



# DeneySEL serebral palsi modelleri

## Experimental cerebral palsy models

Emre Çullu, Caner Poyraz

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

Serebral palsi hastalarında erken tanı ve erken tedavi, sinir sisteminin gelişim aşamalarının normal seyrine devam etmesi açısından oldukça önemlidir. Bu hastalığın başlangıcı ve yönetimi üzerinde yapılacak çalışmalar yeterince ayrıntılandırılmalı, etken/sonuç ilişkisi net bir şekilde ortaya konulmalıdır. Bu çalışmalar kapsamında deneysel olarak geliştirilen serebral palsi hayvan modellerinin, insanlardaki hastalığı taklit etme konusunda bulunduğu aşamalar günümüzde yeniliklere açıktır. Serebral palsi tek bir tanı olarak görülse de mevcut patolojilerin çeşitlilikleri hastalığın oluşum mekanizmalarının karmaşık birlikteliklerinden kaynaklanmaktadır. Prematürite, beyaz cevher hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, perinatal enfeksiyonlar, serebral arter oklüzyonları, rahim içi enfeksiyonlar, serebral hemorajiler ve genetik yatkınlıklar gibi birçok mekanizma serebral palsi oluşumunda rol oynayabilmektedir. Çalışmamızda hastalığın gelişim mekanizmalarının hayvan deneylerine adaptasyonu; insanlarda gelişen serebral palsi hastalığı ile uyumluluğu, uygulama şekilleri, türler arası farklılıkları değerlendirilecektir. Günümüzde ulaştığımız veriler; erken tanı koyma, hastalıktan korunma, semptomların azaltılması ve olası tedavi seçenekleri hakkında önemli bilgileri içermekte olup ileride yapılacak çalışmalara fikir vermesi açısından oldukça değerlidir.

**Anahtar sözcükler:** serebral palsi; hipoksik iskemik; beyin; prematürite; deneysel model

Early diagnosis and early treatment in cerebral palsy patients are very important for the development of the nervous system to continue its natural development. Studies about the onset and management of this disease should be sufficiently detailed and the cause/effect relationship should be determined. Experimentally cerebral palsy animal models are open to innovations in mimicking the disease in humans. Although cerebral palsy is determined as a single diagnosis, the variety and association of existing pathologies complicate the formation mechanism of the disease. Many mechanisms such as prematurity, white matter damage, hypoxic-ischemic encephalopathy, perinatal infections, cerebral artery occlusions, intrauterine infections, cerebral hemorrhages, and genetic predispositions may play a role in the formation of cerebral palsy. In our study; practicing pathological mechanisms in animal experiments and correlation of results with human cerebral palsy disease, injury mechanisms and differences between species will be evaluated. Recent studies contain valuable information about; early diagnosis, prevention of the disease, reducing symptoms, possible treatment options. Thus, our knowledge is important in terms of providing an idea for future studies.

**Key words:** cerebral palsy; hypoxic ischemia; brain; prematurity; experimental model

**S**erebral palsi doğum öncesinde, doğum esnasında veya doğum sonrasında merkezi sinir sisteminde kalıcı hasar oluşumu ile karakterize, motor bozukluklara, duruş bozukluklarına ve bilişsel bozukluklara sebep olabilen kompleks bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Çocuklarda en sık görülen motor bozukluk olmasıyla beraber, gelişmekte olan ülkelerde prevalansının her 1000 canlı doğumda 2,1 olduğu belirtilmektedir.<sup>[2]</sup> İlk olarak 1862 yılında Dr. William John Little tarafından tespit edilen motor bozukluklar,

serebro-spinal hastalık olarak ortaya konulmuş ve bu tanı kısa bir süre sonra serebral palsi terminolojisine evrilmiştir.<sup>[3]</sup> Bu çalışmalarda Dr. Little hastalığın serebral ve spinal bulgularını postmortem incelemiş; beyin ve spinal kord civarında anormal venöz ve kapiller konjesyon, periventriküler alan ile subaraknoid mesafede kistik oluşumlar şeklinde belirtmiştir. Little, bu patolojilerin asfiksi sonrası merkezi sinir sisteminde oluşan patolojilerle beraber geliştiğini öne sürerek daha önceleri inanılan, motor fonksiyon bozukluklarının direkt

• İletişim adresi: Prof. Dr. Emre Çullu, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye Tel: 0532 - 456 00 46 e-posta: ecullu@superonline.com  
• Geliş tarihi: 14 Mart 2021 Kabul tarihi: 28 Mart 2021

mekanik hasarlara bağlı geliştiği algısına yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.<sup>[3]</sup> Daha sonrasında, 1889 yılında Sir William Osler, 1903 yılında ise Dr. Sigmund Freud serebral palsy üzerine çalışmalar yapmışlar ve yeni tanımlar ile sınıflamalar ortaya konulmuştur.<sup>[4]</sup> İlerleyen yıllar boyunca birçok çalışma yapılarak serebral palsy tanımı ve içeriği konusunda fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde serebral palsinin en temel tanımı “fetal veya yenidoğanın beyinde gerçekleşen, ilerleyici olmayan, kalıcı hareket ve duruş bozukluğu” olarak kabul görmektedir.<sup>[5]</sup>

Serebral palsy klinikte karşımıza primer olarak spastisite, ataksi, refleks artışı, diskineziler, skolyoz, yürüyüş bozukluğu, eklem kontraktürleri, nöbetler, şaşılık ve nadiren de hipotoni olarak çıkmaktadır.<sup>[2,6]</sup> Önceki yıllarda –özellikle 1990 öncesinde– serebral palsy hastalarında bulgular %50 oranında periventriküler kistik oluşumlar ile seyrederken, günümüzde artan yoğun bakım imkanları ve tıbbi imkanlar ile preterm bebeklerin hayatta kalma oranları yükselmiş ve bunun sonucunda serebral palsy etiyojisinde değişimler olmuştur. Son yıllarda beyinde oluşan diffüz gri cevher ve beyaz cevher hasarları spontan erken doğum sonrası ortaya çıkan prematür ensefalopatilerin sonuçları olarak görülmekte, somatosensoryel ve bilişsel patolojilerden sorumlu tutulmaktadır.<sup>[7,8]</sup> Bebeklerde sık görülen nörolojik bulguların etiyojisinde; ventrikül çevresinde beyaz cevher lezyonları (periventriküler lökomalazi) ve ventriküllere uzanan hemoraji alanları görülebileceği gibi bazal ganglion, korteks, hippokampus, talamus, beyin sapı ve beyincikte de aksonal hasar ile belirgin nekroz alanları görülebilmektedir. Bunlarla beraber zamanında doğan yenidoğanlardaki hipoksik iskemi beyinde fokal bölgesel infarktlar olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>[9,10]</sup> Tanımlanan patolojilere rağmen, serebral palsy semptomlarının net bir şekilde sinir sisteminin hangi bölgesinden köken aldığı ve hangi mekanizma üzerinden oluştuğu hala tamamen aydınlatılmış değildir. Mevcut deneysel çalışmalar, insanlarda gelişen serebral palsy hastalığının tüm bileşenlerini hayvanlarda oluşturma yetisine sahip olmasa da; tanı ve tedavi basamaklarının gelişimine katkı sağlaması açısından oldukça önemli potansiyele sahiptir.

Serebral palsy hastalığında oluşturulan hayvan modellerinde birçok tür kullanılmış olup sıklıkla; fare, rat, domuz, tavşan, koyun ve primatlar yer almışlardır. Patolojinin hayvanlar üzerinde oluşturulmasında kullanılan yöntemlerden bazıları; hipoperfüzyon oluşturan yöntemler, enfeksiyon ajanları ve ekzotoksin uygulamalarıdır. Deneysel hayvan modeli oluşturma esnasında sık karşılaşılan problem ise türler arasında sinir sisteminin gelişiminin farklı zamanlarda meydana gelmesi, gestasyonel süreçlerdeki farklılıklar olmuştur.

Bununla beraber anatomik çeşitlilikler, travmaya cevap, iyileşme potansiyelleri, enfeksiyon gelişimine direnç de çalışmaları zorlaştıran faktörlerdendir.

## ASFİKSİ MODELLERİ

Zamanında doğan bebeklerde en sık karşılaşılan durum olmasa da, bilim insanlarının ilk ilgisini çeken konulardandır ve literatürde asfiksi oluşturan yöntemlere birçok deneyde rastlanmaktadır. Sıklıkla serebral palsinin kuadripleji ve diskinezi gibi ağır formlarının oluşturulması amacıyla kullanılmaktadır.<sup>[11]</sup> Asfiksi ile ilgili ilk çalışmalardan biri, Ranck ve Windle tarafından maymunlar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada doğuma yakın maymunlar, histerektomi sonrasında plasentanın ayrıştırılması ile ortalama 15 dakika asfiksiye maruz bırakılmıştır. Bu süre sonunda membranlarından çıkarılan bebeklere bir süre oksijen tedavisi uygulanmıştır. Yaşayan maymunların ortalama beş gün sonra yapılan otopsi incelemelerinde merkezi sinir sistemi boyunca yaygın hasar olduğunu ortaya konulmuştur. Gri maddenin etkilenimi en göze çarpanı olmakla beraber serebral korteks ve serebellar kortekste hafif derecede hasarlar saptanmıştır. Diensefalon ve beyin sapındaki çekirdekler, genellikle tüm yapı boyunca hasar görmüş; en yaygın hasar inferior kollikulusta, ventral posterior talamik nükleusta, grasiliste, medial kuneat nükleusta, putamende, vestibüler nükleusta ve bazı serebellar yapılarda tespit edilmiştir. Yalnızca bir maymundaki serebral korteksin ileri derece hasarına rastlanmıştır. Bu hayvanların klinik takiplerinde ise bir çok kalıcı nörolojik bozukluk tespit edilmiştir. Bunlar; vücut oryantasyon bozukluğu, motor kontrol eksiklikleri, yutma güçlüğü, konvülfif nöbetler, sese aşırı tepki ve daha sonra gelen hipoaktivite olarak not edilmiştir.<sup>[12]</sup>

Aynı zamanda fareler, domuz yavruları, tavşanlar ve koyunlar da asfiksi çalışmalarında yıllar içerisinde sık kullanılan türlerdendir. Ünlü Rice-Vannucci modeli olarak bilinen tek taraflı karotis arter bağlanması ile beraber hipoksi uygulanması sıkça kullanılan hipoksi yöntemlerindedir. Bu geleneksel metotta, yedi günlük doğum sonrası sıçanlara tek taraflı karotis arter bağlanması uygulanmıştır. Yavrularda ortalama 4–5 saat sonra, 210 dakika boyunca, %8 oksijen konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır. İki gün kadar gözlemlenen hayvanlar yaşamlarına son verilmesi ardından otopsiye alınmışlardır. Görülen değişikliklerin başlıcaları: ipsilateral serebral korteks, striatum ve hipokampus hasarı olmuştur. Beyaz cevherde nekroz da göze çarpan bulgulardan olmuştur. Aynı zamanda hipoksi ve ligasyon uygulanan hayvanların %50'sinde aynı taraf beyin hemisferinde ödem ile uyumlu olarak, sıvı miktarı beş katın üzerinde artış göstermiştir. Ancak tüm bu hasara rağmen erişkin sıçanlarda görüldüğü gibi epileptik

nöbetlere, hemipareziye, bilinç değişikliklerine ve diğer bulgulara infantlarda rastlanamamıştır.<sup>[13]</sup>

Asfiksi alanında, 2020 yılında yapılan çalışmada ise; Vannucci modeli irdelenmiş, bir haftalık sıçan yavrularına uygulanan karotis arter bağlanması ve hipoksinin beyindeki etkisi araştırılmıştır. Deney başlangıcında sıçanlara anestezi uygulanmış ve başları sabitlenmiştir. Parietal bölgeden insizyon yapılmış, kafatası kaldırılmış ve beyin ekspoze edilmiştir. Problar serebral hemisfere bağlanmıştır. Bu anlamda sıçanlara gerçek zamanlı beyin monitörizasyonu uygulanmış olup total hemoglobin, oksijen saturasyonu ve saçılma sinyalleri (*scattering signals*) bazal değerler ile karşılaştırılmıştır. Hipoksi esnasında oksijen saturasyonlarının düştüğü gözlemlenmiş ancak iki hemisfer arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Bunun interhemisferik arteriyel vaskülarite ve Willis poligonu kompensasyonu ile sağlandığı düşünülmüştür. Ancak ligasyon uygulanan taraftaki hemoglobin artışı karşı tarafa oranla belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Subsellüler ve sellüler morfolojinin bir belirteci kabul edilen saçılma sinyallerinin monitörizasyonu, hemisferler arası belirgin farkı gösteren en anlamlı belirteç olmuştur. Bu sinyallerin ödem ile negatif korelasyonunun hipoksik iske mi hasarı tespitinde değerli olabileceğine değinilmiştir.<sup>[14]</sup>

Asfiksi gelişimi amaçlanarak maternal hipoksemi, umbilikal kord oklüzyonu, bilateral karotis arter bağlanması da denenen yöntemlerden bazılarıdır.<sup>[15-17]</sup> Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar hastalığın daha ayrıntılı anlaşılmasına, yönetimine hatta tedavi seçenekleri oluşturulmasına yardımcı olsa da; deney esnasında mortalite, uzun dönemde oluşturulan patolojilerin kalıcı olmaması ve perfüzyonun ileri derece bozulmasına rağmen motor bozuklukların elde edilememesi gibi sorunlarla karşı karşıya kalınmıştır.<sup>[18]</sup>

## PERİNATAL İNME MODELLERİ

Orta serebral arterin geçici veya kalıcı oklüzyonu ile elde edilen hipoperfüzyona bağlı oluşturulan bu patoloji serebral palsi hastalarının önemli bir kısmında karşılaşılan etiyolojinin sebebi olmaktadır.<sup>[19,20]</sup> Bununla ilgili örnek bir çalışmada doğum sonrası yedinci günde sıçanlara tek taraflı geçici (üç saat) orta serebral arter bağlanması uygulanmıştır. Oklüzyonun geçici olması ile aynı anda reperfüzyon hasarının da değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sadece bağlanması, istenen hasarı oluşturamaması sebebiyle geçici (bir saat) karotis arter bağlanması da metoda eklenmiştir. Diffüzyon manyetik rezonans (MR) incelemelerinde orta serebral arter oklüzyonu sonrası erken dönemde beyin ödemi görülürken, reperfüzyonun sağlanmasından 24 saat sonra fronto-parietal ve fronto-temporal kortekste, reaktif hücrelere, dezorganizasyona ve infarkt alanlarına

rastlanmıştır. İpsilateral tarafında oluşan bu değişimlere karşın, diğer hemisferde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Derugin ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada sonuçlar incelendiğinde; oklüzyon ile beraber reperfüzyon hasar mekanizması, deneylerde gelişen semptomlar, nöbetlerin sıklığı ve şiddeti orantılı bulunmuştur. Araştırmanın negatif yönünün reperfüzyon hasarının ve etkilerinin değerlendirilmesindeki zorluklar olduğu düşünülmektedir.<sup>[21]</sup>

Japonya'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise; orta serebral arterin oklüzyonu elektrokoterizasyon ile sağlanmış, sonuçlarının hipoksik iske mi uygulanan sıçanlar ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışma için 12 günlük ratlar kullanılmıştır.<sup>[22]</sup> Anestezi eşliğinde orta serebral arter tespiti için; sol göz ile kulak arasından kesi yapılmış, ardından zigoma kemiği çıkarılmıştır. Temporal kemikten forseps ile açılan ayrı bir delikten arterin koterizasyonu sağlanmıştır. Diğer grupta ise birleşik (*common*) karotid arter bağlanması ile beraber hipoksi oluşturulmuş olup bu; 30 dakika boyunca oksijen seviyesinin %8'e azaltılmasıyla sağlanmıştır. Operasyon esnasında her iki grupta da ölen sıçana rastlanmamıştır. Sıçanlara yapılan bu uygulamaların etkilerini araştırmak ve karşılaştırmak için; rotarod üzerinde ne kadar sürede ve hızda koşabildiği ölçülmüştür. Lokomotor ve davranışsal aktivitelereki değişimler için sıçanlar bir kutuya alınmış önce karanlık sonra aydınlık alan oluşturularak serbest hareketlerin ve tepkilerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Davranışsal incelemelerde, hayvanların karanlık ve aydınlığa tepkilerinde değişiklikler tespit edilmiştir, rotarod performansları azalmıştır ancak elde edilen veriler dahilinde, oluşturulan hasarlar ile benzer net bir çıkarım elde edilememiştir. En anlamlı olarak tespit edilen bulgu sıçanlarda orta serebral arter oklüzyonu sonrası nöbet gelişimindeki artıştır.<sup>[22]</sup>

Histopatolojik incelemeler ise ayrı gruplarda erken ve geç dönem olarak incelenmiştir. Yirmidört saat sonra tüm orta serebral arterin oklüze edildiği grupta aynı bölgede kortikal hasar bulguları histolojik olarak görünür hale gelirken, hipoksik iske mi grubunda kortikal hasarın seviyesinin ve bölgesinin oldukça değişken olduğu görülmüştür. Sekiz hafta sonra tüm orta serebral oklüzyonu uygulanan grubun beyinlerinde makroskopik olarak değişiklikler gösterilmiştir ve ipsilateral hemisfer volümü azalmıştır. Talamusta orta derecede hasar varken striatum ve hipokampüste yok denecek kadar az hasar tespit edilmiştir. Hipoksik iske mi grubunda ise değişen seviyelerde talamus hasarı görülmüştür ve diğer gruba benzer olarak global olarak beyin volümünün azaldığı tespit edilmiştir. Her iki grupta korpus kallozum orta derece etkilenmiş olarak saptanmıştır.

Elde edilen verilerle, orta serebral arter oklüzyonu yapılan hasta grubunda gelişen hasarın tekrar edilebilirliği ve duyarlılığı çalışmanın güçlü yanı olsa da klinik yansımalarının yetersiz olması, beklenen bulguların oluşturamaması ve oluşan bulgulardaki çeşitliliğin fazla olması bu çalışmada uygulanan metodun negatif yönü olarak görülmüştür.<sup>[22]</sup>

*Neuroscience* dergisinde 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada ise; insanlarda meydana gelen serebral palsi hastalığına sebep olan beyin hasarına benzer lezyonlar oluşumu için farklı bir inme yöntemi uygulanmıştır. Yenidoğan sıçanların beyinlerinde fokal lezyonlar oluşturma hedefi ile; mikro şırıngalar kullanılarak tek taraflı olarak striatum içerisine lokal endotelin-1 uygulanmıştır. Elde edilen vazokonstriksiyon sonucunda subkortikal beyaz cevherde atrofi, periventriküler alanda hasar oluşturulmuştur. Bunların klinik yansıması olarak kaba motor fonksiyonel sınıflamada, nesnelerin tanınması testinde ve rotarod performansında gerilemeye rastlanmıştır. Yöntemin avantajı, karotis arter müdahaleleri ve hipoksi maruziyetine göre daha hızlı uygulanabilmesi ve teknik olarak daha basit bir işlem olması vurgulanmıştır.<sup>[23]</sup>

Oklüzyonun uygulandığı diğer çalışmalarda da yeterli düzeyde motor semptom oluşumunun sağlanamaması ve karşılaşılan mortalite, perinatal inme modellerinin olumsuz sayılabilecek yönleri olarak belirtilmektedir.<sup>[24]</sup>

## BEYAZ CEVHER HASARI MODELLERİ

Gelişim sürecindeki beyaz cevherin hasarlanmasının günümüzde serebral palsi hastalarında en sık görülen patolojilerden olduğu düşünülmektedir.<sup>[25]</sup> Beyaz cevherde mevcut olan ve beyin gelişiminin öncül hücrelerinden oligodendrositlerin ve oligodendrosit öncüllerinin gelişim esnasında hipoksiye –glutamat reseptörleri aracılığıyla– duyarlılığı, bilinen hasar oluşumunun önemli bir parçasıdır.<sup>[26]</sup> Beyaz cevherde gelişen lezyonlar ön, orta ve arka serebral arterin besleme alanlarının sınırlarında meydana gelmektedir. Bu ‘watershed bölge’ (su havzası) olarak bilinen alanlar, direkt kan akımının en uzak noktalarındadır. Dolayısı ile kan akımının en az ulaştığı alanlardır. İlgili alanların vasküler gelişimi gestasyonel 30–32’nci haftalarda tamamlanır ve bu haftalar hasara en açık dönem olarak değerlendirilir.<sup>[27]</sup> Potansiyel iki mekanizma bu süreçte hasarın oluşumundan sorumlu tutulmakta olup; birincisi kan basıncındaki instabiliteye bağlı serebral iskemi gelişimi, ikincisi ise maternal/fetal enfeksiyonlardır.<sup>[28,29]</sup> Ancak hayvanlarda insanlarda olduğu gibi enfeksiyöz etkenlerden söz etmek zordur. Çünkü enfeksiyona direncin yüksek olması maternal/fetal enfeksiyon tablosunun gelişiminde, dolayısıyla beyaz cevher hasarının oluşumunda, yetersizliklere sebep olmaktadır.

Gelişen patolojilerin değerlendirilmesi bakımından kemirgenlerin beyinlerinde beyaz cevherin daha az yer kaplaması ve beyinlerinin lizensefalik yapısı, çalışmalarda yetersizliklere sebep olmaktadır. Bu kapsamda insan beyni ile anatomik ve embriyonik gelişim sürecinde benzerlikleri olan koyunların kullanımı ön plana çıkmıştır. Bununla beraber uygun enstrümantasyonun rahatlıkla yapılabilmesi, kan akımı ve beyinde gelişen değişimlerin izlenebilmesi bir avantaj olarak ele alınmaktadır.<sup>[30]</sup> Koyun beyinleri üzerinde; lipopolisakkarit uygulaması ve in utero hipoksi çalışmaları literatürde yerini almıştır. Mallard ve ark.’nın yaptığı histopatolojik çalışmada 18 koyuna, beyin hasarı oluşturmak adına, umbilikal kord klemplenmesi ve *E.coli* lipopolisakkaritini içeren endotoksin uygulaması yapılmıştır. Üç gün sonrasında yüksek doz anestezi ilaçları ile hayvanların yaşamına son verilmiştir. Yapılan histolojik incelemelerde oligodendrosit kaybı, mikroglyal aktivasyon, astrosit hasarı görülmüştür. Endotoksin hasarında beyaz cevher daha spesifik olarak hasarlanmışken, asfiksida hem beyaz cevher hem de subkortikal gri cevher hasarı görülmüştür. Periventriküler kistik lezyonlara her iki grupta da rastlanmıştır.<sup>[31]</sup>

Babunların çalışmaya dâhil edildiği, 2010 yılında yayımlanan bir diğer hayvan modelinde ise insan beyninde meydana gelen histopatolojik değişimlerin benzerlerine rastlanmıştır. Babunların preterm olarak dünyaya gelmeleri sağlanmış ardından akciğer gelişimleri için sürfaktan verilmiştir. Pozitif basınçlı ventilatör ve CPAP uygulanarak yaşam desteği sağlanmıştır. Belirli bir süre yaşatılan hayvanların, post-mortem histolojik incelemelerinde, preterm doğumun ve takibinde uygulanan ventilasyonun beyindeki nöronal hücreler üzerine farklı etkileri mevcut olduğu görülmüştür. Özellikle kortikal GABAerjik nöron tutulumlarının duysal patolojilere sebep olduğu ve preterm doğumun gri cevherde de beyaz cevher kadar hasar oluşturduğu değerlendirilmiştir.<sup>[32]</sup> Her ne kadar büyük hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar araştırmacılara değerli bilgiler verse de oldukça masraflı olması ve bir takım çalışması gerektirmesi gibi zorlukları mevcuttur.

Deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen beyaz cevher hasarları sonucunda serebral palsi hastalığı gelişimindekine benzer bulgular elde edilmektedir. Özellikle nöro-gelişimsel alanda; ayrı ayrı çalışmalarda elde edilen spontan lökomotor hareket bozuklukları, refleks motor aktivite, koordinasyon bozuklukları, yutma ve emme güçsüzlükleri, ekstremitelerde fleksiyon ve ekstansiyonda artmış tonus bu hastalığı tam anlamıyla taklit edemese de bileşenlerin önemli bir kısmını elde edebilmektedir.<sup>[33]</sup>

## DİĞER SEREBRAL PALSİ MODELLERİ VE ÇALIŞMALAR

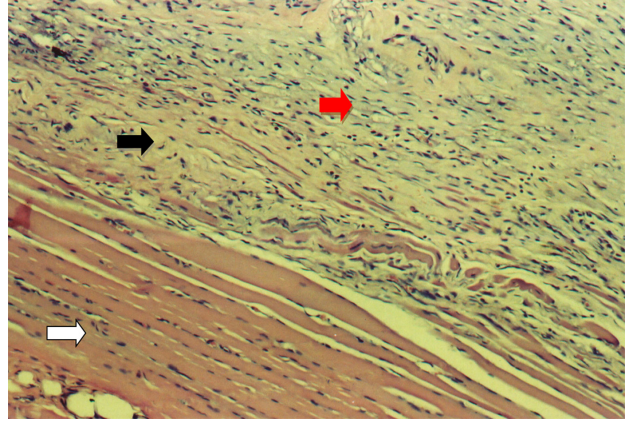
Serebral palsi hastalığı içerdiği bileşenler açısından oldukça geniş bir spektruma sahiptir. Klinik tabloda birçok bulgu beraber görüldüğü gibi, ayrı ayrı da yer alabilir. Hastalığın geniş çaplı varyansı deneysel çalışmalara çeşitli alanlarda ilerleme fırsatı sunmuştur.

Prematürite, spastik serebral palsinin en sık sebeplerinden biridir ve hayvan deneylerinin de ilgi konusu olmuştur. Daha önce 'Beyaz Cevher Hasarı Modelleri' kısmında belirtilen, babunlar ile ilgili çalışma da buna bir örnektir. Ancak her hayvan türü arasında farklı evrelerde ilerleyen embriyolojik gelişim ve gestasyonel süreçlerin her türde farklı olması sebebiyle, deneysel modellerde mortalite oluşması, yaşayanlarda da serebral palsi bulguları ile uyumlu bulguların bulunamaması gibi sorunlarla karşı karşıya kalınmıştır.<sup>[34]</sup>

Genetik faktörler ve moleküler çalışmalar da serebral palsi hastalığında önemli bir yer kazanmaktadır. Gressens ve ark. yaptıkları çalışmada, serebral palsi hastası olup atipik malformasyonlara sahip çocuklarda nöromigrasyon defektinin mevcut olduğu belirtilmiştir. Genetik, enfeksiyöz ve medikal ilaçlar açısından, hayvan deneyleri üzerinden yapılan moleküler düzeyde araştırmalar ile bu bozukluğun temelinde yatan patolojiyi incelemişlerdir.<sup>[35]</sup>

Çevresel faktörlerin incelendiği bir diğer güncel çalışmada; ratlara sensorimotor kısıtlama uygulanmıştır. Bunun sonucunda elde ettikleri serebral palsi hastalarındaki yürüyüş bozukluğunu taklit eden; parmak ucunda yürüyüş, ayak bileği ve diz hiper ekstansiyonu, alt ekstremitte kas atrofileri, lomber hiperrefleksi gibi bulguları elde ettikleri deneysel hayvan modellerini yayımlamışlardır.<sup>[36]</sup>

Yapılan çalışmaların bir kısmı serebral palsinin mekanizmasını anlamamıza yarar sağlarken, tedavi konusunda da yardımcı olan çalışmalar mevcuttur. Özellikle Tooley ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 18 yavru domuz denek olarak kullanılmıştır ve hipoterminin, beyin hasarını engellenmesine olan etkileri incelenmiştir. Yenidoğan domuz yavrularında -entübasyon sonrasında- oksijen saturasyonları %35'e düşürülmüş ve global hipoksik iskemi sağlanmıştır. Hipotermi amaçlı bazal ganglionlara, cilde ve rektal bölgeye yerleştirilen probalar ile kontrollü bir şekilde, ısı 39°C'den, 34,5°C'ye düşürülmüştür. Bu sayede dokulardaki oksijen ihtiyacı azalmış olup hipoksiden etkilenimin azalacağı düşünülmüştür. Postmortem incelemelerde hipoterminin hayvanlarının hem korteksinde hem de bazal ganglionlarında normotermi grubundakilere kıyasla önemli ölçüde daha az histolojik hasar oluştuğu görülmüştür.<sup>[37]</sup>



**Şekil 1.** Ratlarda doksorubisin kas içi uygulaması on hafta sonrası örneklerde normal kas lifleri (beyaz ok), atrofik kas lifleri (siyah ok) ve fibrozis bölgesi (kırmızı ok) görülüyor. (H-E×100).

Bir diğer yenilikçi çalışma da serebral palsi hastalığında lokomotor sistemin en sık tutulum şekli olan spastisite üzerine yapılmıştır. Santral sinir sisteminde meydana gelen hasarların klinik yansımalarından olan kas tutulumlarının çözümünde fizik tedavi ile beraber erken dönemde yer alan medikal tedaviler mevcuttur. Mevcut tedavilere alternatif olarak, doksorubisinin kas dokularına etkisini hayvan deneyleri üzerinde incelemiştir.<sup>[38,39]</sup> Doksorubisin bilindiği üzere intravenöz uygulanan bir antibiyotik olmakla beraber, özellikle kalp dokusu başta olmak üzere bazı kas dokuları üzerine toksik etkilere sahiptir.<sup>[40]</sup> İlgili çalışmada doksorubisin, sıçanların kuadriseps kaslarına düşük ve yüksek doz uygulanarak meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Elde edilen veriler dahilinde erken dönemde; yüksek doz verilen kaslarda daha çok olmakla beraber nekroz, enflamasyon ve ödem bulgularına rastlanmıştır. Geç dönemde ise enflamasyon bulguları yerini fibrozis ve atrofiye bırakarak, kontraksiyon ve kas boyunda kısalmaya neden olmadan, kas liflerinde belirli bir miktar azalma sağlamıştır (Şekil 1). Bu azalmayla orantılı olarak da kasılma kuvvetinde zayıflama elde edilmiştir.<sup>[38,39]</sup> Çalışmada elde edilen kas kuvvet kaybının spastisite için etkili, kalıcı, alternatif bir çözüm olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, doksorubisinin Serebral palsili bireyler için kullanımı ve değişen dozların etkileri açısından daha kapsamlı deneysel çalışmalar için yeni bir alana ışık tutmaktadır.

Sonuç olarak serebral palsi hastalığında etiyolojinin birçok faktörden oluşması, bulgu ve semptomların çeşitliliği, deneysel model çalışmalarını zorlaştırmaktadır. Ancak bir diğer açıdan bakıldığında bu birçok araştırma alanı da yaratmaktadır. Günümüzde beyaz

cevher hasarı, spinal kordun bu hastalığıdaki rolü, genetik faktörler, beyin malformasyonları, enfeksiyöz ve toksik ajanların etkileri, prematüritenin deney hayvanlarına uygulanabilirliği, beyin hasarında motor ve bilişsel etkilenimler gibi geliştirilmeyi bekleyen birçok alan mevcuttur. Mevcut koşullarında iki farklı tür arasında aynı patolojileri oluşturarak aynı sonuçları elde etmek mümkün değilse de; elde edilebilen verilere dayanarak tanı ve tedavi planlamalarının hastalığın yönetimi açısından ilerleyen dönemde oldukça yarar sağlayacağına inanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Coq JO, Strata F, Russier M, Safadi FF, Merzenich MM, Byl NN, Barbe MF. Impact of neonatal asphyxia and hind limb immobilization on musculoskeletal tissues and S1 map organization: Implications for cerebral palsy. *Exp Neurol* 2008;210:95–108. [Crossref](#)
- Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson AC, de Vries LS, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fetters L, Fiori S, Forssberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlind-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R, Badawi N. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr* 2017;171:897–907. [Crossref](#)
- Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Dev Med Child Neurol* 1958;1: 5–34. [Crossref](#)
- Schiffrin BS, Longo LD. William John Little and cerebral palsy. A reappraisal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:139–44. [Crossref](#)
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17370477/>
- Driscoll SW, Skinner J. Musculoskeletal Complications of Neuromuscular Disease in Children. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:163–94. [Crossref](#)
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, Becher JG, Gaebler-Spira D, Colver A, Reddihough DS, Crompton KE, Lieber RL. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15082. [Crossref](#)
- Jantzie LL, Robinson S. Preclinical Models of Encephalopathy of Prematurity. *Dev Neurosci* 2015;37:277–88. [Crossref](#)
- Heljić S, Mornjaković A, Merhemić Z, Maksić H, Hadzipasić E. Stroke in newborn infants. *Med Arh* 2007;61:62–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582983/>
- Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005;20:940–9. [Crossref](#)
- Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003;102:628–36. [Crossref](#)
- Ranck JB, Windle WF. Brain damage in the monkey, macaca mulatta, by asphyxia neonatorum. *Exp Neurol* 1959;1:130–54. [Crossref](#)
- Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol* 1981;9:131–41. [Crossref](#)
- Kinoshita S, Kawauchi S, Nagamatsu T, Nishidate I, Fujii T, Sato S. Real-time Monitoring of Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Neonatal Rats Using Diffuse Light Reflectance Spectroscopy. *Reprod Sci* 2020;27:172–81. [Crossref](#)
- Gleason CA, Hamm C, Jones MD. Effect of acute hypoxemia on brain blood flow and oxygen metabolism in immature fetal sheep. *Am J Physiol* 1990;258:H1064–9. [Crossref](#)
- Williams CE, Gunn AJ, Synek B, Gluckman PD. Delayed seizures occurring with hypoxic-ischemic encephalopathy in the fetal sheep. *Pediatr Res* 1990;27:561–5. [Crossref](#)
- Lotgering FK, Bishai JM, Struijk PC, Blood AB, Hunter CJ, Power GG, Longo LD. Ten-minute umbilical cord occlusion markedly reduces cerebral blood flow and heat production in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:233–8. [Crossref](#)
- Miller B, Nagy D, Finlay BL, Chance B, Kobayashi A, Nioka S. Consequences of Reduced Cerebral Blood Flow in Brain Development. *Exp Neurol* 1993;124:326–42. [Crossref](#)
- Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723–9. [Crossref](#)
- Shevell M, Dagenais L, Oskoui M. The epidemiology of cerebral palsy: New perspectives from a Canadian registry. *Semin Pediatr Neurol* 2013;20:60–4. [Crossref](#)
- Derugin N, Wendland M, Muramatsu K, Roberts TPL, Gregory G, Ferriero DM, Vexler ZS. Evolution of brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in neonatal rats. *Stroke* 2000;31:1752–61. [Crossref](#)
- Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: Comparison with a hypoxia-ischemia model. *Exp Neurol* 2013;247:218–25. [Crossref](#)
- Wright JL, Chu HX, Kagan BJ, Ermine CM, Kauhausen JA, Parish CL, Sobey CG, Thompson LH. Local Injection of Endothelin-1 in the Early Neonatal Rat Brain Models Ischemic Damage Associated with Motor Impairment and Diffuse Loss in Brain Volume. *Neuroscience* 2018;393:110–22. [Crossref](#)
- Benjelloun N, Renolleau S, Represa A, Ben-Ari Y, Charriaut-Marlangue C. Inflammatory responses in the cerebral cortex after ischemia in the P7 neonatal rat. *Stroke* 1999;30:1916–24. [Crossref](#)
- Hagberg H, David Edwards A, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis* 2016;92:102–12. [Crossref](#)
- Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: Pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993;13:1441–53. [Crossref](#)
- Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: An important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998;53:99–120. [Crossref](#)
- Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:56–64. [Crossref](#)
- Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:190–201. [Crossref](#)
- Back SA, Riddle A, Hohimer AR. Role of instrumented fetal sheep preparations in defining the pathogenesis of human periventricular white-matter injury. *J Child Neurol* 2006;21:582–9. [Crossref](#)

31. Mallard C, Welin A-K, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res* 2003;28:215-23. [Crossref](#)
32. Verney C, Rees S, Biran V, Thompson M, Inder T, Gressens P. Neuronal damage in the preterm baboon: Impact of the mode of ventilatory support. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:473-82. [Crossref](#)
33. Wilson MD. Animal models of cerebral palsy: Hypoxic brain injury in the newborn. *Iran J Child Neurol* 2015;9:9-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515335/>
34. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJS. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* 2007;28:931-7. [Crossref](#)
35. Gressens P, Arqu e C, Hill JM, Marret S, Sahir N, Robberecht P, Evrard P. VIP and PACAP 38 modulate ibotenate-induced neuronal heterotopias in the newborn hamster neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:1051-62. [Crossref](#)
36. Coq JO, Kochmann M, Lacerda DC, Khalki H, Delcour M, Toscano AE, Cayetanot F, Canu MH, Barbe MF, Tsuji M. From cerebral palsy to developmental coordination disorder: Development of preclinical rat models corresponding to recent epidemiological changes. *Ann Phys Rehabil Med* 2020;63:422-30. [Crossref](#)
37. Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003;53:65-72. [Crossref](#)
38.  ullu E,  zkan I,  ulhacı N, Alparslan B, Dikiciođlu E, Şavk SO. Doksorubisinin sıçan iskelet kasında kemomiyektomi etkisi [Doxorubicin-induced chemomyectomy effects in rat skeletal muscle]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37:323-9. <https://www.aott.org.tr/en/doxorubicininduced-chemomyectomy-effects-in-rat-skeletal-muscle-164942>
39.  ullu E,  zkan I,  ulhacı N, Alparslan B. A comparison of the effect of doxorubicin and phenol on the skeletal muscle. May doxorubicin be a new alternative treatment agent for spasticity? *J Pediatr Orthop B* 2005;14:134-8. [Crossref](#)
40. Medical Economics. Physicians' Desk Reference 1998, 52nd ed. Montvale, NJ: Medical Economics Data Production Company; 1998.