T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

# TRAVMATİK BEYİN HASARINA BAĞLI HİPOFİZ YETMEZLİĞİNDE TNF-ALFA, IL-1 ALFA, IL-1 BETA VE IL-6 GEN POLİMORFİZİMLERİNİN REAL-TİME PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

**Proje No**:TSA-09-715

Proje Türü
Bilimsel Araştırma Projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**
Prof.Dr. Fahrettin Keleştimur
İç Hastalıkları AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl.

Doktora Öğ. Seda Örenay
Tıbbi Genetik AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl.
Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi
İç Hastalıkları AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl.
Prof.Dr. Munis Dündar
Tıbbi Genetik AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl.
Öğretim Gör. Dr. Serpil Taheri
Tıbbi Genetik AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl.
Doç.Dr. Kürşad Ünlühizarcı
İç Hastalıkları AD./Dahili Tıp Bilimleri Böl

Kasım 2010

KAYSERİ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No


ÖZET..... ii

ABSTRACT..... iii

1. GİRİŞ/AMAÇ VE KAPSAM..... 1

2.GENEL BİLGİLER..... 2

2.1. Kafa Travmaları..... 2

2.2.Travmatik Beyin Hasarlarında Oluşan Hormonal Bozukluklar..... 3

2.3.Hipofiz Bezi Yetmezliği..... 4

2.3.1.Kilnik Özellikler..... 5

2.4. Travmatik Beyin Hasarı ve Hipofiz Bezi Yetmezligi……... 6

2.5. Hipofiz Bezi Yetmezliği ve Genetik Yatkınlık..... 7

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Genel Özellikler..... 8

3.2. Değerlendirilen Parametreler…… 9

3.2.1.Bazal Hipofiz Hormonlarının Ölçümü…….. 9

3.2.2.GH – IGF-I aksının dinamik testlerle değerlendirilmesi……... 9

3.2.3.Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler…… 8

3.2.4. Periferik kandan TNF-Alfa, IL-1 Alfa, IL-1 Beta ve IL-6 gen polimorfizminin incelenmesi……. 10

3.3.İstatistiksel Analizler…….. 10

4. BULGULAR..... 11

4.1.IL-1α C-889T polimorfizm bulguları..... 13

4.2.IL-1β C-511T polimorfizm bulguları..... 14

4.3.IL-6 G-174C polimorfizm bulguları..... 16

4.4.TNFα G-308A polimorfizm bulguları..... 18

5. TARTIŞMAVE SONUÇ..... 20
6.KAYNAKLAR..... 26
7.EKLER.....

# ÖZET


## TRAVMATİK BEYİN HASARINA BAĞLI HİPOFİZ YETMEZLİĞİNDE TNF-ALFA, IL-1 ALFA, IL-1 BETA VE IL-6 GEN POLİMORFİZİMLERİNİN REAL-TİME PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

**Giriş:**

Son zamanlardaki çalışmalar, kafa travmasının hipofiz bezi yetmezliğinin %20-25 ine sebep olduğunu göstermiştir. Hipofiz bezi yetmezliğinin patolojik gelişiminin kafa travması sebebiyle oluştuğu henüz açık değildir.Travmadan sonra nöroinflamatuvar cevabın görülmesi kronik evrede hipofiz bezi dejenerasyonuna sebep olabilir. Fakat bu konuda deneysel ve kilinik veriler yoktur. Öncelikle, IL1α-889, IL1β-511, TNF-α-308G>A ve IL-6-174G>C polimorfizmleri kardiyovasküler ve merkezi sinir sisteminin inflamatuvar cevabıyla ilişkilidir. Bu çalışmada kafa travması sebebiyle oluşan hipofiz bezi yetmezliğinin patolojik mekanizması ve interlökin polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırıldı.

**Metod:**

Bu çalışmaya çeşitli sebepler yüzünden kafa travmasına maruz 113 hasta ve 44 sağlıklı birey dahil edildi. Polimorfizmlerin saptanması için Real-Time PCR yöntemi uygulandı.

**Sonuç:**

28 hastada (%28.4) hipofiz bezi yetmezliği bulundu. Hipofiz bezi yetmezliği olan hastalarla normal grup karşılaştırıldığında, heterozigot ve homozigot kişilerde interlökin promotor bölge polimorfizmleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tartışma:**

Daha önce yaptığımız çalışmada kafa travmasına bağlı hipofiz yetmezliği ile Apolipoprotein (APO-e3)'ün ilişkisini saptanmış ve APO E3/E3 genotipine sahip kişilerde kafa travmasına bağlı hipofiz yetmezliğinin azaldığı gösterilmişti. Bu deneysel çalışma, E3/E3 genlerinden sentezlenen proteinin nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu ve diğer genotiplerden çok iyi olarak sitokinleri ve nöroinflamatuvar cevabı desteklediği açıklanmıştı. Ancak, bu çalışmamızda travmaya bağlı gelişen hipofiz yetmezliğinde IL1α, IL1β, TNF-α ve IL-6 polimorfizmleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bu açıdan kafa travması sonrası inflamatuvar sitokinlerin patolojisini gösterbilmek için hipotalamo hipofizer, mRNA ve protein seviyelerinde gen ekspresyon düzeyleri içeren daha geniş panelli yeni başka prospektif

deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kafa travması, Hipofiz yetmezliği,TNF-alfa,IL-1 alfa,IL-1 beta,IL-6, gen polimorfizmi

## ABSTRACT

### SEARCHING WTH ASSAY REAL-TIME PCR OF TNF-ALFA, IL-1 ALFA, IL-1 BETA VE IL-6 GENE POLYMORPHISMS IN PITUITARY DEFICIENCY CAUSED BY HEAD TRAUMA

**Introduction**

In recent studies it has been shown that 20-25% of pituitary insufficiencies caused by head-trauma. Pathogenesis development of pituitary insufficiency(PI) caused by trauma still not clear. It is believed that neuroinflammatory-responses appear after trauma may cause pituitary degeneration in the chronic stage, but there isn't clinical or experimental evidence in this regard. Previously, association between inflammatory response of cardiovascular and central nervous system, and IL1α-889, IL1β-511, TNF-α-308G>A and IL-6-174G>C polymorphisms have been shown. In this study we investigated association between polymorphisms of interleukins and pathogenesis of PI caused by head trauma.

**Method**

113 patients exposed to head trauma due to various-reasons and 44 healthy controls were included in the study. Real-Time-PCR was performed for detection of the polymorphisms.

**Results**

In 28 patients (24.8%) PI was found. Significant relation wasn't determined in interleukins promoter region polymorphism in the heterozygous and homozygous ones when compared to the normal ones in terms of PI.

**Discussion**

The study done in the group related with pituitary-deficiency development patients with head trauma shows that Apolipoprotein E3/E3 genotype reduces the risk of PI. The experimental studies show that synthesized protein from E3/E3 genes has neuroprotective effect and it suppresses neuroinflamatuar-response and cytokines better than other genotypes. However, we could not found relationships between IL1α, IL1β, TNF-α and IL-6 polymorphisms and development of PI linked to trauma in our study. To illuminate the pathogenesis of inflammatory cytokines after head trauma, further experimental studies in hypothlamo-hypophser and mRNA and protein levels are needed.


**Key words:** Head trauma, pituitary deficiency,TNF-alfa,IL-1 alfa,IL-1 beta,IL-6, gene polymorphism

## 1.GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM

Travmatik beyin hasarı (TBH), hastaların çoğunda hipofiz yetmezliği ile sonuçlandığı açıkça gösterilen yaygın bir sağlık problemidir. Hastaların %50-%25 i TBH'dan sonra hipofiz disfonksiyonunun bazı derecelerine sahiptir (1,2,3). GH ve gonodotropinler orta seviyede TBH dan sonra çok sıkılıkla etkilenmiş hipofiz hormonlarıdır (1,3). TBH'ın en yaygın sebebi trafik kazalarıdır ve kafa yaralanmalarının yarısından fazlasından sorumludur (4). Bundan başka bu konudaki son bilgiler kick-boks ve boks içeren kavga sporlarının hipofiz disfonksiyonunu harekete geçiren TBH'a sebep olduğu yönündedir (5,6,7).

Bir kaç potansiyel gen TBH'da etkili olabilmesine rağmen ,gelecekteki araştırmalar TBH'nın yayılmasını sağlayan genlerin ayırt edilmesi ve genetik çalışmaların genişletilmesine ihtiyaç duyar. Aynı zamanda TBH'a bağlı hipofiz yetmezliğide gelişimi son yıllarda üzerinde durulan bir konu haline gelmekle birlikte patogenez henüz aydınlatılmamıştır. Son günlerdeki araştırmalar, santral sinir sistemi hastalıkları,sonuçları ve yatkınlığında genetik polimorfizimlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (8).Tanrıverdi ve arkadaşları bir araştırmada TBH'na bağlı hipofiz yetmezliği ile Apolipoprotein (APO) E3'ün ilişkisini saptadılar.APO E3/E3 genotipine sahip kişilerde TBH'a bağlı hipofiz yetmezliğinin azaldığını buldular (9)

TNF-alfa ve IL-6 başlangıç kafa travmasından sonra ,sekonder nöral yaralanmada nöro infalamatar cevapta rol oynayan inflamasyon aracılı sitokinler olmasına rağmen, sitokin aracılı inflamasyonda rollerinin ne olduğu ve TBH 'da nasıl aktive oldukları henüz bilinmemektedir (10,11). IL-1-alfa ve IL-1-beta TBH'da inflamasyonda görev alırlar (12).

Ancak kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi ve genetik yatkınlık, araştracağımız genlerle polimorfizm ilişkisi, konusunda literatürde bilgi bulunmamaktadır.Bu çalışma TBH ve spora bağlı kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi, APO E3 polimorfizmi ile TNF-alfa, IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmak için planlanmıştır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kafa Travmaları

Travma, gelişmiş ülkelerde oldugu gibi ülkemizde de en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Travma, çocuklarda ve 45 yasın altındaki bireylerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Kafa travmaları; saçlı deri, kranyum ve kranyum içi tüm yapıların, çarpan, ezen veya penetre eden çesitli dıs fiziksel güçlerin etkisi ile yırtılması, kırılması, ani hareketlenmesi ve bunların sonucu gelisen çesitli fizyopatolojik olayların tümünün genel adıdır (13). Travmaya baglı ölümlerin yarısından çogunda kafa travması mevcuttur (14).Trafik kazasında ölen olguların yaklasık %75'inde beyin hasarına ait bulguları saptanmıştır (15). Agır kafa travmalarına baglı ölüm oranı %35'tir (16). Ayrıca kafa travmaları nedeniyle tıbbi bakım, rehabilitasyon maliyeti ve isgücü kaybı oldukça büyük boyutlara ulasmaktadır. Ağır kafa travması geçirmis hastaların ancak %40-50'si tamamen iyileşebilmektedir (17,18). Bu nedenle travmaya bağlı hasarı azaltmaya yönelik çalısmalarda prognoz ve ölüm oranı üzerine etki eden faktörleri incelemek ve degerlendirmek büyük önem taşımaktadır.

Morfolojik olarak kafa travması fokal ve diffüz olarak sınıflanabilir (19);

- Fokal hasar; intraserebral kanama, subdural hematom veya epidural hematomu içerir.
- Diffüz hasarda ise; diffüz aksonal hasarın klinik ve radyolojik görünümü yer alır.

Diffüz aksonal hasar korpus kallozumun veya orta beynin dorsolateral kısmındaki fokal lezyonları ve aksonlarda mikroskopik hasarı içerir.Fokal hasarlarda cerrahi girisim yapılabileceğinden fokal ve diffüz hasar arasındaki ayırımın yapılabilmesi önemlidir.

Son 20 yıldır primer ve sekonder beyin hasarı kavramları gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Primer beyin hasarı travma anında olusan hasarı belirtir ve beyin kontüzyonu veya laserasyonunu, diffüz aksonal hasarı, epidural kanama ve subdural kanamayı içerir. Sekonder beyin hasarı, beyni etkileyen ilk travmadan sonra gelişen ve hastanın prognozunu etkileyen olaylardan kaynaklanır (20).Serebral perfüzyonu azaltan hipoperfüzyon, beyin ödemi, sonradan gelisen hematom, kafa içi basınç artısı, hipertermi, nöbet, hiperglisemi, enfeksiyon ve iyatrojenik islemler sekonder etkilerde görülebilir.

## 2.2.Travmatik Beyin Hasarlarında Oluşan Hormonal Bozukluklar

Kafa travması sonrasında ortaya çıkan nöroendokrin cevaplar sirkülatuar ve metabolik cevapları arttıran hipotalamo-pituiter-adrenal aks ve sempatoadrenerjik sistemler tarafından ortaya konulmakla birlikte kafa travmalarında izlenen endokrin cevaplar oldukça değişkendir ve genellikle hipotalamo-pituiter-adrenal aksın aktive olup sönmesi ile başlayan regülatuar, gonadal ve tiroid hormonların aktivasyonunun izlendiği bifazik bir yapı gösterir (21).Kafa travması sonrasında, anterior hipofizeal hormonların semptomatik yetmezliği, diğer su metabolizması bozukluklarına göre daha az görülür ve travma sonrasında uzun bir süre boyunca tanı konulamayabilir. Hipotalamohipofizer portal sistemde hasarlanma ile hipofizer iskemi gelişmesine bağlı olarak anterior pituiter disfonksiyon ortaya çıkar. Aynı şekilde hipolamik releasing faktörlerin salımmının bozulduğu hipotalamik yetmezliğe eşlik edebilir ancak genellikle TSH ve ACTH yetmezlikleri ile maskelenir. Bu hastalarda glukokortikoidlerin kullanımı poliüri ve polidipsinin ortaya çıkmasına yol açar. ACTH, prolaktin ve GH'nu içerne adenohipofizer hormonların hipersekresyonu travmatik beyin hasarında izlenen fizyolojik bir cevaptır (22). Travmayı takip ederek adrenal glanddan kortizol salınımına yol açan ACTH salınımı olur.Normalde serum kortizolünün yükselmesi negatif feed back ile ACTH salınımını azaltır, buna bağlı olarak kortizol üretimi de azalır (23).

Bununla birlikte kafa travmasını takip ederek negatif feed back mekanizmasının sağlam olduğu durumlarda bile kortizol seviyesinin yüksek olmasına karşın ACTH inhibisyonunun olmaması ile dexemetazon süpresyon testinde sonuçlar yüksek çıkar.Travmatik beyin hasarına eşlik eden, uzun kemik fraktürleri ve büyük eklemlerin fraktiirlerinde prolaktin seviyesinde artış ile birliktelik gösteren hipertıofik kallus formasyonu ve/veya heterotopik ossifikasyonun izlendiği artmış osteogenezisde izlenmektedir. Bu fenomenin travmatik beyin hasarı ile birlikte uzun kemik fraktüıü olan hastalarda posttravmatik hormonal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir(24).

## 2.3.Hipofiz Bezi Yetmezliği

Hipofiz bezi yetersizliği (hipopituitarizm) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkac hipofiz hormonun

eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopituitarizm adı verilir.

Hipopituitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir. Hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında uc ile beş hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere gore hipopituitarizmli hastalarda mortalite oranı 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir.Hipopituitarizm kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir.

Hipopituitarizmin başlıca nedenleri

1. Hipofiz adenomu ve buna bağlı tedavi komplikasyonları
2. Kraniyofaringioma ve hipotalamik bölge tümörleri
3. Idiopatik ve kongenital nedenler
4. Lenfositik hipofizitis
5. Apopleksi ve postpartum hipofiz nekrozu
6. İnfiltratif hastalıklar ( sarkoidoz, hemokromatozis, histiyositozlar)
7. Kafa travması ve buna bağlı TBH

### 2.3.1. Klinik Özellikler

Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya cıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna veya yıkıma bağlı gelişen hipopituitarizmde hormon yetmezliği sıralaması zaman içinde GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. PRL sekresyonu en geç etkilenir. Çocukluk çağında başvuru nedeni büyüme geriliği iken, erişkinde hipogonadizm en erken semptomdur.

Çocuklarda GH eksikliği büyüme ve gelişme geriliğine neden olurken, erişkinlerde anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gucu, halsizlik, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış kardiovaskuler risk görülür.Gonadotropin eksikliği kadında menstruel bozukluklara (oligo/amenore), meme atrofisine, infertiliteye,erkekte erektil disfonksiyona, kas kitlesinde azalma, genel kuvvetsizlik, infertilite, testis atrofisi ve seksuel kıllarda azalma gibi bulgulara neden olur. Her iki cinste de kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir.Hipofizer

yetmezliğin sonraki dönemlerinde TSH ve ACTH eksikliği ortaya cıkar. TSH eksikliği çocukta büyüme geriliğine, cocuk ve erişkinde hipotiroidide görülen belirti ve bulgularına neden olur. ACTH eksikliği sekonder adrenal yetmezliğe neden olur ve glukokortikoid eksikliğine mineralokortikoid eksikliği eşlik etmez. PRL eksikliği laktasyon yetmezliğine yol acar. Vazopressin yapımı ve salgılanması azaldığında ise diabetes insipidus gelişir(25).

### 2.4. Travmatik Beyin Hasarı ve Hipofiz Bezi Yetmezligi

Travmatik beyin hasarı (TBH); beynin dış mekanik etkenlere bağlı geçici veya kalıcı nörolojik disfonksiyona neden olan non-dejeneratif ve non-konjenital hasarlanmasıdır. TBH'na bağlı kognitif, fiziksel ve psikolojik fonksiyon bozuklukları iyi tanımlanmıştır. Kafa travması ise yüz, skalp gibi bölgelerin de hasarlanmasını içeren daha genel bir tanımdır ve birlikte TBH olabilir veya olmayabilir (26, 27) .

Hipofiz yetmezliği nedenleri arasında TBH uzun süredir bilinmesine rağmen son yıllara kadar detaylı olarak üzerinde durulmamıştır. TBH'na bağlı hipofiz disfonksiyonu yaklaşık 90 yıl önce fark edilmiştir (28). 595 hipofiz yetmezliği olan hastanın incelendiği eski bir çalışmada TBH vakaların sadece %0.7'sinde saptanmıştır (29). Son yıllara kadar hipofiz yetmezliği nedenleri arasında TBH'nın nadir olduğu düşünüldüğü için vaka raporları dışında bu konu üzerinde çalışılmamıştır. TBH ve hipofiz ilişkisi 2000 yılında Kelly ve ark.'nın yaptığı çalışma ile yeniden gündeme gelmiştir. 22 hastanın incelendiği bu çalışmada sanıldığının aksine TBH sonrası hipofiz disfonksiyonu oranı yüksek bulunmuştur (en az 1 hipofiz hormon eksikliği % 36) (30). Bu çalışmadan sonra TBH'na bağlı hipofiz yetmezliği konusu endokrinolojide son yılların en popüler araştırmakonularından birisi haline gelmiştir.

Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu TBH en sık etkilenen hormonların GH ( 31-33) ve gonadotropinler (30,34,35) olduğunu açıkça göstermiştir. GH eksikliği tanısında kullanılan başlıca dinamik testler insülin tolerans testi (ITT), glukagon testi, GHRH+Arjinin testi ve GHRH+GHRP-6 testleridir. PTHY genellikle izole hormon hormon eksikliği şeklinde görülmektedir ve GH eksikliği olan hastaların yaklaşık %70'inde izole GH eksikliği saptanmıştır.

Yeni yayınladığımız bir çalışmada TBH sonrası 2. sıklıktaki hormon eksikliği olarak ACTH eksikliği hastaların %19'unda görülmüştür ve HPA aks değerlendirilmesi düşük doz ACTH stimülasyon testi ile yapılmıştır (33). HPA aksın değerlendirilmesinde bazal ACTH ve kortizol ölçümü (31,32,,36) veya stimülasyon testleri (ITT, standart ACTH stimülasyon testi, Glukagon testi) (34,37,38) kullanılmıştır. Kliniğimizde yapılan çalışmada ACTH eksikliğinin Tablo-2 deki çalışmalardan yüksek görülmesinin nedeni yapılan stimülasyon testinin hassas olması nedeniyle subklinik vakaların da tespit edilmesi olarak yorumlanmıştır.

Genellikle subklinik ACTH eksikliği olan vakalarda rutin steroid replasmanı gerekmez ancak stres durumlarında steroid replasman ihtiyacı doğabilir. TBH'na bağlı ACTH eksikliğinin klinik önemini anlamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki TBH ve hipofiz fonksiyonları ilişkisini inceleyen çalışmalar açıkça göstermiştir ki, TBH sonrası en az bir hipofiz hormon eksikliği hastaların %20- %50'sinde görülmektedir (32-34). Bu bulgular kafa travması sonrası hastalarda hipofiz bezi fonksiyonlarının taranması gereğini göstermektedir. PTHY son yıllara kadar genellikle kalıcı olarak biliniyordu. Fakat eksik hipofiz hormonlarının kendiliğinden normale döndüğünü gösteren yayınlanmış vaka takdimleri mevcuttur (39-41). 2005 yılına kadar prospektif bir çalışmanın olmaması nedeniyle TBH'nın doğal seyri bilinmemekteydi. Son 2 yıl içinde TBH sonrası hipofiz fonksiyonlarını inceleyen 4 prospektif çalışma yayınlanmıştır (32,33,42,43). Bu çalışmaların ikisinde travmanın akut fazında ve 12. ayda, diğer ikisinde ise travmadan ay sonra ve 12. ayda hipofiz fonksiyonları incelenmiştir. Bu çalışmalara göre akut fazdaki hipofiz hormon değişikliklerinin çoğu strese bağlı adaptif cevaptır ve geçicidir.

Kalıcı PTHY'nin travmadan ne kadar süre sonra geliştiği halen bilinmemekle birlikte 12 aylık izlem dönemi içinde bazı hastalarda başlangıçtaki hormon eksikliği kendiliğinden düzelmekte bazılarında ise başlangıçta normal iken zamanla hormon eksikliği çıkmaktadır (32,33,42,43). Bir yıllık prospektif izlem çalışmalarından çıkan bu sonuç TBH sonrası hastaların uzun dönem izlenmesinin gerekliliğini ve tedavi kararını verirken acele edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

## 2.5. Hipofiz Bezi Yetmezliği ve Genetik Yatkınlık

TBH sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi ve spora bağlı kafa travmasının da potansiyel bir hipofiz yetmeliği nedeni olabileceği son yıllarda anlaşılmıştır. Ancak kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi ve genetik yatkınlık, özellikle ineterlokin gen polimorfizmleriyle olan ilişkisi, konusunda literatürde bilgi bulunmamaktadır. Son yıllarda kliniğimizde yapılan travmatik beyin hasarının patogenezine yönelik çalışmada APOE3 polimorfizmi ile travmatik beyin hasarına bağlı hipofiz yetmezliği gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır(9). Bu nedenle bu çalışmada travmatik beyin hasarına bağlı hipofiz yetmezliği ve APOE3 polimorfizmi ile ilişkili olduğu düşünülen Tumor Necrosis Factor ( TNF)-alfa, İnterleukin (IL)-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 gen polimorfizimlerinin araştırılamasi amaçlanmıştır.

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 113 kafa travması geçirmiş hasta (101 erkek, 12 kadın, yaş: 30,4±12,5) ve 44 sağlıklı kontrol (37 erkek, 7 kadın, yaş: 29,0±8,8) ) alındı. Kafa travması geçiren 113 kişinin 63'ü boksör, 16' sı kick-boksör ve 34 tarfik kazası sonrası 3. Yılda degerlendırılen TBH hastası idi.

Erciye Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra sporcuların çalışmaya alınması için Türkiye Boks Federasyonu ve Kayseri Kick-boks il temsilciliğinden gerekli izinler alındı. Sporcular (boksör ve kick-boksörler; n: 79) ayrıntılı olarak mesleki ve tıbbi yönden sorgulandı. Boksörlerin ve kick-boksörlerin hiçbirinde önemli bir hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Ayrıca boks sporu dışında hiçbirinde kafa travması ve hipofiz hastalığı öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan tüm sporcular milli amatör boks yapmış veya yapmakta olan boksörlerden oluşmaktaydı. Boksörlerin hepsinin ulusal ve uluslar arası (balkan, avrupa, dünya ve olimpiyat dereceleri) başarıları mevcuttu. Tüm sporcuların ortalama boks yapma süresi 9.28 ± 0.45 yıl idi. Antrenör gruptaki boksörlerin ortalama aktif spor yapmadığı süre ise 15.19 ± 2.42 yıl idi.

Trafik kazası sonrası TBH geçiren 34 hasta Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmişti ve hipofiz fonksiyonları travmadan 3 yıl sonra değerlendirildi. Üç hastada ise rutin poliklinik kontrollerinde hipofiz yetmezliği tanısı almış ve sorgulamada 10-15 yıl kadar önce trafik kazası geçirdikleri tespit edilmişti. Sonuç olarak TBH grubunda toplam 34 hasta analiz edildi.

### 3.2. Değerlendirilen Parametreler

#### 3.2.1.*Bazal Hipofiz Hormonlarının Ölçümü*

Hastaların ve kontrollerin Bazal Hipofiz hormon değerleri 2007 yılında Journal of Neurotrauma dergisinde yayınlanan makalemizde mevcuttur (9).

#### *3.2.2.GH – IGF-I aksının dinamik testlerle değerlendirilmesi:*

Hastaların ve kontrollerin GH – IGF-I aksının dinamik testlerle değerlendirilmesi 2007 yılında Journal of Neurotrauma dergisinde yayınlanan makalemizde mevcuttur (9).

#### 3.2.3.Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler

Hastaların ve kontrollerin hormon düzeyi ölçümü metodları 2007 yılında Journal of Neurotrauma dergisinde yayınlanan makalemizde mevcuttur (9).

#### 3.2.4. Periferik kandan TNF-Alfa, IL-1 Alfa, IL-1 Beta ve IL-6 gen polimorfizminin incelenmesi

Kontrollerden ve kafa travması geçiren bireylerden EDTA'lı tüpe alınan 4-ml venöz kan örneklerinden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bölümünde uygulanan rutin prosedürle genomik DNA elde edildi. Elde edilen genomik DNA örnekleri TNF-Alfa, IL-1 Alfa, IL-1 Beta ve IL-6 gen polimorfizler'n' çalışılmak üzere -20 C'de saklandı.

Polimorfizminin incelenmesinde Quantitatif Real-Time PCR kullanıldı (The LightCycler örnekleri TNF-Alfa, IL-1 Alfa, IL-1 Beta ,IL-6 Mutation Detection Kit; Roche Diagnostics, GmbH Mannheim, Germany).

**IL1α-889, IL1β-511, IL6-174 ve TNF-α -308 Polimorfizmlerinin Real Time PCR'da Çalışılması**

IL1α-889, IL1β-511, IL6-174 ve TNF-α-308 polimorfizmleri için mix hazırlandı.

**Mix İçeriği:**

Primer

| Mix içeriği | µl | 10X |
|---|---|---|
| primer | 2.8 µl | 28 µl |
| solvent | 10.4 µl | 104 µl |
| MgCl(25mM) | 0.8 µl | 8 µl |
| Master hibridizazyon Prob | 2 µl | 20 µl |
| Total reaksiyon Mix | 16 µl | - |
| DNA örneği | 4 µl | - |
| Tam Reaksiyon mix | 20 µl | - |

Mix hazırlandıktan sonra kapillerler içerisine 16'şar µl paylaştırıldı. Üzerine pipetaj yapılarak 4'er µl DNA örnekleri eklendi. Herbir reaksiyona pozitif ve negative kontrol eklendi.

Kapillerler Light Cycler (Roche) cihazına yerleştirildi ve PCR programı başlatıldı.

**3.4.İstatistiksel Analizler**

İstatistik analizleri SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı ve sonuçlar " ortalama ± standart hata" (mean ± SEM) şeklinde verilmiştir ($P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir). Tüm guruplardaki verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov–Smirnov testi ile değerlendirildi.. Normal dağılan iki grup karşılaştırılırken unpaired *t*-testi, normal dağılıma uymayan iki grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak gösterildi ve analizler $\chi 2$ testi ile yapıldı. Ayrıca analiz edilen parametrenin odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı(confidence interval) hesaplandı.

## 4.BULGULAR

Hastaların 28 inde (% 24,7) hipofiz yetmezliği (GH ve/veya ACTH eksikliği mevcuttu) saptandı.

### 4.1.IL-1α C-889T polimorfizm bulguları

**Tablo 1:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların kontrollerle birlikte istatistiksel IL1α-889 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 11 | 2 | 13 |
| HY yok | 37 | 12 | 36 |
| Kontrol | 26 | 3 | 15 |

$X^{2:}$ 4,4 ; P: 0,35

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1α C-889T polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo2**: Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların istatistiksel IL1α-889 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 11 | 2 | 13 |
| HY yok | 37 | 12 | 36 |

$X^{2:}$ 0.9; P: 0.6

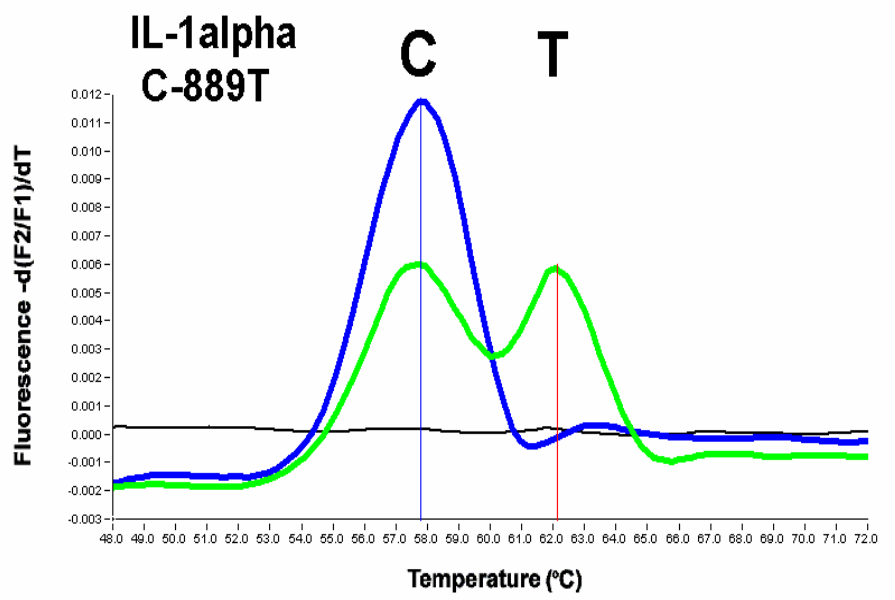
Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1α C-889T polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 3:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların normal genotipe sahip olanlar ile mutasyonlu genotipe sahip olanların istatistiksel IL1α-889 polimorfizm bulguları

| | Normal | Heterozigot +Mutant |
|---|---|---|
| HY var | 11 | 15 |
| HY yok | 37 | 48 |

$X^{2:}$ 0.012; P: 0.9

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1α C-889T polimorfizminin sonuçları normal genotip ve heterozigot-mutant genotipe sahip olanları 2 ayrı gruba ayrıldığında ki-kare testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.




Şekil 1: melting curve analizine gore IL1α-889 polimorfizminin analiz görüntüsü

**mavi** : homozigot **CC-889** DNA (wild type),

**yeşil** : heterozigot **C-889T**

**siyah** : negatif kontrol

**Mavi ibre** : Tm = 57.8 0C ; **Kırmızı İbre** : Tm = 62.1 0C

**4.2.IL-1β C-511T polimorfizm bulguları**

**Tablo 4:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların kontrollerle birlikte istatistiksel IL-1β C-511T polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 12 | 7 | 8 |
| HY yok | 26 | 18 | 41 |
| Kontrol | 6 | 11 | 27 |

$X^{2:\ 9,7}$; P: 0,045 (0.05 kabul edip anlamsız diyebiliriz, çünkü kontrol gruptaki dağılımdan kaynaklanan sorun var. )

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1β-511 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 5:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların istatistiksel IL-1β-511 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 12 | 7 | 8 |
| HY yok | 26 | 18 | 41 |

$X^{2:}$ 2,9; P: 0.2

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1β-511 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 6:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların normal genotipe sahip olanlar ile mutasyonlu genotipe sahip olanların istatistiksel IL-1β-511 polimorfizm bulguları

| | Normal | Heterozigot +Mutant |
|---|---|---|
| HY var | 12 | 15 |
| HY yok | 26 | 59 |

$X^{2:}$ 1.7 ; P:0.18

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL-1β-511 polimorfizminin sonuçları normal genotip ve heterozigot-mutant genotipe sahip olanları 2 ayrı gruba ayrıldığında ki-kare testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

### 4.3.IL-6 G-174C polimorfizm bulguları

**Tablo 7:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların kontrollerle birlikte istatistiksel IL-1β C-511T polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 4 | 2 | 21 |
| HY yok | 15 | 9 | 57 |
| Kontrol | 1 | 4 | 39 |

$X^{2:}$7,34 ; P: 0,11

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL6-174 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 8:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların istatistiksel IL6-174 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 4 | 2 | 21 |
| HY yok | 15 | 9 | 57 |

$X^{2:}$ 0.58; P:0.7

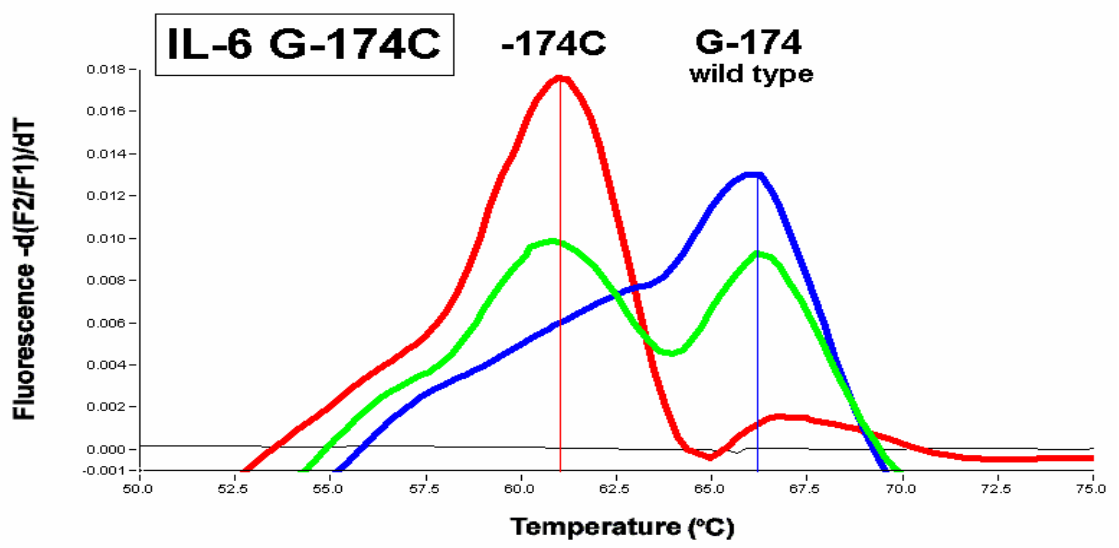
Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL6-174 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 9:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların normal genotipe sahip olanlar ile mutasyonlu genotipe sahip olanların istatistiksel IL6-174 polimorfizm bulguları

| | Normal | Heterozigot +Mutant |
|---|---|---|
| HY var | 4 | 23 |
| HY yok | 15 | 66 |

$X^{2:}$ 0.19 ; P:0.6

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların IL6-174 polimorfizminin sonuçları normal genotip ve heterozigot-mutant genotipe sahip olanları 2 ayrı gruba ayrıldığında ki-kare testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.




Şekil 3: melting curve analizine gore IL6-174 polimorfizminin analiz görüntüsü

**mavi** : homozigot G –174 (**wild type**),

**kırmızı** : Homozigot– 174 C ,

**yeşil** : G–174C Heterozigot kontrol

Kırmızı ibre : $T_m$ = 61.0 $^0$C, mavi ibre : $T_m$ = 66.2 $^0$C

### 4.4.TNFα G-308A polimorfizm bulguları

**Tablo 10:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların kontrollerle birlikte istatistiksel TNF-α-308 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 25 | 0 | 3 |
| HY yok | 65 | 2 | 18 |
| Kontrol | 35 | 2 | 7 |

$X^{2:}$ 3,26; P: 0,51

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların TNF-α-308 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kontrollerle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo11:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların istatistiksel TNF-α-308 polimorfizm bulguları

| | Normal | Mutant | Heterozigot |
|---|---|---|---|
| HY var | 25 | 0 | 3 |
| HY yok | 65 | 2 | 18 |

$X^{2:}$ 2,33 ; P:0,3

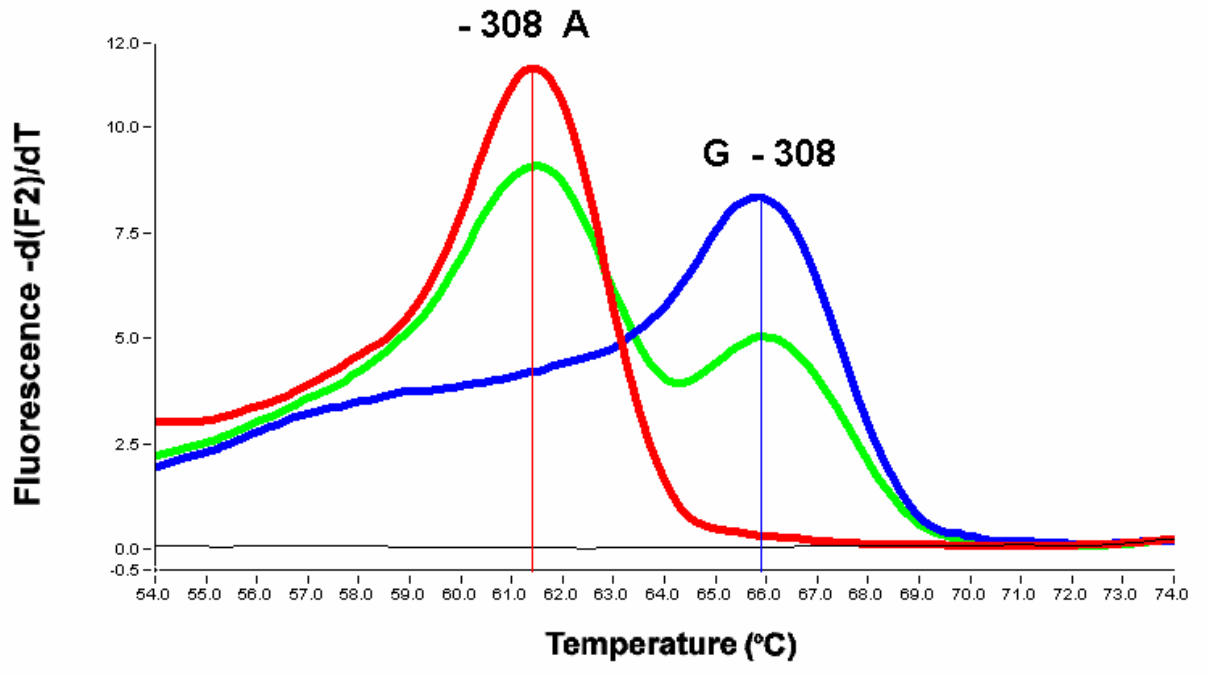
Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların TNF-α-308 polimorfizmi sonuçları ki-kare testine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 12:** Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların normal genotipe sahip olanlar ile mutasyonlu genotipe sahip olanların istatistiksel TNF-α-308 polimorfizm bulguları

| | Normal | Heterozigot +Mutant |
|---|---|---|
| HY var | 25 | 3 |
| HY yok | 65 | 20 |

$X^{2:}$ 2,1 ; P: 0,14

Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastaların TNF-α-308 polimorfizminin sonuçları normal genotip ve heterozigot-mutant genotipe sahip olanları 2 ayrı gruba ayrıldığında ki-kare testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.




Şekil 4: melting curve analizine gore TNF-α-308 polimorfizminin analiz görüntüsü

**mavi** : homozigot G –308 (**wild type**), **kırmızı** : homozigot – 308 A ,
**yeşil** : The G –308 A heterozigot kontrol
Kırmızı ibre : $T_m$ = 61.4 $^0$C, mavi ibre : $T_m$ = 65.9 $^0$C

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, TBH ve kavga sporlarına bağlı oluşan kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi ve bu durumla ilişkili APO E3 polimorfizmi ile TNF-alfa, IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 gen polimorfizmi arasındaki bağlantıyı gösterebilmek amaçlanmıştır.

TBH sonrası gelişen hipofiz yetmezliğinin yüzdesi %25-50 olarak rapor edilmiştir ve GHD en yaygın görülen hipofiz hormon eksikliğidir (44,45,46).Ek olarak, son bilgiler göstermiştir ki boks ve kickboksun, özellikle emekliye ayrılmş atletlerde kronik tekrarlayan beyin travması nedeniyle hipopitüitarizm gelişiminin yeni sebepleri olacağı üzerinedir(47,48,49). Önceki çalışmalarla uyumlu şimdiki çalışmalar,beyin travması ile ilişkili sporlar ve trafik kazaları nedeniyle TBH sonrası gelişen hipofiz yetmezliğinin %26 civarında olduğunu ve GDH ın TBH sonrası gelişen en yaygın eksiklik olduğunu göstermiştir.Hipofiz yetmezliği ile ilgili bir son çalışmalara rağmen(50), şiddetli beyin yaralanmaları ile korele olmayan, hipofiz hormon eksikleri ile ilişkili prosfektif diğer bilgiler ağır TBH lı hastalarda cok sıklıkla bildirilmiştir (44,46,51)..Ayrıca, hipofiz hormon eksiklikleri hafif TBH sonrasında bile görülebilir ki (44,46), kafa travması geçirme olasılığı olan kişilerde TBH sonrası hipopitüitarizmin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Son zamanlarda santral sinir sistem bozukluklarına yatkınlıkta önemli rol oynayan genetik polimorfizmler tanımlanmıştır(52,53). Ancak, kafa travmalarından sonra hipofiz yetmezliğine yatkınlıkla ilgili genetik polimorfizm araştırmaları literatürde yok denecek kadar azdır. TNF-alfa, IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 gen polimorfizmi ile TBH a bağlı gelişen hipofiz yetmezliği arasındaki ilişkiyi veren araştırma daha önce hiç yapılmamıştır. Ancak bir çalışmada APO E ve TNF-alfa arasındaki ilişkinin APO E nin uygun biyolojik konsantrasyonlarda doza baglı biçimde TNF-alfa ve nitrik oksit salınımını ve mikroglial aktivasyonunu durduğu saptanmıştır(54).

Bu konuda en yaygın polimorfizm çalışmaları APOE geni ile yapılan çalışmalardır.Küçük bir polimorfizm çalışmasında, APO E _4 allelinin travma sonrası koma için prognostik bir faktör olabileceği gösterildi (55).Teasdale ve arkadaşları tarafından 93 hastalık calışmada APOE4 taşıyıcılarının taşıyıcı olmayanlardan 2 kat fazla oldugunu rapor ettiler(56). Ayrıca,Friedman ve arkadaşları APO E_4 alleli taşıyan hastaların sadece %3.7 si ile APO E_4 allelini taşımayan hastaların %31 ni karşılaştırıldığında alleli tasıyan hastalarda iyi bir iyileşmenin

olduğunu gösterdiler(57). Bu çalışmamızda APO E _4 alleli taşıyanlar ile taşımayanlar karşılaştırıldığında, APO E _4 alleli taşıyanların TBH dan sonra gelişen hipofiz yetmezliği riskini daha çok taşıdıgını ortaya koyduk.Fakat,bu farklılık APO E _4 allelini taşıyan hastaların sayı azlığı nedeniyle önemli bir seviyeye ulaşılmadı. Pruthi ve arkadaşları APO E _4 allelinin en az birini taşıyan 98 hastada yaptıkları araştırmada TBH sonrası iyileşmede alleli taşıyan ve taşımayan arasında bir fark saptamamışlardır(58). Yine bir kaç çalışmada APO E3/E3 genotipine sahip hastalarda çeşitli sebeplerle oluşan TBH sonrası iyileşmenin daha hızlı oldugunu göstermişlerdir(55,56,59). APO E polimorfizm ile ilgili etnik orjiın gösteren bir dizi araştırmada literatürde mevcuttur(60,61,62).

Ariza ve arkadaşları Anjiotensın –converting enzimi insersiyon(I)/delesyon(D) polimofizmi ile TBH arasındaki ilişkinin saptanmasıyla ilgili araştırmalarında ACE D allel taşıyıcılarında TBH ile ilişkili fizyopatolojik değişimlerin daha çok yaşandığı sonucun vardılar(63). Sarnaik ve arkadaşları TBHsonrası hastalarda PARP-1 polimofizimini araştırdakları çalışmalarında nörolojik iyileşme ile PARP-1 polimorfızminin ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(64). Hoh ve arkadaşları TBH sonrası iyileşmelerde Bcl2 nın genetik varyantlarının etkili olduğu sonuucuna vardılar(65).

Sonuç olarak, daha önce yaptığımız çalışmada TBH'na bağlı hipofiz yetmezliği ile Apolipoprotein (APO-e3)ün ilişkisini saptanmış ve APO E3/E3 genotipine sahip kişilerde TBH'a bağlı hipofiz yetmezliğinin azaldığı gösterilmişti. Bu deneysel çalışma, E3/E3 genlerinden sentezlenen proteinin nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu ve diğer genotiplerden çok iyi olarak sitokinleri ve nöroinflamatuvar cevabı desteklediği açıklanmıştı. Ancak, bu çalışmamızda travmaya bağlı gelişen hipofiz yetmezliğinde IL1α, IL1β, TNF-α ve IL-6 polimorfizmleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bu açıdan TBH sonrası inflamatuvar sitokinlerin patolojisini gösterbilmek için hipotalam-hiposfer, mRNA ve protein seviyelerinde gen ekspresyonlarını içeren daha geniş panelli yeni başka prospektif deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1-Aimaretti,G., Ambrosio,M.R., Di Somma,C., Gasperi, M., Cannavo, S., Scaroni, C. and Ghigo, E.Residual Pituitary Function After Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90: 6085-6092.

2- Kelly,D.F., Gonzalo,I.T., Cohan,P., Berman,N., Swerdloff,R. and Wang,C. Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Report. J. Neurosurg.2000; 93: 743-752.

3- Tanriverdi,F., Senyurek,H., Unluhizarci,K., Selcuklu,A., Casanueva,F.F. and Kelestimur,F. High Risk of Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months After Trauma. J. Clin. Endocrinol. Metab.2006; 91: 2105-2111.

4- Annegers,J.F., Grabow,J.D., Groover,R.V., Laws,E.R., Jr., Elveback,L.R. and Kurland,L.T. Seizures after Head Trauma: A Population Study. Neurology 1980;30: 683-689.

5-Kelestimur,F., Tanriverdi,F., Atmaca,H., Unluhizarci,K., Selcuklu,A. and Casanueva,F.F. Boxing as a Sport Activity Associated with Isolated GH Deficiency. J. Endocrinol. Invest.2004; 27:28-32.

6-Kelestimur,F. Chronic Trauma in Sports as a Cause of Hypopituitarism. Pituitary 2005;8: 259-262.

7- Tanriverdi,F., Unluhizarci,K., Coksevim,B., Selcuklu,A., Casanueva,F.F. and Kelestimur,F. Kickboxing Sport as a New Cause of Traumatic Brain Injury-Mediated Hypopituitarism. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2007; 66: 360-366.

8-Waters,R.J. and Nicoll,J.A. Genetic Influences on Outcome Following Acute Neurological Insults. Curr. Opin. Crit. Care 2005;11: 105-110.

9- Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, Selcuklu A, Unluhizarci K, Casanueva FF, Kelestimur F. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. Journal of Neurotrauma. September 1,2008; 25(9): 1071-1077.

10- Lynch,J.R., Wang,H., Mace,B., Leinenweber,S., Warner,D.S., Bennett,E.R., Vitek,M.P., Mckenna,S. and Laskowitz,D.T. A Novel Therapeutic Derived From Apolipoprotein E Reduces Brain Inflammation and Improves Outcome after Closed Head Injury. Exp. Neurol. 2005;192:109-116.

11-Hang, C,H, Shi J,X, Li J,S, Li, W,Q, Wu W.Expressions of intestinal NF-kappaB, TNF-alpha, and IL-6 following traumatic brain injury in rats.J Surg Res. Feb,2005;123(2):188-93.

12- Bondanelli M, Ambrosio MR, Cavazzini L, Bertocchi A, Zatelli MC, Carli A, Valle D, Basaglia N, Uberti EC.Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in patients with traumatic brain injury undergoing rehabilitation. J Neurotrauma 2007;24(11):1687-97.

13. Vinnars E, Hammarqvist F, von der Decken A, et al. Role of glutamine and its analogs in posttraumatic muscle protein and amino acid metabolism. JParenter Enter Nutr.1990; 14:125-129

14. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immünity. JPEN 1990;14:226-229

15. Pickard JD, Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56:845-858.

16. Valadka AB. Injury to the cranium. In: Mattox KL, Felliciano DV, Moore EE,editors. Trauma. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000;377-399.

17. Rakunt C. Kafa Travmaları. In: Sahinoglu AH, editor. Yogun Bakım Sorunları ve Tedavileri. I.Baskı. Samsun:Türkiye Klinikleri 1992; 336-338.

18. Neave V, Weiss MH. Neurological evaluation of a patient with head trauma: coma scales. In: Wilkins HR, Rengacharty SS, editors. Neurosurgery. Mc Graw Hill Book Co; 1985;1570-1577.

19. Siesjo BK. Basic mechanisms of traumatic brain damage. Annals of Emerg Medicine.1993;22:959-969

20. Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanism ın neuronal trauma. Current opinion in neurology. 1994; 7:510-516.

21. Chiolero R, Berger M. Endocrine response to brain injury.New Horiz 1994 Nov; 2(4):432-42.

22. RosnerMJ. Systemic response to experimentel brain injury.National Institute of Neurological and Comminucative disorders and stroke 1985;405-15.

23. Rosner MJ, Nevvsame HH, Becker DP, Mechanical brain injury: the sympathoadrenal respons. J. Neurosurg.198;61:76-86.

24. Vildburger R, Zarkovic N, Tonkovic C, Skoric T, Frech S et al. Post-traumatic hormona! disturbances: prolactin as a link betvveen head injury and enhanced osteogenesis.J. Endocrinol Invest 1998 Feb; 21(2):78-86.

25. Hipofiz hastaliklari tani, tedavi ve izlem kilavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği ,2009

26. Bruns J, Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review.Epilepsia 2003; 44 ( 10):2-10.

27. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID. 4: Rehabilitation after traumatic brain injury.Med J Aust 2003; 178:290-295.

28. Cryan E. Pituitary demage due to skull base fracture. Deutsche MedizinischeWochenschrift 1918; 44:1261.

29. Escumilla RF, Lisser H. Simmonds disease. Journal of Clinical Endocrinology 1942; 2:65-96.

30. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C.Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. J Neurosurg 2000; 93:743-752.

31. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61320-326.

32. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6085-6092.

33. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2105-2111.

34. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64:481-488.

35. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004; 21:685-696.

36. De Marinis L, Bondanelli M , Ambrosio MR, et al. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2005; 22:285-296.

37. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62:525-532.

38. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2752-2756.

39. Agha A, Ryan J, Sherlock M, Thompson CJ. Spontaneous recovery from posttraumatic hypopituitarism. Am J Phys Med Rehabil 2005; 84:381-385.

40. Benvenga S, Lo GF, Campenni A, Longo M, Trimarchi F. Post-traumatic selective hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 1997; 20:675- 680.

41. Iglesias P, Gomez-Pan A, Diez JJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. J Endocrinol Invest 1996; 19:320-323.

42. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. Am J Med 2005; 118:1416.

43.Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. Eur J Endocrinol 2006; 154:259-265.

44.Aimaretti, G., Ambrosio, M.R., Di Somma, C., Gasperi, M., Cannavo, S., Scaroni, C., and Ghigo, E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12–month study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90:6085–6092.

45. Kelly, D.F., Gonzalo, I.T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R., and Wang, C. (2000). Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. J. Neurosurg. 93, 743–752.

46. Tanriverdi, F., Senyurek, H., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Casanueva, F.F., and Kelestimur, F. . High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91:2105–2111.

47.Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Coksevim, B., Selcuklu, A., Casanueva, F.F., and Kelestimur, F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2007;66: 360–366.

48. Kelestimur, F. Chronic trauma in sports as a cause of hypopituitarism.Pituitary 2005;8: 259–262.

49.Kelestimur, F., Tanriverdi, F., Atmaca, H., Unluhizarci, K., Selcuklu,A., and Casanueva, F.F. (2004). Boxing as a sport activity associated with isolated gh deficiency. J. Endocrinol. Invest.2004;27:28–32.

50.Klose, M., Juul, A., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Kosteljanetz,M., and Feldt-Rasmussen, U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-center study. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2007;67: 598–606.

51. Agha, A., Phillips, J., O'Kelly, P., Tormey, W., and Thompson,C.J. The natural history of post-traumatic hypopituitarism:implications for assessment and treatment. Am. J.Med.2005; 118: 1416–1423.

52. Nicoll, J.A., Roberts, G.W., and Graham, D.I. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. Nat. Med.1995; 1:135–137.

53. Waters, R.J., and Nicoll, J.A. Genetic influences on outcome following acute neurological insults. Curr. Opin. Crit.Care 2005;11: 105–110.

54. Laskowitz D.T., Thekdi A.D , Thekdi S.D.,Han S.K.D., Myers J.K, Pizzo S.V.,Bennett E.R. Downregulation of Microglial Activation by Apolipoprotein E and ApoE-Mimetic Peptides. Experimental Neurology2001; 167: 74–85.

55. Sorbi, S., Nacmias, B., Piacentini, S., Repice, A., Latorraca, S.,Forleo, P., and Amaducci, L. ApoE as a prognostic factor for post-traumatic coma. Nat. Med.1995; 1: 851–852.

56. Teasdale, G.M., Nicoll, J.A., Murray, G., and Fiddes, M. . Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. Lancet 1997;350: 1069–1071.

57. Friedman, G., Froom, P., Sazbon, L., Grinblatt, I., Shochina, M.,Tsenter, J., Babaey, S., Yehuda, B., and Groswasser, Z. Apolipoprotein E-Epsilon4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. Neurology 1999;52:244–248

58. Pruthi N, Chandramouli BA, Kuttappa TB, Rao SL, Subbakrishna DK, Abraham MP, Mahadevan A, Shankar SK..Apolipoprotein E polymorphism and outcome after mild to moderate traumatic brain injury: a study of patient population in India.Neurol India. 2010 Mar-Apr;58(2):264-9.

59. Jordan, B.D., Relkin, N.R., Ravdin, L.D., Jacobs, A.R., Bennett,A., and Gandy, S. Apolipoprotein E Epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. JAMA 1997;278:136–140.

60. Alberts, M.J., Graffagnino, C., Mcclenny, C., Delong, D.,Strittmatter, W., Saunders, A.M., and Roses, A.D. ApoE genotype and survival from intracerebral haemorrhage. Lancet 1995;346: 575.

61.Jiang, Y., Sun, X., Xia, Y., Tang, W., Cao, Y., and Gu, Y..Effect of APOE polymorphisms on early responses to traumatic brain injury. Neurosci. Lett.2006; 408. 155–158.

62. Schmidt, R., Schmidt, H., Fazekas, F., Schumacher, M.,Niederkorn, K., Kapeller, P., Weinrauch, V., and Kostner, G.M. Apolipoprotein E polymorphism and silent microangiopathy-related cerebral damage. Results of the AustrianStroke Prevention Study. Stroke 1997; 28: 951–956.

63. Ariza M, Pueyo R, Matarín Mdel M, Junqué C, Mataró M, Clemente I, Moral P, Poca MA, Garnacho A, Sahuquillo J. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Oct;77(10):1191-3.

64. Sarnaik AA, Conley YP, Okonkwo DO, Barr TL, Fink EL, Szabo C, Kochanek PM, Clark RS. Influence of PARP-1 polymorphisms in patients after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2010 Mar;27(3):465-71.

65. Hoh NZ, Wagner AK, Alexander SA, Clark RB, Beers SR, Okonkwo DO, Ren D, Conley YP. BCL2 genotypes: functional and neurobehavioral outcomes after severe traumatic brain injury.J Neurotrauma. 2010 Aug;27(8):1413-27.

**PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA**
**UYULMASI GEREKEN KURALLAR**

Proje sonuç raporu yazımında A4 ebadında kağıt alanı kullanılmalı, sayfalardaki sağ, sol ve alt boşluk 2.5 cm, üst boşluk ise 3 cm olmalıdır.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir pdf dosyası** olarak elektronik ortamda ERÜ-PRODİS sistemi üzerinden birime sunulmalıdır. Dosya isimleri aşağıdaki formata uygun olmalı ve isim verilirken Türkçe karakter kullanılmamalıdır:

projeno.pdf (örnek: FBA_09_1236.pdf)

Proje sonuç raporu içeriği aşağıda belirlenen düzende olmalıdır:

**KAPAK:** Yukarıda verilen formata uygun olarak hazırlanmalıdır.

**BOŞ SAYFA:** Kapaktan sonra boş bir sayfa bırakılmalıdır.

**TEŞEKKÜR:** Bu kısım isteğe bağlı olarak eklenebilir.

**İÇİNDEKİLER:** Rapor içindeki başlıkları, alt başlıkları ve bunların sayfa numaralarını verecek şekilde hazırlanmalıdır.

**ÖZET:** Proje başlığı ile birlikte **e**n az 100, en çok 250 sözcükten oluşan Türkçe özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Anahtar Kelimeler" yer almalıdır.

**ABSTRACT**: Proje başlığı ile birlikte **e**n az 100, en çok 250 sözcükten oluşan İngilizce özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Keywords" yer almalıdır.

**Önerilen Proje Metni Ana Bölümleri**,

**GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM**
**GENEL BİLGİLER**
**GEREÇ VE YÖNTEM**
**BULGULAR**
**TARTIŞMA VE SONUÇ**
**KAYNAKLAR**
**EKLER**

Tartışma ve Sonuç bölümünde, projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığı açıkça ortaya konulmalı, ulaşılamayan hedefler var ise bunların gerekçeleri de tartışılmalıdır.

Araştırmacıların sonuç raporu yazımında ilgili enstitü veya uzmanlık eğitiminin yapıldığı fakültenin belirlediği tez yazım formatını kullanmaları önerilir.

Proje çalışmasından elde edilen veriler veya sonuçlar kullanılarak üretilmiş yayınlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yayının bir örneği rapora eklenmelidir.

## Hatırlatma
## (Uygulama Yönergesinin Sonuç Raporu İle İlgili Maddesi)

**Madde 15.** Proje yürütücüsü, protokolde belirtilen bitiş tarihini izleyen 1 ay içerisinde, araştırma sonuçlarını içeren ve BAP Komisyonu tarafından belirlenen formata uygun olarak hazırlanmış Proje Sonuç Raporunu, tez projesi yürütücüsü ise tezin elektronik ortamdaki nüshasını proje değerlendirme ve izleme sistemi aracılığı ile BAP Koordinasyon Birimine sunar. Ayrıca, var ise proje kapsamında gerçekleştirilmiş yayınlar da rapora eklenir. Tez projeleri için, proje yürütücüleri tezin başarılı bulunarak tamamlandığına dair ilgili enstitüden alınmış bir belgeyi de birime teslim etmek zorundadır. Güdümlü projeler ve sempozyum düzenleme projeleri için, sonuç rapor formatına bağlı kalınmaksızın bu desteğin nasıl kullanıldığını açıklayan bir rapor hazırlanır ve BAP Birimi'ne sunulur. Araştırma projelerine ait sonuç raporları, hakem değerlendirmesi ışığında değerlendirilerek projenin başarılı sayılıp sayılmayacağına Komisyon tarafından karar verilir. Diğer projelerin sonuç raporları ise doğrudan Komisyon tarafından değerlendirilerek karara bağlanır. Araştırma projeleri kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ve elde edilen sonuçlar, yüksek lisans, doktora veya tıpta uzmanlık tezlerinde kullanılamaz. Bu kapsamdaki sonuçlar, ancak literatürdeki diğer kaynakların kullanıldığı oranda ve kaynak gösterilerek kullanılabilir.