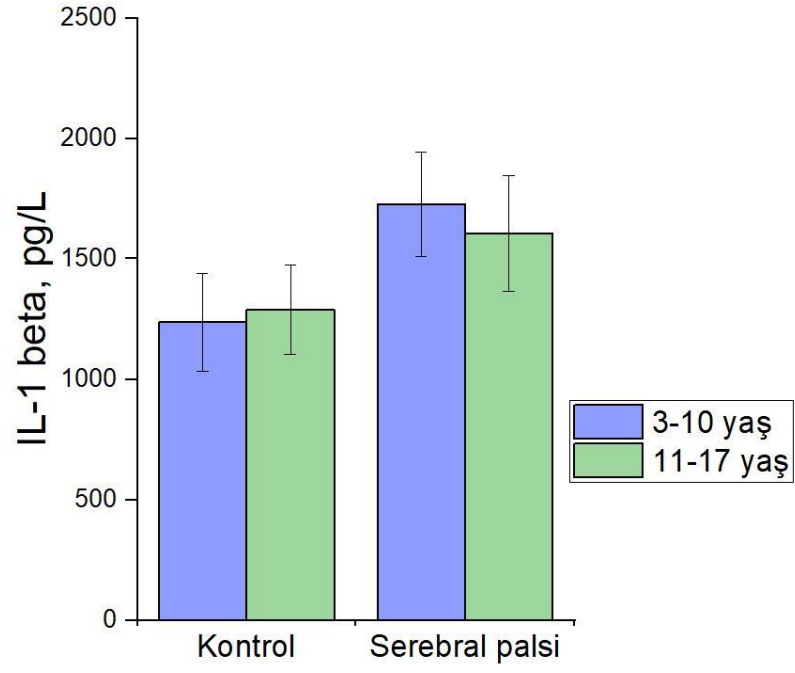
Diğer taraftan 3-10 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle serebral palsili hastalar arasında plazma IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark olup 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastaların IL-6 düzeyleri kontrol grubundaki hem 3-10 hem de 11-17 yaş grubundaki sağlıklı bireylerden daha yüksekti ($P=0.037$, $P=0.02$, Grafik 15).



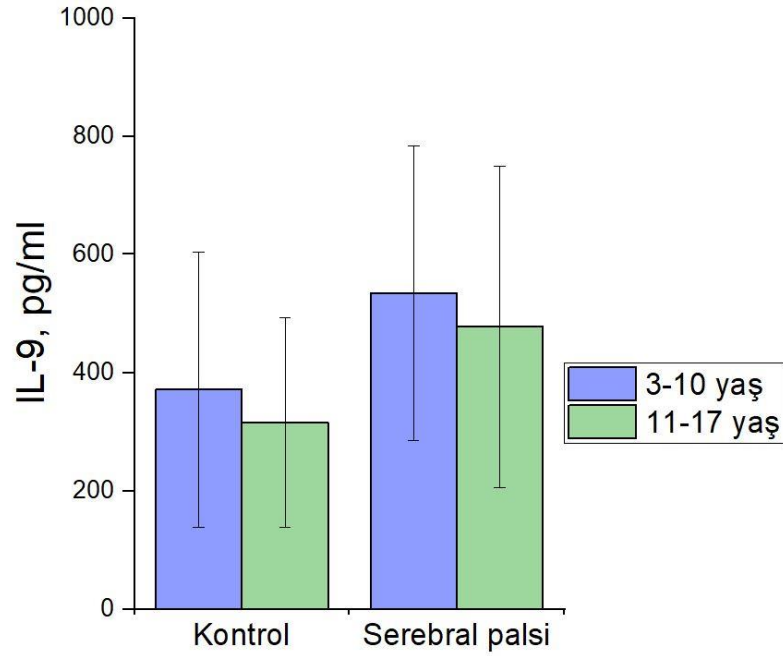
Grafik 11. Yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri



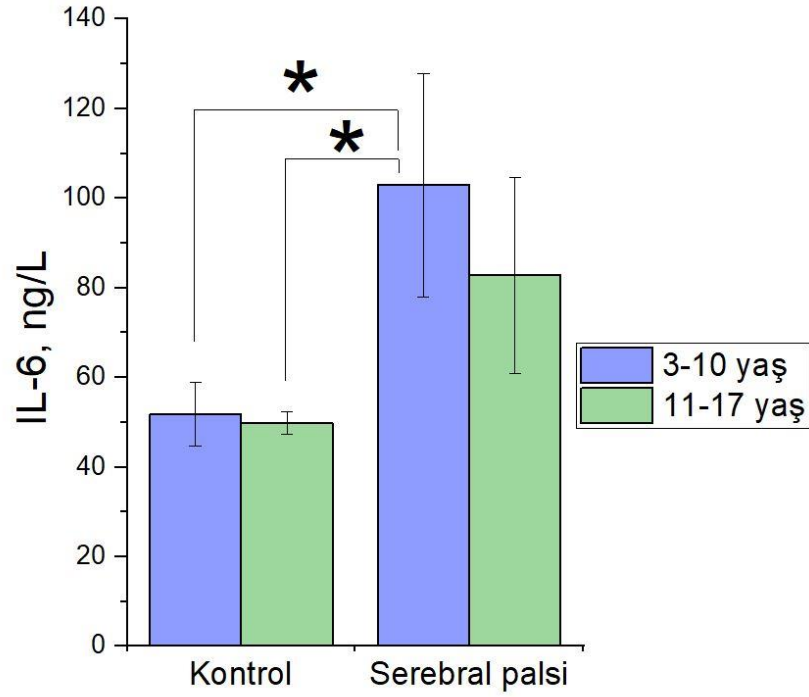
Grafik 12. Yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri



Grafik 13. Yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri.



Grafik 14. Yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri.



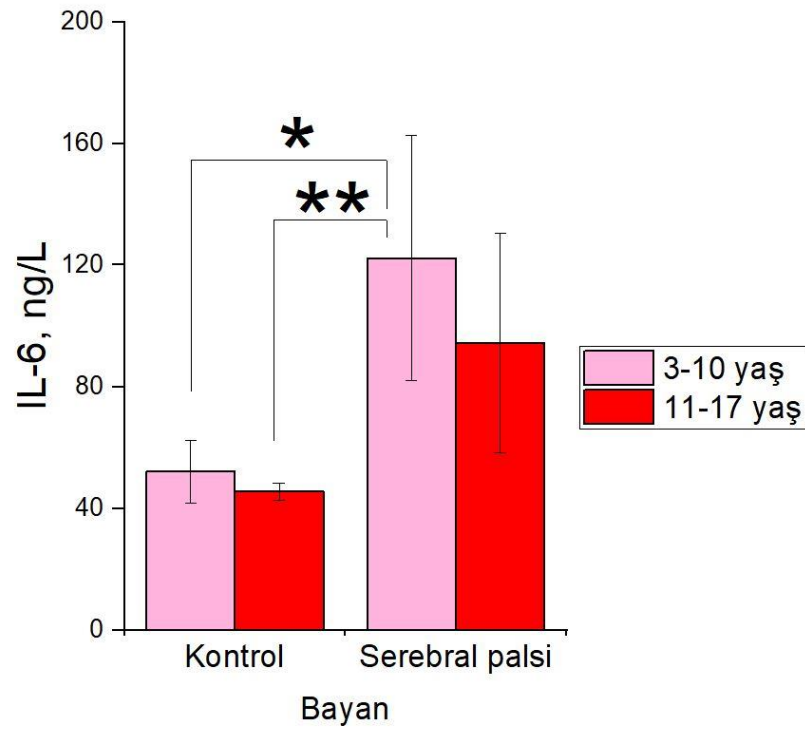
Grafik 15. Yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri. *P<0,05.

Çizelge 7. Grupların yaş aralığına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri

	Kontrol Grubu		Serebral Palsi Grubu	
	3-10 yaş	11-17 yaş	3-10 yaş	11-17 yaş
IL-1 β	1008.4 pg/L (661.9-3084.3)	1034.8 pg/L (675.1-3142.7)	1650.8 pg/L (650.7-3587.2)	1249.9 pg/L (867.9-3503.3)
IL-6	50 ng/L (36.2-72.3)	44.3 ng/L (18-118)	51 ng/L (25-344)	67.6 ng/L (26.6-347.5)
IL-9	79.2 pg/ml (30-2887.7)	93 pg/ml (46.3-2523.4)	138.7 pg/ml (42.4-3955.6)	65.3 pg/ml (44.1-3565.8)
Histamin	27.4 ng/ml (16.7-58.9)	26.8 ng/ml (10.2-170.8)	32.4 ng/ml (23.3-287.2)	35.8 ng/ml (21.8-201.9)
Triptaz Beta-2	932.3 ng/L (814.9-3788)	924.9 ng/L (462.1-3488.3)	1016.4 ng/L (682.8-5635.9)	876.6 ng/L (674.7-4229.6)

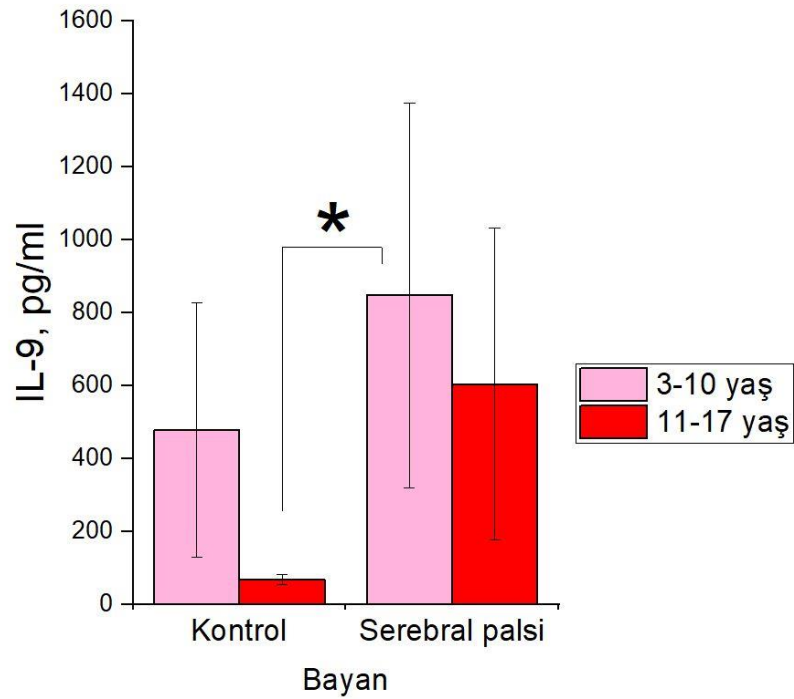
4.4. Cinsiyet-yaş gruplarına göre Serabral Palsili hastalarda plazma pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ve mast hücre aktivasyonu

Bayanların kendi içinde 3-10 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olup IL-6 düzeyleri serebral palsili hastalarda daha yüksekti (P=0.028, Grafik 16).



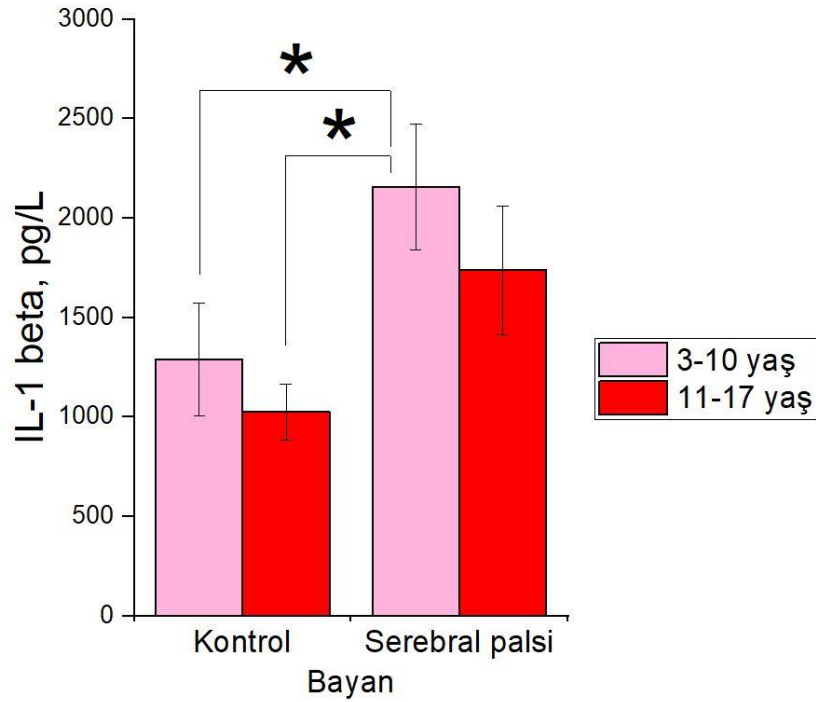
Grafik 16. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri. *P<0,05 ve **P<0,01.

Ayrıca bayanların kendi içinde 11-17 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma IL-6 düzeyleri açısından da anlamlı bir fark olup 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastalarda IL-6 düzeyleri 11-17 yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (P=0.008, Grafik 16). Ayrıca bayanların kendi içinde 11-17 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma IL-9 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olup 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastalarda IL-9 düzeyleri daha yüksekti (P=0.014, Grafik 17).



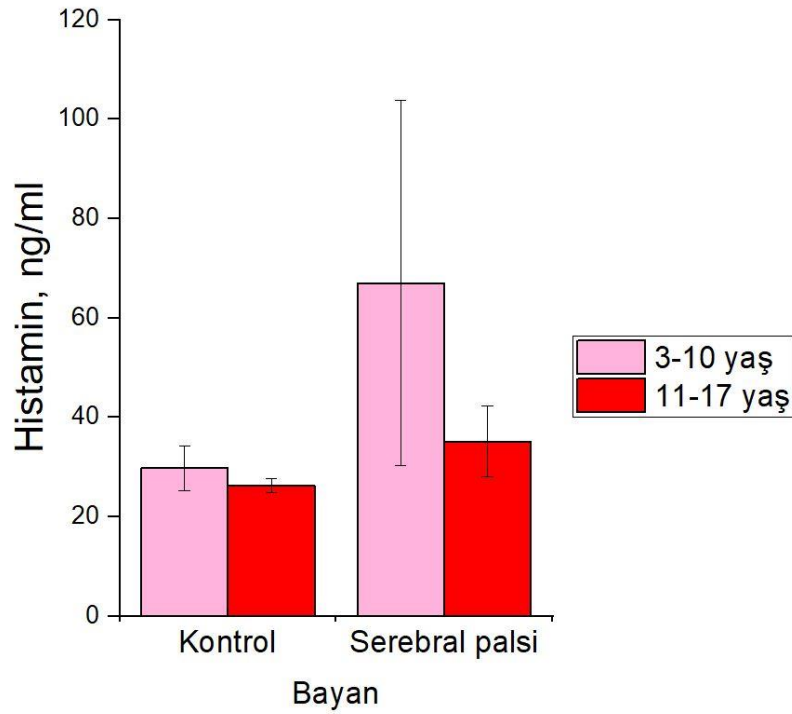
Grafik 17. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri. *P<0,05.

Diğer taraftan bayanların kendi içinde 3-10 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma IL-1 beta düzeyleri açısından anlamlı bir fark olup 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastalarda IL-1 beta düzeyleri daha yüksekti (P=0.029, Grafik 18). Ayrıca bayanların kendi içinde 11-17 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma IL-1 beta düzeyleri açısından da anlamlı bir fark olup benzer şekilde 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastalarda IL-1 beta düzeyleri daha yüksekti (P=0.014, Grafik 18).

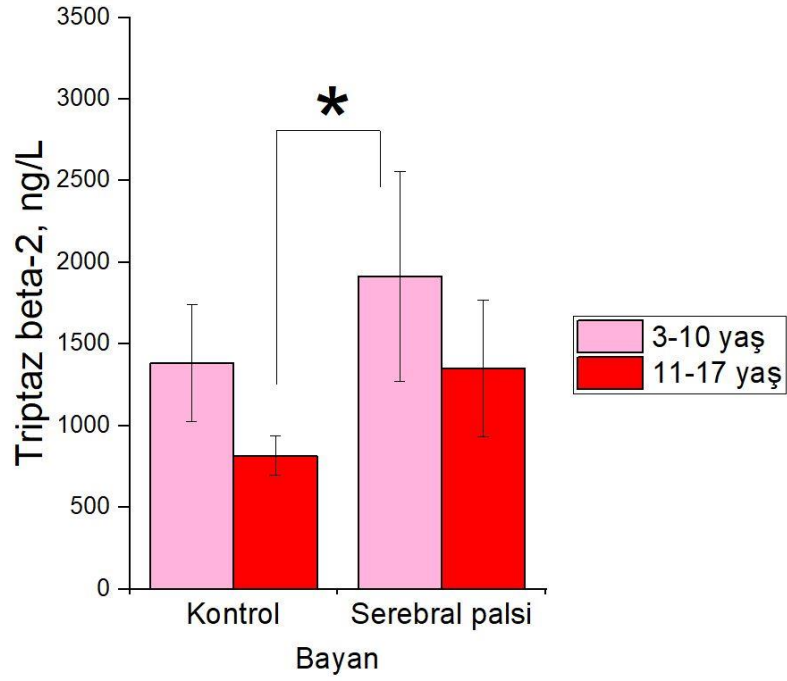


Grafik 18. Bayanların yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri. *P<0,05.

Ancak bayanların kendi içinde yaş gruplarına göre sağlıklı kontrollerle serebral palsili hastalar arasında plazma histamin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$, Grafik 19). Bununla birlikte bayanların kendi içinde 11-17 yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle 3-10 yaş grubu arasındaki serebral palsili hastalar arasında plazma triptaz beta-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olup 3-10 yaş grubundaki serebral palsili hastalarda triptaz beta-2 düzeyleri daha yüksekti ($P=0.023$, Grafik 20).

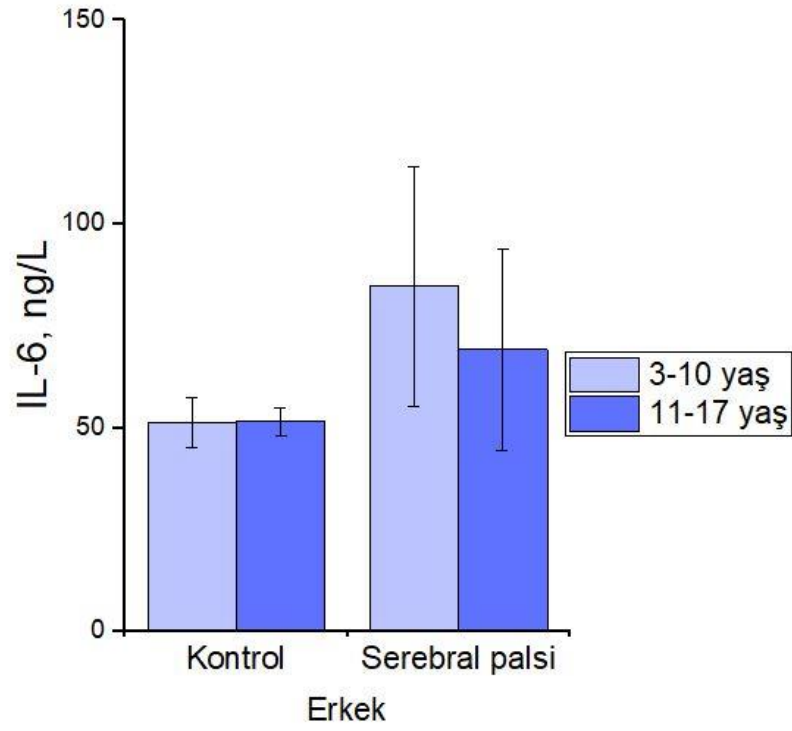


Grafik 19. Bayanların yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri.

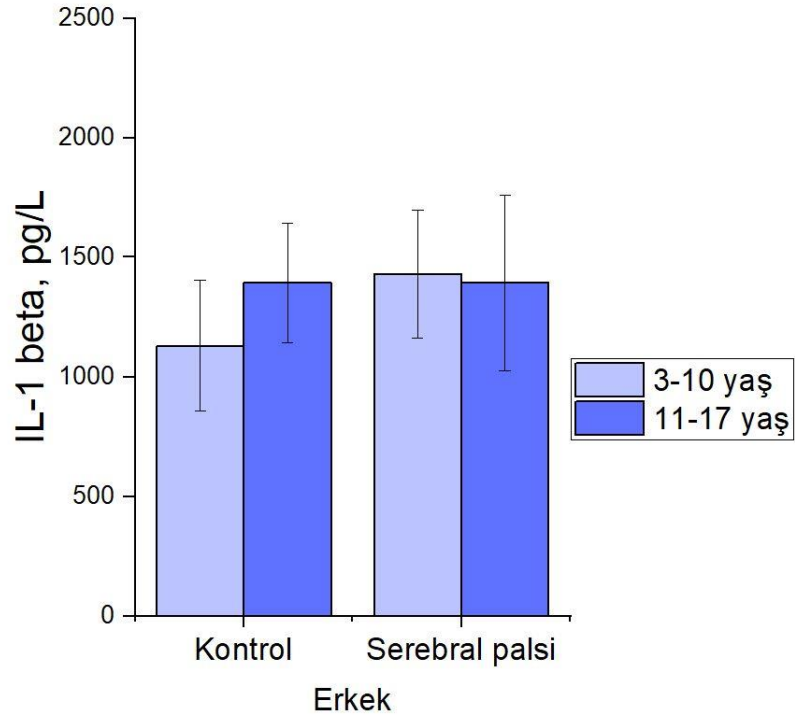


Grafik 20. Bayanların yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri. *P<0,05.

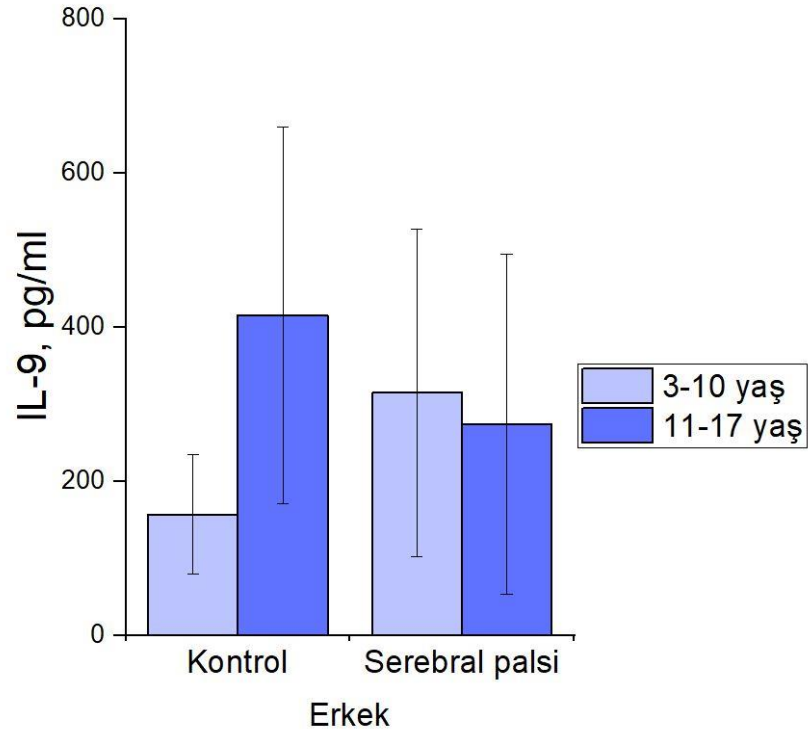
Diğer taraftan erkekler kendi içinde yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, plazma IL-6, IL-1 beta, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$, Grafik 21, 22, 23, 24 ve 25).



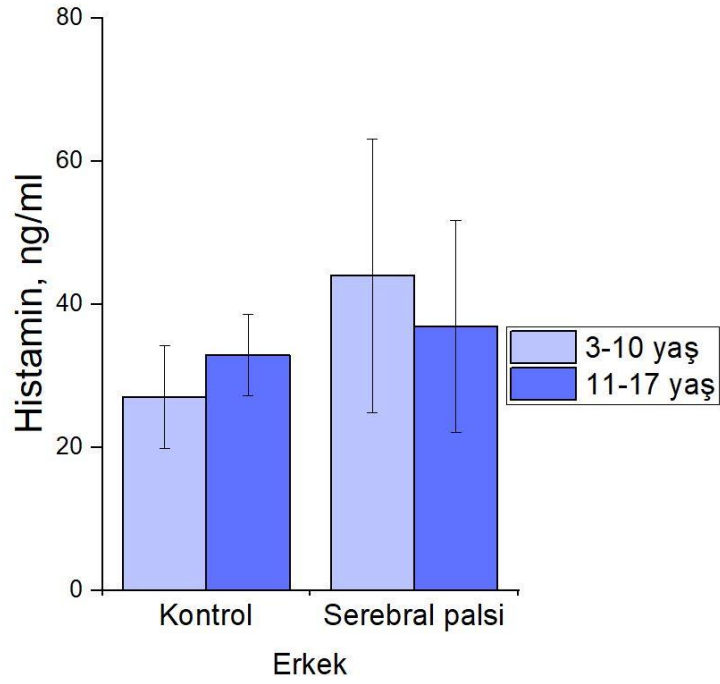
Grafik 21. Erkeklerin Yaş gruplarına göre serum IL-6 seviyeleri.



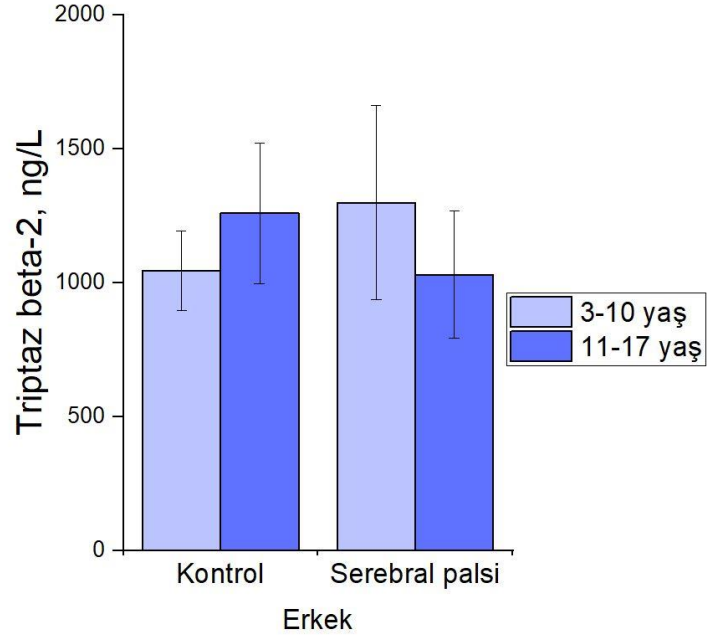
Grafik 22. Erkeklerin Yaş gruplarına göre serum IL-1 beta seviyeleri.



Grafik 23. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum IL-9 seviyeleri.



Grafik 24. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum histamin seviyeleri.



Grafik 25. Erkeklerin yaş gruplarına göre serum triptaz beta-2 seviyeleri.

Çizelge 8. Kontrol ve serebral palsy gruplarındaki bayanların yaş gruplarına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri

	Kontrol Grubu Bayan		Serebral Palsy Grubu Bayan	
	3-10 yaş	11-17 yaş	3-10 yaş	11-17 yaş
IL-1 β	1008.4 pg/L (722.1-3084.3)	1035.1 pg/L (675.2-1357)	1840.2 pg/L (1232.9-3587.2)	1290.3 pg/L (868.5-3503.3)
IL-6	46.1 ng/L (17.9-118)	43.8 ng/L (41-53.3)	68.8 ng/L (54.6-347.5)	52.6 ng/L (26.6-335.3)
IL-9	79.2 pg/ml (30-2887.7)	59.7 pg/ml (46.7-107.3)	288.9 pg/ml (92.3-3955.6)	144.8 pg/ml (44.2-3565.8)
Histamin	27.4 ng/ml (16.7-59)	25.8 ng/ml (23.8-28.8)	29 ng/ml (24.6-287.2)	28 ng/ml (27-49.3)
Triptaz Beta-2	994.8 ng/L (814.9- 3788)	911.7 ng/L (462.1-979.2)	1214.2 ng/L (941.6-5636)	952.4 ng/L (674.7-4229.6)

Çizelge 9. Kontrol ve serebral palsi gruplarındaki erkeklerin yaş gruplarına göre IL-1 β , IL-6, IL-9, histamin ve triptaz beta-2 düzeyleri

	Kontrol Grubu Erkek		Serebral Palsi Grubu Erkek	
	3-10 yaş	11-17 yaş	3-10 yaş	11-17 yaş
IL-1 β	987 pg/L (662-1881.4)	1106.4 pg/L (755.6-3142.7)	1219.2 pg/L (650.7-3548.8)	1130 pg/L (868-2836)
IL-6	50.4 ng/L (38.6-65.3)	50 ng/L (36.2-72.3)	58.4 ng/L (25.1-344)	45.8 ng/L (37.3-167.6)
IL-9	107.5 pg/ml (41.8-370.3)	119.6 pg/ml (46.3-2523.4)	79.6 pg/ml (42.4-2218)	55.2 pg/ml (50.4-1157.2)
Histamin	22.9 ng/ml (10.2-60.7)	28.8 ng/ml (17.7-77.1)	25.2 ng/ml (17.3-215.3)	24.6 ng/ml (14.6-95.5)
Triptaz Beta-2	932.2 ng/L (831.2-1481.7)	943.2 ng/L (828-3488)	969 ng/L (682,8-4531.8)	819.7 ng/L (736.7-1971.5)

5. TARTIŞMA

Serebral palsi için prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerde gerçekleşebilecek birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinden en öne çıkanlardan birisi intrauterin enfeksiyonlardır. Özellikle prenatal ve perinatal enfeksiyonlar serebral palsi gelişiminde büyük oranda etkilidir (42). Daha önce yapılan çalışmalarda koryoamniyonit, sepsis, menenjit, neonatal ensefalopati, hipoksik iskemi, viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon gibi patolojik olayların serebral palsi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (191,192). Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç ise inflamasyonun bu patolojilerin önemli bir etkeni olduğu yönündedir. Bundan dolayı beyinde gerçekleşen nöronal hasarda inflamatuvar mekanizmaların etkili olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği inflamasyonun serebral palsi patogenezinde önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir (191,192).

İnflamatuvar sitokinlerin anormal ekspresyonunun serebral palsi patogenezindeki perinatal beyin hasarını başlatabileceği günümüzdeki çalışmalarla daha iyi bir şekilde ortaya çıkarılmıştır (6,193,194). Serebral palsi'nin patogenezini anlamaya yönelik daha önce yapılan klinik ve deneysel çalışmalar kalıcı patolojilerin tetiklendiği intrauterin veya 2-3 yaşından önceki erken bebeklik dönemine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar koryoamniyonitin serebral palsi patogenezi ile yakından ilişkili olduğunu ve intrauterin dönemdeki enfeksiyonların serebral palsi patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiş (22,104) ve koryoamniyonitin veya plasental enfeksiyonun term bebeklerde serebral palsi riskini dört kat artırdığını bildirilmiştir (102).

Intrauterin dönemi kapsayan çalışmalara ek olarak term doğumda neonatal kandaki artan sitokin seviyelerinin de serebral palsi olasılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (169). Plasental enfeksiyon çalışmalarıyla birlikte son zamanlarda yapılan bir çalışma, plasentanın fetal tarafındaki inflamasyonun doğumda artmış maternal IL-6 ve IL-8 ile ilişkili olduğunu da göstermiştir. Ayrıca göbek kordonundaki fetal IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artışın doğumda ve doğumdan sonraki 6. ayda ilerlemiş kötü nörolojik sonuçlara işaret ettiği bildirilmiştir (20).

Daha önce yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, etiyoloji ve klinik bağlam açısından bazı farklılıklar olsa da, inflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin serebral palsi ile sonuçlanan beyin hasarında, intrauterin veya 2-3 yaşından önceki erken bebeklik dönemini içine alan patogenetik kaskatta önemli bir rol oynadığı açıkça görülmektedir. Ancak 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde serebral palsinin seyri inflamatuvar süreçlerin hangi yönde ilerlediği dolayısıyla hastalığın seyri ile inflamasyon arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Bunun bir sonucu olarak sunulan çalışmada serebral palsili çocuklarda 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde inflamatuvar süreç ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bulgularımız serebral palsili bireylerin plazmasında proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular daha önce yapılan ve intrauterin veya 2-3 yaşından önceki erken bebeklik dönemini içine alan çalışmalarda rapor edilen sonuçlarla uyumludur. Daha önce yapılan 31 serebral palsili ve 65 sağlıklı çocuğun yer aldığı klinik bir çalışmada neonatal kan örneklerinde proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-8, IL-9 ve TNF- α seviyelerinin serebral palsili grupta kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (169). Ayrıca perinatal asfiksili tam dönem bebeklerin kan örnekleri alınarak yapılan klinik bir çalışmada proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinin serebral palsi tanısı konulan çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (171). Bu çalışmalarla uyumlu olarak sunulan çalışmadaki bulgularımız da inflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışın hastalığın sadece patogenezinde değil aynı zamanda seyri de önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Proinflamatuvar sitokinlerin fizyolojik konsantrasyonları vücudun normal inflamatuvar yanıtı için gereklidir ancak bu sitokinlerin aşırı ekspresyonu çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β 'nin fonksiyonları konsantrasyonuna ve hedef dokuya bağlı olarak değişmekle birlikte beyindeki inflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığı ve beyinde hasara karşı verilen tepkilerinden sorumlu olduğu iyi bilinmektedir (195). Fetusa erişen mikroorganizmalar veya mikrobiyal ürünler mononükleer hücreleri IL-1 β üretmesi için uyarabilmektedir. Plazma konsantrasyonu artan IL-1 β kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak mikrobiyal ürünlerin ve sitokinlerin beyne geçişini kolaylaştırmaktadır (196). Böylece intrauterin enfeksiyon seyri sırasında salınan IL-

1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin, daha sonra serebral palsinin geliştiği, preterm bebeklerde gözlenen beyaz cevher hasarına yol açtığı kabul edilmektedir (197). Sunulan çalışmada, 3-18 yaş aralığındaki serebral palsili bireylerin plazma IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olması, ilk tetikleyici unsur ne olursa olsun, artmış inflamatuvar yanıtın 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde de hala devam ettiğini önermektedir. Diğer taraftan çalışmamızda proinflamatuvar sitokinlerden IL-9 konsantrasyonu serebral palsili bireylerde kontrol bireylere göre yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum öncelikle çalışmamıza gönüllü olarak katılan serebral palsili bireylerin sayısının kısmen az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu duruma serebral palsili çocukların farklı yaş grubunda farklı proinflamatuvar sitokinlerin hastalığın seyrinde daha fazla ön plana çıkması veya cinsiyet farklılığı da yol açıyor olabilir. Çünkü çalışmamızda IL-9 konsantrasyonu serebral palsili bayanlarda kontrol grubundaki bayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte serebral palsili bireylerin kendi içinde IL-9 konsantrasyonu bayanlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İleride çok sayıda serebral palsili bireyi içine alan daha fazla çalışmanın yapılması bu konunun aydınlatılması açısından faydalı olacaktır.

Klinik çalışmaların yanısıra farklı hayvan modelleriyle yapılan deneysel çalışmalar da proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarındaki artışın serebral palsiye yol açan patolojik olgularla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Yenidoğan felci sıçan modeliyle yapılan bir çalışmada, sitokin ve kemokin seviyelerinin öncelikle plazmada ardından da beyinde yükseldiği bildirilmiştir (198). Diğer bir deneysel çalışmada hamile sıçanların uterusuna lipopolisakkarit enjeksiyonunu takiben fötal sıçan beyinde proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β mRNA'sı ekspresyonunda doz bağımlı bir artış olduğu gösterilmiştir (177,178). Benzer şekilde başka bir deneysel çalışmada hamile tavşanlara intrauterin *E. Coli* verilmiş ve hayatta kalan fetüslerin % 6' sının beyaz maddesinde lezyon geliştiği gösterilmiştir (179). Daha önce yapılan bu deneysel çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde serebral palsi olgularının altında yatan patolojik süreçleri araştıran klinik çalışma sonuçları ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmaktadır.

Diğer taraftan serebral palsinin seyrinde etkili olan inflamatuvar süreçlerle cinsiyet farklılığı arasında bir ilişkinin olup olmadığı önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Sunulan çalışmada ilginç bir şekilde IL-1 β , IL-6 plazma düzeyleri serebral palsili bayanlarda kontrol grubundaki bayan ve erkeklere göre ayrıca IL-9 plazma düzeyleri ise serebral palsili bayanlarda kontrol grubundaki bayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ancak serebral palsili erkeklerin IL-1 β , IL-6 ve IL-9 plazma düzeyleri ile kontrol grubundaki erkek ve bayanları arasında bir fark saptanmamıştır. Sunulan çalışmadaki bu bulgularımız 3 yaşından sonraki çocukluk döneminde serebral palsinin seyrinde rol oynayan artmış inflamatuvar yanıtın erkek bireylerden çok kadın bireylerde daha etkili olduğunu ve bulgularımızdaki temel farklılığın büyük oranda serebral palsili kadın bireylerden kaynaklandığını önermektedir.

Yaş gruplarına göre proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının değişimine bakıldığında, çalışmamızda 3-10 yaş grubundaki serebral palsili bireylerin plazma IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ancak IL-1 β ve IL-9 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan çalışmamızda 11-17 yaş grubundaki serebral palsili bireylerle kontrol grubundaki bireyler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. 3-10 yaş grubunun pre-adölesan ve 11-17 yaş grubunun ise adölesan döneme denk geldiği göz önüne alınırsa bulgularımıza göre serebral palsili bireylerin genel olarak adölesan döneme geçişi ile birlikte hastalığın seyrinde inflamatuvar süreçlerin etkisinin azaldığı izlenimi ortaya çıkmaktadır.

Bununla birlikte sunulan çalışmada, ilginç bir şekilde serebral palsili ve kontrol grubundaki sağlıklı bireyler cinsiyete göre kendi içlerinde yaş gruplarına (3-10 ve 11-17) ayrılıp daha sonra hasta ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, 3-10 yaş grubundaki serebral palsili kadın bireylerin plazma IL-1 β , IL-6 ve IL-9 düzeylerinin kontrol grubundaki 3-10 ve 11-17 yaş grubundaki kadın bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu karşılaştırmalarda yukarıdaki sonuçlarımıza uygun bir şekilde erkek bireylerde böyle bir farklılık saptanmamıştır.

Böylece bulgularımız birlikte ele alındığında, 3-18 yaş aralığındaki serebral palsili hastaların yüksek plazma inflamasyon markörlerinin büyük oranda serebral

palsili kadın bireylerden kaynaklandığı ve kadın bireylerin kendi içinde ise pre-adölesan/3-10 yaş grubundan kaynaklandığı söylenebilir. Bunun sonucu olarak, bulgularımıza göre, serebral palsili kadın bireylerdeki inflamatuvar yanıtlar ergenliğe geçişle birlikte azalıyor gibi görünmektedir. Bu durumun olası bir izahı kadınlarda ergenliğe geçişle birlikte düzeyleri artan kadın cinsiyet hormonları olabilir. Bu hormonlar arasında özellikle östrojenlerin anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu ve inflamasyonu/nöroinflamasyonu önlediği klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (199-201).

Menopoza giren kadınlarda östrojen sentezinin azalmasına bağlı olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, ve TNF- α) seviyelerinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (201,202). Daha önce yapılan çalışmalarda doğal veya cerrahi menopozdan sonra pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6, ve TNF- α ekspresyon ve sekresyonunda artışlar olduğu gösterilmiştir (202-204). Ayrıca diğer bir çalışmada östrojen uygulamasının yaşlı erkekler ve menopoza girmiş kadınların periferik kan mononükleer hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve IL-8' in üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (205). Benzer şekilde menopoza giren kadınlarda serum IL-6 seviyelerinin düştüğü ve östrojen tedavisi ile normal seviyeye yaklaştığı bildirilmiştir (206).

Diğer taraftan deneysel çalışmalardan gelen kanıtlar da östrojenin pro-inflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını önlediğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda östrojen uygulamasının monosit/makrofajlarda, tam kan kültürlerinde, kemik iliği hücrelerinde IL-1 β , IL-6, ve TNF- α ekspresyon ve salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (207-211). İnflamatuvar hayvan modeli oluşturularak yapılan deneysel bir çalışmada ise östrojen uygulamasının spinal kortta formalin ile tetiklenmiş proinflamatuvar IL-1 β , IL-10 ve TNF- α seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (212).

Östrojenlerin anti-inflamatuvar etkilerini gösteren bu klinik ve deneysel çalışmalar birlikte ele alındığında, sunulan çalışmamızda serebral palsili kadın bireylerdeki inflamatuvar yanıtların ergenliğe geçişle birlikte azalmasının, ergenlikte salgısı artan östrojenlerin inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Diğer taraftan çalışmamızda, çoğunlukla mast hücrelerinden salınan ve mast hücre aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen histamin seviyeleri de serebral palsili hastalarda kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Mast hücreleri çok fonksiyonlu immün hücrelerdir ve fizyolojik koşullardaki aktivasyonları normal immün cevaplara aracılık ederken aşırı aktivasyonları anaflaksiye kadar gidebilen birçok patolojik olaya yol açmaktadır. Mast hücreleri çok sayıda immünolojik ve non-immünolojik ajan tarafından aktive edilebilmektedir (26, 213). Bunlar arasında inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-9, IL-33 bulunmaktadır (213, 214). Çok sayıda inflamatuvar hastalıkta mast hücrelerinin aktivasyonunun arttığı iyi bilinmektedir (27). Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda serebral palsili hastalarda histamin düzeylerinin yüksek bulunması bu hastalarda inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6) artışına bağlı olarak mast hücrelerinin aktivasyonunun da arttığını göstermektedir.

Granüllerinde bulunan ve aktive olduklarında salınan çok sayıdaki vazoaktif ve pro-inflamatuvar mediatörler mast hücrelerinin etkilerine aracılık ederler. Bu mediatörler arasında proteazlar, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve nöropeptidler sayılabilir (26, 27). Aktive mast hücrelerinden salınan TNF-a, IL-1 β , IL-6, ve IL-9 gibi proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaktadır (26, 27). Bu sitokinlerin salınımındaki dengesizlik mast hücrelerinin aşırı aktivasyonuna ve sonuçta nörojenik inflamasyona yol açabilmektedir. Nörojenik inflamasyonun çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (186). Bu bilgilerle birlikte değerlendirildiğinde, bulgularımız serebral palsili hastalarda aktive olan mast hücrelerinin granüllerinde bulunan inflamatuvar sitokinleri salarak serebral palsinin patogenezine katılan inflamatuvar yanıtları güçlendirdiğini önermektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda mast hücrelerinden salınan ve daha çok mast hücre sayısının bir göstergesi olarak kabul edilen triptaz beta-2 düzeylerinde serebral palsili ve kontrol grubundaki bireyler arasında bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu serebral palsili hastalarda mast hücre sayısının değişmeden aktivasyonunun artarak hastalığın seyrinde rol oynadığını önermektedir.

Beyin mast hücreleri beyindeki inflamatuvar moleküllerin önemli bir kaynağıdır. Mast hücrelerinin beyinde gliyal hücreler ve nöronlarla etkileşimi sitokinlerin, proteazların ve reaktif oksijen türevlerinin salınımına yol açmaktadır. Nörojenik inflamasyon sırasında bu mediyatörlerin aşırı salınımı nörojenezi, nörodejenerasyonu ve kan-beyin bariyeri permeabilitesini etkilemektedir. Beyindeki immün cevapları başlatma ve güçlendirme yeteneğinde olan mast hücrelerinin son zamanlarda, serebral iskemi, travmatik beyin hasarı, nöropatik ağrı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, migren, otizm ve depresyon gibi beyin hastalıklarında önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (186). Serebral palsi' deki hipoksik iskemik beyin hasarını taklit eden deneysel bir çalışmada, normal farelerde IL-9 uygulamasının ibotenat ile oluşturulan beyin hasarını artırırken genetik olarak mast hücrelerinden yoksun farelerde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (29). Diğer taraftan bir mast hücre stabilizatörü olan kromolin'in ibotenat ile oluşturulan beyin lezyonlarını (IL-9 uygulanmış) önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada, hipoksik-iskemik beyin hasarı yenidoğan sıçanlarda mast hücrelerinin sayısında ve aktivasyonunda artışa yol açmış ve kromolin uygulaması mast hücre sayısını azaltarak beyin hasarını % 50 den daha fazla azaltmıştır (187).

Bu çalışmalarla uyumlu olarak sunulan çalışmamız, mast hücre aktivitesinin diğer beyin hasarı modellerinde olduğu gibi serebral palsinin seyrinde de önemli bir rol oynadığını ve çocukluk çağında da bu etkinin devam edebileceğini ortaya çıkarmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- i) 3-18 yaş grubunda bulunan serebral palsili bireylerde hastalığın seyrinde artmış inflamasyon rol oynamaktadır,
- ii) serebral palsideki artmış inflamatuvar yanıt kadın bireylerde daha etkilidir,
- iii) serebral palsili kadın bireylerdeki inflamatuvar yanıtlar ergenliğe geçişle birlikte azalma eğilimindedir,
- iv) serebral palsili kadın bireylerde ergenliğe geçişle birlikte inflamatuvar yanıtların azalmasından muhtemelen erişkin dönemde düzeyi artan anti-inflamatuvar özellikteki östrojenler sorumludur,
- v) serebral palsili bireylerde mast hücre sayısı değişmeden aktivasyonu artmıştır,
- vi) mast hücre aktivasyonu serebral palsinin seyrinde etkili olan artmış inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaktadır,
- vii) beyinde spesifik östrojen reseptörlerini hedef alan agonistler kullanılarak yapılacak klinik denemeler ileride serebral palsinin erken dönem tedavisinde etkili olabilecek ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunabilir,
- viii) ileride ketotifen ve kromolin gibi mast hücre stabilizatörleri ile yapılacak klinik denemeler serebral palsili hastalarda inflamasyonu sınırlandırmak için mast hücre stabilizatörlerinin kullanılıp kullanılmayacağı konusunda iyi bir fikir verebilir,
- ix) daha fazla sayıda ve farklı coğrafik bölgelerden serebral palsy hastasının katılımı ile yapılacak yeni çalışmalar hastalığın seyrinde etkili olan inflamatuvar sürecin altındaki olası mekanizmaların aydınlatılması konusunda yardımcı olabilir
- x) uygun hayvan modellerinde spesifik östrojen reseptör agonistleri ve mast hücre stabilizatörleri ile yapılacak çalışmalar hastalığın seyrinde etkili olan artmış inflamatuvar yanıtın altındaki olası mekanizmaların anlaşılması sürecini hızlandırabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Di H, He Q, Liao Y, Kalionis B, Tai X.** The Role of Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cerebral Palsy. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*, **2016**; 6: 360.
2. **Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P.** Changing panorama of cerebral palsy in Sweden VIII Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. *Acta Paediatr*, **2001**; 90: 271–7.
3. **Himmelmann K, Uvebrant P.** The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003–2006. *Acta Paediatr*, **2014**; 103: 618–24.
4. **Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D et al.** A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, **2007**; 109: 8–14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. **2007** Jun; 49(6): 480.
5. **Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Drews CD.** Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *J Pediatr*, **1993**; 123: 13–20.
6. **Adlinolfi M.** Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis. *Dev Med Child Neurol*, **1993**; 35(6): 549–553.
7. **Vidak HK, Ivkovic TC, Jokic M, Spaventi R, Kapitanović S.** The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine*, **2012**; 58: 57–64.
8. **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: 149–72.
9. **Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA et al.** The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*, **2006**; 194: 674e1–11.
10. **Wunsch H.** Abnormality in blood cytokines may cause cerebral palsy. *The Lancet*, **1998**; 352(9135): 1199.
11. **Wu J, Li X.** Plasma Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) Levels Correlate with Disease Severity in Spastic Diplegia, Triplegia, and Quadriplegia in Children with Cerebral Palsy. *Med Sci Monit*, **2015**; 21: 3868–3874.
12. **Varner MW, Marshall NE, Rouse DJ, Jablonski KA, Leveno KJ, Reddy UM et al.** The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes. *Am J Perinatol*, **2015**; 30: 115–122.
13. **Lin CY, Chang YC, Wang ST, Lee TY, Lin CF, Huang CC.** Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Ann Neurol*, **2010**; 68: 204–212.
14. **Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, Tchernev VT, Grimwade BG, Kingsmore SF et al.** Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol*, **2004**; 55: 186–194.
15. **Tsukimori K, Komatsu H, Yoshimura T, Hikino S, Hara T, Wake N et al.** Increased inflammatory markers are associated with early periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*, **2007**; 49: 587–590.
16. **Shang Q, Ma CY, Lv N, Lv ZL, Yan YB, Wu ZR et al.** Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp Ther Med*, **2015**; 9: 1336–1344.
17. **Harvey AR, Randall M, Reid SM, Lee KJ, Imms C, Rodda J et al.** Children with cerebral palsy and periventricular white matter injury: does gestational age affect functional outcome? *Res Dev Disabil*, **2013**; 34: 2500–2506.
18. **Kumral A, Baskin H, Yesilirmak DC, Ergur BU, Aykan S, Genc S et al.** Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain. *Neonatology*, **2007**; 92: 269–278.
19. **Liverman CS, Kaftan HA, Cui L, Hersperger SG, Taboada E, Klein RM et al.** Altered expression of pro-inflammatory and developmental genes in the fetal brain in a mouse model of maternal infection. *Neurosci Lett*, **2006**; 399: 220–225

20. **Armstrong-Wells J, Donnelly M, Post MD, Manco-Johnson MJ, Winn VD, Sébire G.** Inflammatory predictors of neurologic disability after preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, **2015**; 212(2): 212.e1-212.e9.
21. **Stallmach T, Hebisch G, Joller-Jemelka HI, Orban P, Schwaller J, Engelmann M.** Cytokine production and visualized effects in the feto-maternal unit. Quantitative and topographic data on cytokines during intrauterine disease. *Lab Invest*, **1995**; 73: 384–392.
22. **Wu Y, Colford JM.** Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA*, **2000**; 284(11): 1417–1424.
23. **Gaudet LM, Smith GN.** Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv*, **2001**; 56(7): 433-6.
24. **Theoharides TC, Papaliadis D, Tagen M, Konstantinidou A, Kempuraj D, Clemons A.** Chronic fatigue syndrome, mast cells and tricyclic antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **2005**; 25(6), 515–520.
25. **Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, Yilmaz B, Agus S, Soyler G, et al.** Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2018**; 45(6): 536-546.
26. **Moon TC, Befus AD, Kulka M.** Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol*, **2014**; 14;5:569.
27. **Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B et al.** Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*, **2012**; 1822(1): 21-33.
28. **Kilinc E, Dagistan Y, Cetinkaya A, Tore F.** The comparison of effects of applications of compound 48/80 and mast cell mediator suspension on inflammation in rats: A methodological study for acute inflammatory pain. *Clin Exp Health Sci* **2019**; 9: 34-41.
29. **Dommergues MA, Patkai J, Renauld JC, Evrard P, Gressens P.** Proinflammatory cytokines and interleukin-9 exacerbate excitotoxic lesions of the newborn murine neopallium. *Ann Neurol*, **2000**; 47: 54–63.
30. **Patkai J, Mesples B, Dommergues MA, Fromont G, Thornton EM, Renauld JC et al.** Deleterious effects of IL-9-activated mast cells and neuroprotection by antihistamine drugs in the developing mouse brain. *Pediatric research*, **2001**; 50(2): 222-230.
31. **Edebol-Tysk K, Hagberg B, Hagberg G.** Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden. II. Prevalence, birth data and origin. *Neuropediatrics*, **1989**; 20: 46–52.
32. **Baird G, McConachie H, Scrutton D.** Parents' perceptions of disclosure of the diagnosis of cerebral palsy. *Arch Dis Child*, **2000**; 83(6): 475–480.
33. **Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN.** A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Dev Med Child Neurol*, **2008**; 50(4): 254–266.
34. **Shevell MI, Dagenais L, Hall N, Repacq Consortium.** The relationship of cerebral palsy subtype and functional motor impairment: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, **2009**; 51(11): 872–877.
35. **McAdams RM, Juul SE.** Cerebral palsy: prevalence, predictability, and parental counseling. *NeoReviews*, **2011**; 12(10): 564–574.
36. **McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I.** Cerebral palsy – don't delay. *Dev Disabil Res Rev*, **2011**; 17(2): 114–29.
37. **Granild-Jensen JB, Rackauskaite G, Flachs EM, Uldall P.** Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol*, **2015**; 57: 931–5.
38. **Hubermann L, Boychuck Z, Shevell M, Majnemer A.** Age at referral of children for initial diagnosis of cerebral palsy and rehabilitation: Current practices. *J Child Neurol*, **2016**; 31: 364–9.
39. **Kolb B, Harker A, Gibb R.** Principles of plasticity in the developing brain. *Dev Med Child Neurol*, **2017**; 59: 1218–23.
40. **Arneson CL, Durkin MS, Benedict RE, Kirby RS, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K et al.** Prevalence of cerebral palsy: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, three sites, United States, 2004. *Disabil Health J*, **2009**; 2: 45–48.

41. **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): 1220–5.
42. **Odding E, Roebroek ME, Stam HJ.** The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*, **2006**; 28(4): 183–91.
43. **Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T.** An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, **2013**; 55(6): 509–19.
44. **Serdaroğlu A, Cansu A, Özkan S, Tezcan S.** Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol*, **2006**; 48: 413–416.
45. **Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG et al.** Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*, **2007**; 369(9555): 43–50.
46. **Andersen GL, Romundstad P, De La Cruz J, Himmelmann K, Sellier E, Cans C et al.** Cerebral palsy among children born moderately preterm or at moderately low birthweight between 1980 and 1998: a European registerbased study. *Dev Med Child Neurol*, **2011**; 53(10): 913–919.
47. **Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krageloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C.** Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*, **2016**; 58(1): 85–92.
48. **Shevell MI.** The “Bermuda triangle” of neonatal neurology: Cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia. *Semin Pediatr Neurol*, **2004**; 11(1): 24–30.
49. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med*, **1986**; 315(2): 81–6.
50. **Hankins GDV, Speer M.** Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol*, **2003**; 102(3): 628–36.
51. **O’Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N et al.** The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum Dev*, **2009**; 85(11): 719–25.
52. **Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E.** Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*, **2006**; 118(6): 1621–6.
53. **Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V et al.** Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*, **2006**; 117(3): 828–835.
54. **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): 334–40.
55. **Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M et al.** Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics*, **2014**; 134(6): 1584–93.
56. **Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, Markestad T, Lie RT.** Cerebral palsy among term and postterm births. *JAMA*, **2010**; 304(9): 976–82.
57. **Liu JM, Li S, Lin Q, Li Z.** Prevalence of cerebral palsy in China. *Int J Epidemiol*, **1999**; 28: 949–954.
58. **Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S.** Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964 – 1993. The North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, **2000**; 83: 7–12.
59. **Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH.** Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology*, **2000**; 19: 177–185.
60. **Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R.** Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*, **2012**; 130: 1285–312.
61. **Edebol-Tysk K.** Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden. I. Impairments and disabilities. *Neuropediatrics*, **1989**; 20: 41–45.

62. **Cans C.** Surveillance of cerebral palsy in Europe: A collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol*, **2000**; 42: 816–824.
63. **Nielsen HH.** Psychological appraisal of children with cerebral palsy: A survey of 128 reassessed cases. *Dev Med Child Neurol*, **1971**; 143: 707–720.
64. **Nakada Y.** An epidemiological survey of severely mentally and physically disabled children in Okinawa. *Brain Dev*, **1993**; 15: 113–118.
65. **Uvebrant P.** Hemiplegic cerebral palsy. Aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl*, **1988**; 354: 1–100.
66. **Frampton I, Yude C, Goodman R.** The prevalence and correlates of specific learning difficulties in a representative sample of children with hemiplegia. *Br J Educ Psychol*, **1998**; 68: 39–51.
67. **McDermott S, Coker AL, Mani S, Krishnaswami S, Nagle RJ, Barnett-Queen LL et al.** A population-based analysis of behavior problems in children with cerebral palsy. *Journal of pediatric psychology*, **1996**; 21(3): 447-463.
68. **Carlsson M, Hagberg G, Olsson I.** Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, **2003**; 45: 371–376.
69. **Yekutieli M, Jariwala M, Stretch P.** Sensory deficit in the hands of children with cerebral palsy: A new look at assessment and prevalence. *Dev Med Child Neurol*, **1994**; 36: 619–624.
70. **Cooper J, Majnemer A, Rosenblatt B, Birnbaum R.** The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol*, **1995**; 10: 300–309.
71. **Jahnsen R, Villien L, Aamodt G, Staghelle JK, Holm I.** Musculoskeletal pain in adults with cerebral palsy compared with the general population. *J Rehabil Med*, **2004**; 36: 78–84.
72. **Flett P, Suaders B.** Ophthalmic assessment of physically disabled children attending a rehabilitation centre. *J Paediatr Child Health*, **1993**; 29: 132–135.
73. **Weir W, Mutch L, Camerson M, Cochrane M, Paterson M, Thomson A et al.** The Scottish low birthweight study: 1. Survival, growth, neuromotor and sensory impairment. *Arch Dis Child*, **1992**; 67: 675- 681.
74. **Park ES, Park CI, Lee JK, Yim SY.** Correlation of brain CT findings and developmental outcome in patients with spastic cerebral palsy. *Yonsei Med J*, **1998**; 39: 103–108.
75. **Cioni G, Sales B, Paolicelli PB, Petacchi E, Scusa M, Canapicchi R.** MRI and clinical characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics*, **1999**; 30: 249–255.
76. **Wheather M, Rennie JM.** Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*, **2000**; 42: 364–367.
77. **Yim SY, Lee IY, Park CH, Kim OH.** A qualitative analysis of brain spect for prognostication of gross motor development in children with cerebral palsy. *Clin Nucl Med*, **2000**; 25(4): 268–272.
78. **Berker N, Yalçın S.** The help guide to cerebral palsy. 2ndEd., Amerika: Global HELP Organization, **2010**; 7-117.
79. **Butler C, Darrah J.** Effects of neurodevelopmental treatment (NDT) for cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol*, **2001**; 43: 778-90.
80. **Darrah J, Watkins B, Chen L, Bonin C.** Conductive education intervention for children with a diagnosis of cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol*, **2004**; 46(3): 187-203.
81. **Dodd KJ, Taylor NF, Damiano DL.** A systematic review of the effectiveness of strength-training programs for people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*, **2002**; 83: 1157-1164.
82. **Fowler EG, Ho TW, Nwigwe AI, Dorey FJ.** The effect of quadriceps femoris muscle strengthening exercises on spasticity in children with cerebral palsy. *Phys Ther*, **2001**; 81: 1215-23.
83. **Andersson C, Grooten W, Hellsten M, Kaping K, Mattsson E.** Adults with cerebral palsy: walking ability after progressive strength training. *Dev Med Child Neurol*, **2003**; 45: 220-8.
84. **Trahan J, Malouin F.** Intermittent intensive physiotherapy in children with cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neurol*, **2002**; 44: 233-9.

85. **Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L et al.** Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*, **2002**; 44: 666-675.
86. **Ade-Hall RA, Moore AP.** Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*, **2000**; 1.
87. **Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK.** Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Euro J Neurol*, **2001**; 8(5): 194-202.
88. **Butler C, Campbell S.** Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, **2000**; 42: 634-645.
89. **Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF, Grant GA, Loeser JD, Graubert C et al.** Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. *Dev Med Child Neurol*, **2002**; 44: 660-665.
90. **McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, Steinbok P, Wright V, Reiner A et al.** Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol*, **2002**; 44: 17-25.
91. **Hodgkinson I, Jindrich ML, Duhaut P, Vadot JP, Metton G, Berard C.** Hip pain in 234 non-ambulatory adolescents and young adults with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre study. *Dev Med Child Neurol*, **2001**; 43: 806-808.
92. **Settecerri JJ, Karol LA.** Effectiveness of femoral varus osteotomy in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*, **2000**; 20: 776-780.
93. **Wright PA, Granat MH.** Therapeutic effects of functional electrical stimulation of the upper limb of eight children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, **2000**; 42: 724-727.
94. **Sommerfelt K, Markestad T, Berg K, Saetesdal I.** Therapeutic electrical stimulation in cerebral palsy: a randomized, controlled, crossover trial. *Dev Med Child Neurol*, **2001**; 43: 609-613.
95. **Davis R.** Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures. *Arch Med Res*, **2000**; 31: 290-299.
96. **Rellosa N.** Infectious etiologies of cerebral palsy. *Cerebral Palsy*, **2018**; 1-10.
97. **Ahlin K, Himmelmann K, Nilsson S, Sengpiel V, Jacobsson B.** Antecedents of cerebral palsy according to severity of motor impairment. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **2016**; 95(7): 793-802.
98. **Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA.** Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ*, **2006**; 332(7533): 76-80.
99. **Bear JJ, Wu YW.** Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy in the child. *Pediatr Neurol*, **2016**; 57: 74-79.
100. **Miller JE, Pedersen LH, Streja E, Bech BH, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K et al.** Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, **2013**; 27(6): 542-552.
101. **Neufeld MD, Frigon C, Graham, Mueller BA.** Maternal infection and risk of cerebral palsy in term and preterm infants. *J Perinatol*, **2005**; 25(2): 108-113.
102. **Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB.** Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*, **2003**; 290(20): 2677-2684.
103. **Horvath B, Grasselly M, Bodecs T, Boncz I, Bodis J.** Histological chorioamnionitis is associated with cerebral palsy in preterm neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2012**; 163(2): 160-164.
104. **Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL.** Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, **2010**; 116(2 Pt 1): 387-392.
105. **Shevell A, Wintermark P, Benini R, Shevell M, Oskoui M.** Chorioamnionitis and cerebral palsy: lessons from a patient registry. *Eur J Paediatr Neurol*, **2014**; 18(3): 301-307.

106. **Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, Kacerovsky M, Cobo T, Wennerholm UB et al.** Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term. *Obstet Gynecol*, **2013**; 122: 41–49.
107. **MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J.** Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*, **2015**; 213(6): 779–788.
108. **Pass RF.** Cytomegalovirus. In: Long SS, Prober CG, Fischer M. Eds. Principles and practice pediatric infectious diseases. 5th.Ed., Philadelphia: Elsevier, **2018**: 1073–1080.
109. **Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, van Loon AM, Boivin G et al.** Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol*, **2008**; 64(3): 266–273.
110. **Gilstrap LC, Ramin SM.** Infection and cerebral palsy. *Semin Perinatol*, **2000**; 24(3): 200–203.
111. **Edwards MS, Baker JC.** Bacterial infections in the neonate. In: Long SS, Prober CG, Fischer M. Eds. Principles and practice pediatric infectious diseases. 5th.Ed., Philadelphia: Elsevier, **2018**: p 554.
112. **Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I.** Premature labor and intraamniotic infection. *Clin Perinatol*, **1995**; 22: 281-342.
113. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Predictors of very low birth weight and the relation of these to cerebral palsy. *JAMA*, **1985**; 254: 1473-9.
114. **Gilles FH, Averill D, Kerr CS.** Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann Neurol*, **1977**; 2: 49-56.
115. **Keen LJ.** The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol*, **2002**; 10: 143-6.
116. **Zdnaov A.** Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Current Pharmaceutical Design*, **2004**; 10: 3873-3884.
117. **Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R.** Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, **1995**; 10: 775-786.
118. **Judith AO, Jenni P, Sharon AS.** Kuby Immunology. 7th.Ed., New York: W. H. Freeman and Company, **2013**.
119. **Medzhitov R.** Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, **2008**; 454: 428–435.
120. **Boontham P, Chandran P, Rowlands B, Eremin O.** Surgical sepsis: dysregulation of immune function and therapeutic implications. *Surgeon*, **2003**; 1: 187–206.
121. **Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA et al.** Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*, **1984**; 312: 724–729.
122. **Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF et al.** A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature*, **1997**; 385: 729–733.
123. **Güner İ, Özmen D, Bayındır O.** Sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, **1997**; 17(2): 65-74.
124. **Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C.** ‘Inflammatory’ cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem*, **2000**; 74: 457–471.
125. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C.** Cytokines. In: Stites DP, Terr AI et al. Basic and Clinical Immunology. 8th.Ed., Londra: Prentice-Hall International, **1994**: 105- 123.
126. **Hunter CA, Jones SA.** IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*, **2015**; 16: 448–457.
127. **Noelle RJ, Nowak EC.** Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol*, **2010**; 10(10): 683–687.
128. **Rojas-Zuleta WG, Sanchez E.** IL-9: function, sources, and detection. In Th9 Cells. New York: Humana Press, **2017**; 21–35.
129. **Donehue RE, Yang YC, Clark SC.** Human P40 T-cell growth factor (Interleukin-9) supports erythroid colony formation. *Blood*, **1990**; 75: 2271-2275.

130. **Medzhitov R.** Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, **2010**; 140(6): 771–776.
131. **Srinivasan L, Harris MC, Kilpatrick LE.** Cytokines and inflammatory response in the fetus and neonate. In: *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th.Ed., Philadelphia, Pensilvanya: Elsevier, **2017**; 1241–1254.
132. **Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF.** Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns and function. *Prog Allergy*, **1984**; 34: 1-141.
133. **Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M.** N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull*, **2004**; 27(12): 1891- 1894.
134. **Cutz E, Chan W, Track NS, Goth A, Said SI.** Release of vasoactive intestinal polypeptide in mast cells by histamine liberators. *Nature*, **1978**; 275: 661-662.
135. **Theoharides TC.** The mast cell: A neuroimmunoendocrine master player. *Int J Tiss React*, **1996**; 18(1): 1-21.
136. **Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS.** Mast cells: Methods and protocols. Totowa: Humana Press Inc, **2006**; 315: 3-68.
137. **Welle M.** Development, significance and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol*, **1997**; 61: 233-245.
138. **Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR.** Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology*, **2001**; 57(6): 47-55.
139. **Tkaczyk C, Okayama Y, Metcalfe D, Gilfillan A.** Fcγ receptors on mast cells: activatory and inhibitory regulation of mediator release. *Int Arch Allergy Immunol*, **2004**; 133: 305-315.
140. **Koyuncu Irmak D, Kilinc E, Tore F.** Shared Fate of Meningeal Mast Cells and Sensory Neurons in Migraine. *Front Cell Neurosci*, **2019** ;13:136.
141. **Puxeddu I, Piliponsky A, Bachelet I, Levi-Schaffer F.** Mast cells in allergy and beyond. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **2003**; 35(12): 1601–1607.
142. **Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN.** Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-α. *Nature*, **1996**; 381(6577): 77–80.
143. **Bankl HC, Valent P.** Mast cells, thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Res*, **2002**; 105: 359–65.
144. **Theoharides TC, Cochrane DE.** Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of Neuroimmunology*, **2004**; 146(1-2): 1–12.
145. **Bauer O, Razin E.** Mast cell-nerve interactions. *News Physiol Sci*, **2000**; 15: 213-218.
146. **Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B et al.** What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol*, **2003**; 12: 886–910.
147. **Kilinc E, Balci CN.** An Investigation of Lung Mast Cell Behavior in a Rat Model of Migraine: Implications for Migraine Headache. *Anatol Clin*, **2018**; 23(3): 151-156.
148. **Kilinc E, Dagistan Y, Tore F.** Mast cell degranulation mediates compound 48/80-induced meningeal vasodilatation underlying migraine pain. *Clin Exp Health Sci*, **2018**; 8(3):196-201.
149. **Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M.** Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J*, **2006**; 20: 2366–2368.
150. **St John AL, Abraham SN.** Innate immunity and its regulation by mast cells. *J Immunol*. **2013**; 190(9): 4458–4463.
151. **Harvima IT, Nilsson G.** Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Dermato-venereologica*, **2011**; 91: 644-50.
152. **Krishnaswamy G, Kelley J, Johnson D, Youngberg G, Stone W, Huang SK et al.** The human mast cell: functions in physiology and disease. *Frontiers in Bioscience*, **2001**; 6(3): 1109-1127.
153. **Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF.** Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci*, **1991**; 88: 4220-4224.
154. **Krishnaswamy G, Lakshman T, Miller AR, Srikanth S, Hall K, Huang SK et al.** Multifunctional cytokine expression by human mast cells: regulation by T cell membrane contact and glucocorticoids. *J Interferon Cytokine Res*, **1997**; 17: 167-176.

155. **Yoshikawa H, Nakajima Y, Tasaka K.** Glucocorticoid suppresses autocrine survival of mast cells by inhibiting IL-4 production and ICAM-1 expression. *J Immunol*, **1999**; 162: 6162-6170.
156. **Cole ZA, Clough GF, Church MK.** Inhibition by glucocorticoids of the mast cell-dependent weal and flare response in human skin in vivo. *Br J Pharmacol*, **2001**; 132: 286- 292.
157. **Theoharides TC, Patra P, Boucher W, Letourneau R, Kempuraj D, Chiang G et al.** Chondroitin sulfate inhibits connective tissue mast cells. *Br J Pharmacol*, **2000**; 131: 1039–1049.
158. **Thomson AW.** The effects of cyclosporin A on non-T cell components of the immune system. *J Autoimmun*, **1992**; 5: 167-176.
159. **Cho SH, Tam SW, Demissie-Sanders S, Filler SA, Oh CK.** Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human mast cells and its possible role in asthma. *J Immunol*, **2000**; 165: 3154-3161.
160. **Shichijo M, Yamamoto N, Tsujishita H, Kimata M, Nagai H, Kokubo T.** Inhibition of syk activity and degranulation of human mast cells by flavonoids. *Biol Pharm Bull*, **2003**; 26: 1685–1690.
161. **Hendriks JJ, de Vries HE, van der Pol SM, van den Berg TK, van Tol EA, Dijkstra CD.** Flavonoids inhibit myelin phagocytosis by macrophages; a structure-activity relationship study. *Biochem Pharmacol*, **2003**; 65: 877–885.
162. **Shishibori T, Oyama Y, Matsushita O, Yamashita K, Furuichi H, Okabe A et al.** Three distinct anti-allergic drugs, amlexanox, cromolyn and tranilast, bind to S100A12 and S100A13 of the S100 protein family. *Biochem J*, **1999**; 338: 583-589.
163. **Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu S, Sharif NA.** Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **1997**; 79: 541-545.
164. **Chadwick SJ.** Principles of Allergy Management. *Managing the Allergic Patient*, **2008**; 19–72.
165. **Lippert U, Moller A, Welker P, Artuc M, Henz BM.** Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol*, **2000**; 9: 118-124.
166. **Kirshenbaum AS, Worobec AS, Davis TA, Goff JP, Semere T, Metcalfe DD.** Inhibition of human mast cell growth and differentiation by interferon gamma-1b. *Exp Hematol*, **1998**; 26: 245-251.
167. **Dammann O, Leviton A.** Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr*, **2000**; 2: 99–104.
168. **Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, et al.** Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*, **1996**; 174: 1433 – 40.
169. **Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM.** Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*, **1998**; 44: 666–675.
170. **Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH et al.** Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*, **1997**; 177: 19–26.
171. **Foster-Barber A, Dickens B, Ferriero DM.** Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Developmental Neuroscience*, **2001**; 23(3): 213–218.
172. **Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ et al.** Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatric Research*, **2004**; 56(6): 960–966.
173. **Sävman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H.** Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatric Research*, **1998**; 43(6): 746–751.
174. **Lehnardt S.** Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*, **2010**; 58(3): 253–263.
175. **Svedin P, Hagberg H, Sävman K, Zhu C, Mallard C.** Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *Journal of Neuroscience*, **2007**; 27(7): 1511–1518.

176. **Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ et al.** The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **2000**; 183(5): 1124–1129.
177. **Beloosesky R, Weiner Z, Ginsberg Y, Ross MG.** Maternal N-acetylcysteine (NAC) protects the rat fetal brain from inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide (LPS). *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2012**; 25: 1324-1328.
178. **Cai Z, Pan ZL, Pang Y, Evans OB, Rhodes PG.** Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. *Pediatr Res*, **2000**; 47: 64-72.
179. **Yoon BH, Kim CJ, Romero R, Jun JK, Park KH, Choi ST et al.** Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*, **1997**; 177(4): 797-802.
180. **Kilinc E, Dagistan Y, Kotan B, Cetinkaya A.** Effects of *Nigella sativa* seeds and certain species of fungi extracts on number and activation of dural mast cells in rats. *Physiol Int*, **2017**; 104(1):15-24.
181. **Costa JJ, Weller PF, Galli SJ.** The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA*, **1997**; 278: 1815-1822.
182. **Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D.** Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience research*, **2014**; 79: 1-12.
183. **Xanthos DN, Sandkühler J.** Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature Reviews Neuroscience*, **2014**; 15(1): 43.
184. **Skaper SD, Facci L, Giusti P.** Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology*, **2014**; 141(3): 314-327.
185. **Kilinc E, Guerrero-Toro C, Zakharov A, Vitale C, Gubert-Olive M, Koroleva K, et al.** Serotonergic mechanisms of trigeminal meningeal nociception: Implications for migraine pain. *Neuropharmacology*, **2017**;116:160-173.
186. **Hendriksen E, Van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA.** Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, **2017**; 79: 119-133.
187. **Jin Y, Silverman AJ, Vannucci SJ.** Mast cell stabilization limits hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Dev Neurosci*, **2007**; 29: 373–84.
188. **Mesplès B, Fontaine RH, Lelièvre V, Launay JM, Gressens P.** Neuronal TGF- β 1 mediates IL-9/mast cell interaction and exacerbates excitotoxicity in newborn mice. *Neurobiology of disease*, **2005**; 18(1): 193-205.
189. **Skaper SD, Facci L, Kee WJ, Strijbos PJ.** Potentiation by histamine of synaptically mediated excitotoxicity in cultured hippocampal neurones: a possible role for mast cells. *Journal of neurochemistry*, **2001**; 76(1): 47-55.
190. **Biran V, Cochois V, Karroubi A, Arrang JM, Charriaut-Marlangue C, Heron A.** Stroke induces histamine accumulation and mast cell degranulation in the neonatal rat brain. *Brain pathology*, **2008**; 18(1): 1-9.
191. **Ding JW, Tai XT, Xiong L, Yang XJ, Jia J, Liao YY et al.** Characteristics of inflammatory cytokine gene expression profiles of cerebral cortex and white matter of rats with hypoxic-ischemic cerebral palsy. *Journal of Chengdu Medical College*, **2012**; 7: 508-511.
192. **Tai XT, Ding JW, Yang XJ, Hua JF, Liao YY, Jia J et al.** Regulation of inflammatory cytokine genes in the therapy of massage rehabilitation for cerebral palsy. *J Chengdu Med Coll*, **2012**; 7(4): 527-532.
193. **Khaksari M, Abbasloo E, Dehghan F, Soltani Z, Asadikaram G.** The brain cytokine levels are modulated by estrogen following traumatic brain injury: Which estrogen receptor serves as modulator? *International immunopharmacology*, **2015**; 28(1): 279-287.
194. **Camire RB, Beaulac HJ, Willis CL.** Transitory loss of glia and the subsequent modulation in inflammatory cytokines/chemokines regulate paracellular claudin-5 expression in endothelial cells. *Journal of neuroimmunology*, **2015**; 284: 57-66.



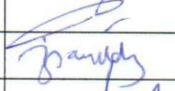
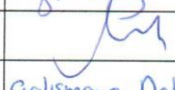
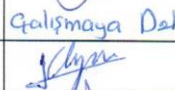



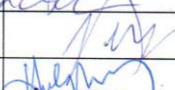

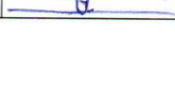


195. **Rothwell N.** Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification and therapeutic potential. *Brain Behav Immun*, **2003**; 17(3): 152–157.
196. **Sharief MK, Thompson FJ.** In vivo relationship of tumor necrosis factor- α on blood-brain barrier damage to patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, **1992**; 38: 27–34.
197. **Leviton A.** Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol*, **1993**; 35: 553–558.
198. **Denker SP et al.** Macrophages are comprised of resident brain microglia not infiltrating peripheral monocytes acutely after neonatal stroke. *J Neurochem*, **2007**; 100: 893–904.
199. **Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A.** Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocr Rev*, **2016**; 37(4): 372–402.
200. **Vegeto E, Benedusi V, Maggi A.** Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol*, **2008**; 29(4): 507–519.
201. **Au A, Feher A, McPhee L, Jessa A, Oh S, Einstein G.** Estrogens, inflammation and cognition. *Front Neuroendocrinol*, **2016**; 40: 87–100.
202. **Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H.** Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*, **2002**; 23(1): 90–119.
203. **Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D et al.** Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1991**; 88: 5134–5138.
204. **Pacifici R, Rifas L, McCracken R, Vered I, McMurtry C, Avioli LV et al.** Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1989**; 86: 2398–2402.
205. **Yuan Y, Shimizu I, Shen M, Aoyagi E, Takenaka H, Itagaki T et al.** Effects of estradiol and progesterone on the proinflammatory cytokine production by mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, **2008**; 14(14): 2200–2207.
206. **Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso AM, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L et al.** Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol*, **1995**; 14(2): 157–160.
207. **Ralston SH, Russell RGG, Gowen M.** Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, **1990**; 5: 983–988.
208. **Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y.** Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *J Periodontol*, **1999**; 70: 757–760.
209. **Rogers A, Eastell R.** The effect of 17 β -estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone*, **2001**; 29: 30–34.
210. **Bernard-Poenaru O, Roux C, Blanque R, Gardner C, de Vernejoul MC, Cohen-Solal ME.** Bone-resorbing cytokines from peripheral blood mononuclear cells after hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Osteoporos Int*, **2001**; 12: 769–776.
211. **Cheleuitte D, Mizuno S, Glowacki J.** In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**; 83: 2043–2051.
212. **Shivers KY, Amador N, Abrams L, Hunter D, Jenab S, Quiñones-Jenab V.** Estrogen alters baseline and inflammatory-induced cytokine levels independent from hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Cytokine*, **2015**; 72(2): 121–129.
213. **Theoharides TC.** Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Exp Dermatol*, **2017**; 26(9): 751–759.
214. **Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, Redegeld FA.** Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol*, **2016**; 778: 33–43.

8. EKLER

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL
Sayı : 321 7.11.2018
Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Serebral palsili çocuklarda mast hücreleri ve proinflatuar sitokinlerin hastalığın seyirindeki rolü
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	The role of mast cells and proinflammatory cytokines in the course of disease in children with cerebral palsy
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Fzt. Cemalettin DEMİR, Dr. Arş. Gör. Yasemin BARANOĞLU KILINÇ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Hastanesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Düzce İzle Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2018/181	Tarih (Date): 11.10.2018
	Dr.Öğr.Üyesi Erkan KILINÇ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özge UZUN (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	Gelişmeye Dahil
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği	
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (üye)	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	BAİBÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Bolu Sağlık Yüksek Okulu	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	
Dr.Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

27/08/2019

BAİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Öğrencinin Adı Soyadı: Cemalettin DEMİR
Numarası: 13445928624
Anabilim Dalı: FİZYOLOJİ

Lisansüstü Eğitim Düzeyi: Yüksek Lisans
Doktora

Tez Başlığı: SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA MAST HÜCRELERİ VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN HASTALIĞIN SEYRİNDEKİ ROLÜ

Yukarıda başlığı yazılı olan tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan 79 sayfalık kısmına ilişkin 23/07/2019 tarihinde tarafımdan/tez danışmanımca **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı "alıntılar hariç" yapıldığında % 9, "alıntılar dahil" yapıldığında ise % 9 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan Filtrelemeler:

- 1- Kaynakça Hariç,
- 2- Alıntılar Hariç / Dahil
- 3- 5 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

"AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması Ve Kullanılması Uygulama Esasları" nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin tespit edileceği durumda her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Bilgilerinize arz ederim.


Cemalettin DEMİR

Öğrencinin Ad Soyad ve İmza

EK: 1 adet tezin tam başlığını öğrencinin ad soyad bilgisini ve tezin toplam sayfa sayısını gösterecek şekilde raporlama işlemi bittikten sonra alınmış ekran görüntüsü eklenecektir.

TEZ DANIŞMAN ONAYI



UYGUNDUR
27/08/2019

Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ

9. ÖZGEÇMİŞ

Cemalettin DEMİR 1993 yılında Tokat’ da doğdu. 2011 yılında girdiği Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Kemal Demir Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu’ndan 2016 yılında mezun olarak fizyoterapist ünvanını aldı. 2016 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek lisans eğitimine başladı ve Ağustos 2019’ da mezun oldu. 2015 yılından itibaren Düzce ilinde bulunan Özel İzle Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi’nde çalışmaktadır. Cemalettin DEMİR evli ve bir çocuk babasıdır.

