T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER

KAFA TRAVMASI TANISI ALAN OLGULARDA İLERİYE DÖNÜK HİPOFİZ İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hakan AYLANÇ

EDİRNE – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez hocam Doç. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER'e ve hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Naci ÖNER, Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Doç. Dr. Coşkun Çeltik, Doç. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Doç. Dr Ahmet Güzel, Doç. Dr. Rıdvan DURAN, Yrd. Doç. Dr.Yasemin KÜÇÜKUĞURLUOĞLU ve Yrd. Doç. Dr Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR ve Biyoistatistik AD öğretim üyesi Doç.Dr. Necdet SÜT'e, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına, çalışmamıza katılan çocuklarımız ve ailelerine ve eğitimim süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Nilüfer AYLANÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **KAFA TRAVMASI TANIMI** 3
- **KAFA TRAVMASI EPİDEMİYOLOJİSİ** 3
- **KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ** 4
- **HİPOFİZ BEZİ** 5
- **HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİ** 9
- **TRAVMATİK BEYİN HASARI VE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER EKSEN** 13

GEREÇ VE YÖNTEMLER 18

BULGULAR 23

TARTIŞMA 37

SONUÇLAR 42

ÖZET 44

SUMMARY 46

KAYNAKLAR 48

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH : Adrenocorticotropic hormone
ADH : Antidiüretik hormon
AVP : Arginin vasopressin
BHE : Büyüme hormonu eksikliği
BBT : Bilgisayarlı beyin tomografisi
BH : Büyüme hormonu
CRH : Corticotropin-releasing hormone
E2 : Estradiol
FSH : Follicle stimulating hormone
GKÖ : Glasgow koma ölçeği
IGF-1 : Insulin-like growth factor-1
İTT : İnsülin tolerans test
LH : Luteinizing hormone
PRL : Prolactin
sT3 : Serbest T3
sT4 : Serbest T4
T3 : Triiyodotronin
T4 : Tiroksin
TBH : Travmatik beyin hasarı
TT : Total testosteron

TSH : Thyroid stimulation hormone

TSHİB : Travma sonrası hipofiz işlev bozukluğu

SAK : Subaraknoid kanama

SDİ : Santral diapedes insipidus

GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travması saçlı deri yaralanmalarından, yaygın beyin hasarına kadar geniş bir yelpazeyi içine alan klinik durumdur. Ülkemizde teknolojinin gelişimi ile birlikte araç kullanımının artması sonucunda trafik kazalarında da artış yaşanmakta ve bu kafa travmaları sıklığını arttırmaktadır. Çocukluk çağında kafa travmalarının sıklığı özellikle yaz döneminde bisiklet kazalarına bağlı artmaktadır (1). Kafa travmalarında gelişen sorunların (beyin ödemi, kanamalar, kırıklar ve bunların sonucunda oluşan nörolojik sorunlar) dereceleri hafiften ağıra kadar hatta ölümcül olabilir. Ayrıca kafa travmalı erişkinlerde yapılan çalışmalar travmatik beyin hasarı sonrasında hipofiz işlevlerinde yetersizlik geliştiğini de ortaya çıkarmıştır (2-4). Çalışma sonuçlarına dayanılarak kafa travmalarından sonra oluşabilecek hipofiz işlev bozukluklarının erken dönemde saptanıp, bu olgulara yerine koyma tedavisi başlanması ve yaşam kalitelerinin arttırılmasına yönelik bir uzlaşı raporu yayınlanmıştır (5). Çocukluk çağında da kafa travmalarından sonra erken ergenlik gibi hipofiz işlev bozuklukluğu veya hipofiz yetmezliği geliştiğini bildiren yayınlar giderek artmaktadır (6-8). Kafa travmalarından sonra en sık gelişen hipofiz işlev bozukluğu büyüme hormonu eksikliği ve gonadotropin eksikliğidir (3). Büyüme hormonu eksikliği (BHE), boy uzamasında duraklama olması ile fark edilir. Kısmi yetersizlik durumunda ise özellikle de büyümesi izlenmeyen bir çocukta BHE'nin fark edilmesi zaman alacaktır. Bu nedenle kafa travmalı olguların ileri dönemde belli aralıklarla izlenmesi, hipofiz işlev bozukluklarının erken dönemde tanınmasını ve tedavi edilmesini sağlayacaktır. Ülkemizde bildiğimiz kadarıyla bu konu ile ilgili çocukluk çağında yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; hastanemizde kafa travması tanısı almış ve tedavi edilmiş olgularda hipofiz işlev bozukluğunun gelişip gelişmediği, en fazla hangi eksenlerin etkilendiği, kafa travmasının şiddeti ve tanıdan sonra geçen süre ile hipofiz işlev bozuklukları arasında bir bağlantı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KAFA TRAVMALARININ TANIMI

Travmatik beyin hasarı (TBH), beyin dokusunda doğrudan mekanik travmanın yol açtığı birincil hasar ve buna ek olarak travma sonrası dönemde gelişen olaylar sonucunda çeşitli serebral ve sistemik olaylara bağlı gelişen ikincil hasardan oluşur (9). Kafa travmalarının şiddetini belirlemede Glaskow koma ölçeği (GKÖ) kullanılır. Çocukluk çağında GKÖ'nin çocuk yaş grubuna uyarlanmış şekli kullanılmaktadır (Tablo 1) (10). Bu puanlamaya göre 8 puanın altında olanlar ağır, 8-13 puan arasındakiler orta, 13-15 puan arasındakiler hafif kafa travması olarak kabul edilir (11).

KAFA TRAVMALARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Endüstriyel ülkelerde TBH yılda yaklaşık 100,000 'de 200 vakanın görüldüğü önemli bir halk sağlığı sorunudur. TBH'larının yaklaşık %10'u ölümcül, %20-40 ise orta ve ağır vakalardır (12). TBH sıklığı 5-14 yaş arasında 2 kat artış göstermekle birlikte, toplumda 100,000'de 250 sıklık ile ergen ve erken erişkin dönemde pik yapar (13-15). Çocuklardaki kafa travmasının nedenleri oldukça farklıdır. Bunlar istismar, düşme, araç içi trafik kazası, spor yaralanması ve yaya kazaları olabilir (16). Sütçocuğunda kaza dışı kafa travması en sık nedeni çocuk istismarı olup, 1 yaşından küçüklerde bu oran 24,6/100,000'dir (17). TBH Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk ve erken erişkinlikte en önemli ölüm ve sakatlık sebepleri arasındadır (18). Avrupa verileri TBH nedeniyle yılda 100,000 kişi başına ortalama 258 kişilik bir hastaneye başvuru olduğunu göstermektedir. TBH nedeniyle yılda ortalama her 100,000 kişiden 12'si ise ölmektedir (19).

Tablo 1. Glaskow koma ölçeğinin çocukluk dönemine uyarlanmış şekli (10)

Göz açma			
Skor	**> 1 yaş**	**< 1 yaş**	
4	Kendiliğinden	Kendiliğinden	
3	Sesli uyaranla	Bağırma uyarısıyla	
2	Ağrıyla	Ağrıyla	
1	Hiç yanıt yok	Hiç yanıt yok	
Sözel yanıt			
	0-2 yaş	**2-5 yaş**	**> 5yaş**
5	Uygun sesler	Uygun kelime ve deyimler	Anlamlı cevaplar
4	Durdurulamayan ağlama	Uygunsuz kelimeler	Dalgın konuşma
3	Sürekli ağlama veya ağrıyla çığlık atma	Sürekli ağlama veya ağrıyla çığlık atma	Uygunsuz kelimeler
2	Ağrıyla iniltili sesler	Ağrıyla iniltili sesler	Anlamsız sesler
1	Yanıt yok	Yanıt yok	Yanıt yok
Motor yanıt			
	> 1 yaş	**< 1 yaş**	
6	Emirlere uyuyor	Kendiliğinden	
5	Ağrının yerini belirleyebiliyor	Ağrının yerini belirleyebiliyor	
4	Ağrılı uyarandan uzaklaşma	Ağrılı uyarandan uzaklaşma	
3	Ağrıya anormal fleksiyon	Ağrıya anormal fleksiyon	
2	Ağrıya anormal ekstansiyon	Ağrıya anormal ekstansiyon	
1	Yanıtsız	Yanıtsız	

KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ

Travmanın mekanik etkisiyle doku bütünlüğü bozulur, böylece sinir hücreleri harabiyete uğrar, ileti bozulur ve buna birincil hasar denir. Travmayı takiben ilerleyen dakikalar ve saatler içerisinde birincil travmaya cevap olarak gelişen karışık fizyopatolojik olaylar ilave olarak çeşitli damarsal ve nöronal bozukluğa yol açar. Böylece nörolojik düzelme için gerekli olan anatomik yapı ve denge bozulur, buna da ikincil hasar denir (20,21).

Birincil Hasar

Travma anında oluşur (saçlı deri yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon ve beyin yırtılmaları, yaygın aksonal hasar, kafaiçi kanama). Travmanın mekanik etkisiyle ortaya çıkan kuvvet kafatası kırığına (çökme ya da lineer), serebral kontüzyon (darbenin geldiği tarafta ya da karşı tarafta olabilir) veya kafaiçi kanamaya (epidural hematom, subdural hematom, subaraknoid kanama veya derin intraserebral hematoma) sebep olabilir. Ciddi parankim içi ve ventrikül içi kanamaların prognozu daha kötüdür (9). Beyin dokusunda akselerasyon ve deselerasyon kuvvetleri sonucu oluşan yaygın aksonal hasar (YAH) ortaya çıkar.

Yaygın aksonal hasarlanma mekanizmasında kraniyal çatı içinde kafaiçi yapılarının hareketi gözlenir. Aksonlarda ciddi mikroskobik hasar ve sonuçta yaygın aksonal hasar ortaya çıkar. Beyin sapında YAH beynin diğer kesimlerinde görülen YAH'a kıyasla daha ciddi sonuçlara sebep olabilir (9).

Birincil hasarda YAH'la birlikte vasküler lezyonlar, beyin sapının hasarı, kraniyal sinirlerin hasarı, hipotalamik hasar, korpus kallozum zedelenmesi ve kafaiçi kanamalar da görülür. Oluşan kafaiçi kanamalar; epidural hematom, subdural hematom, subaraknoid kanama veya derin intraserebral hematom şeklinde olabilir (22,23).

İkincil Hasar

Travma ile ilişkili ikincil beyin hasarı travma sonrası dönemin hemen başında veya sonraki birkaç gün içinde görülür. İkincil hasar sistemik hipertansiyon, hipoksi, kafaiçi kanamalar veya artmış metabolik gereksinimlerle ilişkilidir. Beyin ödemi ileri nöron hasarına, fıtıklaşmaya ve ölüme yol açan belirgin bir ikincil hasardır. TBH'da eksitatör aminoasitler gibi çeşitli mediyatörlerin üretimi yoluyla nöronların ölümüne yol açan çeşitli olayları başlatabilir. Bu birincil beyin hasarını takiben oluşan yaygın nöron depolarizasyonu sonucunda gelişir. Bundan sonra serebrovasküler işlev bozukluğu, beyin ödemi, kan-beyin bariyeri değişiklikleri, serbest radikal oluşumu, mitokondri hasarı ve nöron ölümü ortaya çıkar (9).

İkincil hasar hipoksik-iskemik beyin hasarı, beyin ödemi ve kafa içi basınç artışına bağlı beyin hasarı şeklinde oluşur (9).

HİPOFİZ BEZİ

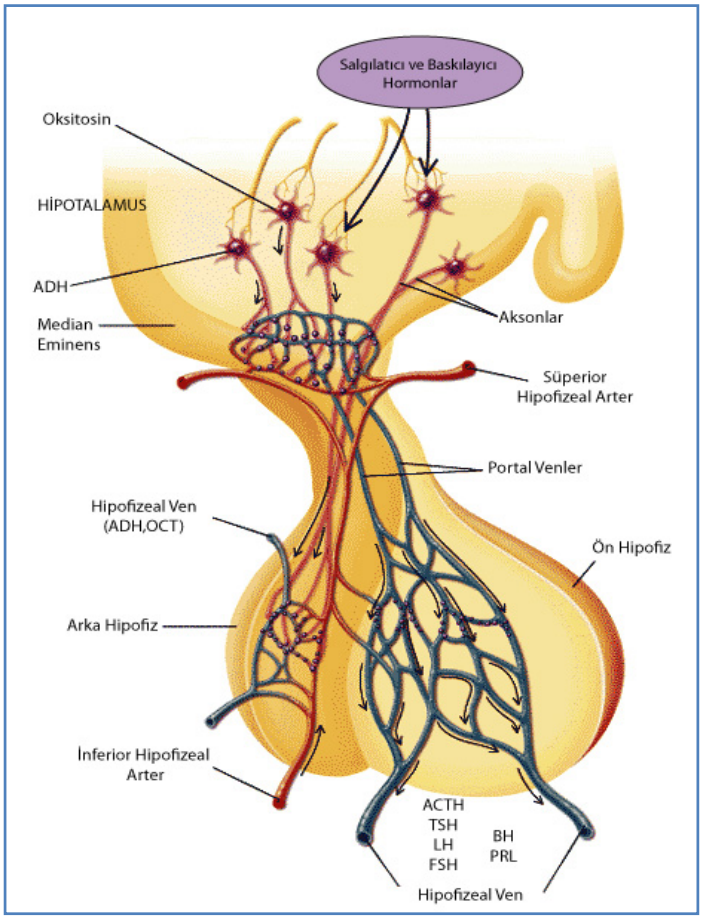
Hipofiz Bezinin Anatomisi

Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusa bağlıdır. İçi boş konik bir uzantı olan sap tuber cinereum alt yüzünden başlar. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için süngerimsi diyafram sellayı oluşturur (24).

Hipofizin arteriyel kanlanması, inferior ve süperior hipofizer arterler tarafından sağlanır. İnferior hipofizer arter tektir. Süperior hipofizer arter ise birden fazladır. Üst hipofizer arter hipotalamusta kapiller damar ağını meydana getirir. Bu kapiller damar ağı,

anterior hipofizer beze ulaşmak için hipofiz sapından aşağı inen uzun portal venleri besler. Venöz drenaj, kavernöz ve inferior petrozal sinüslerin içine doğrudur (25).

Hipofiz bezi, küçük damarsız bir bölge olan pars intermedia ile ayrılan 2 loba sahiptir. Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur (Şekil 1). Embriyolojik olarak farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Ratke kesesinden meydana gelmiştir (26). Ön hipofizde beş hücre tipi bulunur ve bunlar altı çeşit peptid hormonu üretir. Somatotroplar büyüme hormonu (BH), laktotroplar prolaktin (PRL), tirotroplar tiroid uyarıcı hormonu (TSH), kortikotroplar , kortikotropin [adrenokortikotropik hormon (ACTH)] öncüleri olan pro-opiomelanokortini, gonadotroplar hem luteinizan hormon (LH) hem de folikül stimülan hormonu (FSH) üretir. Arka lob, nörohipofiz olarak adlandırılan işlevsel bir birimdir ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden; hipofiz sapını oluşturan nöronal aksonlardan ve median eminens veya arka loptaki nöronal uçlardan oluşur. Arginin vazopressin [AVP; antidiüretik hormone (ADH)] ve oksitosinin kaynağıdır (27).



Şekil 1. Hipofiz bezinin anatomisi ve salgılanan hormonlar (28)
BH: Büyüme hormonu, **PRL:** Prolaktin, **LH:** Luteinizan hormone**, FSH:** Folikül stimülan hormon, **ADH:** Antidiüretik hormon, **OCT:** Oksitosin, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon, **TSH:** Tiroid uyarcı hormon.

Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar

Ön hipofiz hormonları: Ön hipofiz hücreleri, hipotalamik nöronlar tarafından üretilip, median eminens kapillerine salgılanan ve portal venler ile ön hipofize taşınan salgılayıcı-baskılayıcı ve nöropeptid-salgılatıcı hormonlar ile kendi kendilerini kontrol ederler. Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır (27) (Tablo 2).

Tablo 2. Hipofiz bezinden salgılanan hormonlar (27)

Ön hipofiz	Arka hipofiz
Büyüme hormonu (BH)	**Arginin vazopressin (ADH; antidiüretik hormon)**
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	**Oksitosin**
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	
Prolaktin (PRL)	
Lüteinize edici hormon (LH)	
Folikül uyarıcı hormon (FSH)	

1. Büyüme hormonu (BH): Üç hipotalamik hormonun kontrolü altında hipofizer somatotroplarda yapılır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), BH salınımını uyarır, somatostatin ise baskılar. BH'nun ritmik salınımından GHRH ve somatotropinin değişken salınımı sorumludur. BH salınımı değişkendir ve en yüksek pikini uykuda yapar. BH'nun mitojenik etkisi insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) artışı ile kontrol edilir. IGF-I başlıca karaciğerde yapılır ve etkisini parakrin ve otokrin mekanizmalarla gösterir. Özellikle çocukların büyüme plaklarındaki mezodermal ve ektodermal hücrelerde lokal olarak oluşur. Kandaki IGF-1 düzeyi büyük oranda fetal ve yenidoğan dönemi haricinde, BH düzeyi ile uyumludur. IGF-1 kanda birkaç farklı proteine bağlanarak dolaşır ve bu proteinlerin en önemlisi IGF-BP3'tür. IGF-BP3 düzeyi BH eksikliği olan çocuklarda düşük, diğer nedenli boy kısalıklarında normaldir. IGF-2'nin fizyolojik etkileri IGF-I kadar iyi anlaşılamamıştır (27).

2. Adrenokortikotropik hormon (ACTH): Pro-opiomelanokortin olarak adlandırılan hipofiz bezinin büyük bir öncü glikoprotein ürününün proteolitik olarak parçalanmasından ACTH oluşur. ACTH öncelikli olarak adrenal kortekste etki gösterir. Kortikosteroid hormonların salınımı, yapısı, kimyasal birleşimi ve enzimatik aktiviteleri üzerinde

değişikliklere neden olur. ACTH salınımın diürnal ritmi vardır. En düşük düzeyine 22.00-02.00 saatleri arasında, pik düzeyine ise saat 08.00 dolaylarında ulaşır. Salınımı corticotropin-releasing hormon [kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)] tarafından düzenlenir (27).

3. Tiroid uyarıcı hormon (TSH): İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyod klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır (27).

4. Prolaktin (PRL): Prolaktinin asıl rolü laktasyonu başlatmak ve sürdürmektir (27).

5. Lüteinize edici hormon (LH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH): Bir dekapeptid olan luteinizan hormon-salgılatıcı hormon (LHRH) aynı gonadotropik hücrelerden LH ve FSH salınımına neden olur. Over granüloza hücreleri ve testiküler sertoli hücreleri üzerindeki FSH reseptörleri, overdeki foliküler gelişimi ve testisteki gametogenezi kontrol eder. Overde teka hücrelerine ve testislerde leyding hücrelerinde kendine özgü reseptörlere bağlanan LH overin lüteinizasyonunu ve leyding hücrelerinden testosteron yapımını uyarır (27).

Arka hipofiz (nörohipofiz) hormonları: Arginin vazopressin (AVP; antidiüretik hormon) ve oksitosinin kaynağıdır. Bu hormonlar hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilirler. Bu hormonlar sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin II, oksitosin nörofizin I ile taşınır (27).

1. Arginin vazopressin (AVP; antidiüretik hormon): Antidiüretik etki fizyolojik olarak önemli bir işlevdir. Kan basıncını, barsak kasılmaları, karaciğerde glikogenolizi, trombosit agregasyonunu ve Faktör VIII salınımını etkiler. AVP salınımı için uyaranlar, arkus aortanın karotid sinüsündeki baroreseptörler tarafından uyarılan artmış plazma ozmolalitesidir. Siklik adenozin monofosfat aracılığıyla renal tübüler membran geçirgenliğini artırır (27).

2. Oksitosin: Genellikle paraventriküler çekirdekte üretilir. Uterusun düz kasları ve meme bezleri üzerinde etkilidir. Bu hormon fetüsun doğumuna ve emzirme sırasında süt salınımına yardım eder (27).

HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİ

Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Semptomları

Büyüme hormonu eksikliği (BHE): Büyümeyi değerlendirmede ilk iş, çocuğun büyüme eğrisinde yerinin belirlenmesidir. Tartı-boy eğrilerinde 7 büyüme çizgisi vardır (3-10-25-50-75-90-97 persantiller). 3-97. persantiller arasında kalan çocuklar normal büyüme gösteren çocuklardır. Boyu 3. persantilin altında kalanlar kısa boylu olarak tanımlanır. Büyüme hızı yaşa göre değişen bir tempo gösterir. Büyüme aynı tempoda devam etmez. Epizodik büyüme atakları olabilir. Büyüme hızını doğru değerlendirebilmek için en az 6 ay arayla doğru yapılmış iki ölçüm gereklidir (29).

Büyüme hormonu eksikliğinin %25 nedeni organik (travma, radyasyon, tümör, anatomik kusur vb.) kökenlidir. Geriye kalan %75 hastada idyopatik BHE'dir. Üç yaşından sonra büyüme hızı 5 cm/yıldır. Karakteristik olarak vücut oranları yaşıtlarına uygundur. Bazıları fazla tartılı veya şişmandır. Yağlanma gövdede ve karında belirgindir. Yüz görünümleri çocuksudur. Alın çıkık olup, sesleri tizdir. Süt dişlerin ve kalıcı dişlerin çıkışı gecikir. Tırnak büyümesi yavaş, saç telleri incedir. Kemik yaşları daima geridir. Kemik yaşı geriliği, boy yaşı ile orantılıdır. Baş çevresi normaldir. Ön fontanel kapanması çok gecikir. Erken süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde hipoglisemi atakları geçirebilirler. Buna bağlı zeka geriliği, konvülzif ataklar hatta ölüm görülebilir. Hipoglisemi atakları 5 yaşından sonra kaybolur ancak uzun açlık ve ağır infeksiyonlar sırasında tekrar görülebilir. Genel sağlıkları iyidir. Erkek çocuklarda mikrofallus görülebilir (30).

Gonadotropin eksikliği: Gonadotropin eksikliği gecikmiş ergenliğe neden olur. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşına kadar ikincil cins özelliklerinin belirmemesi ya da normal bir tempoda ilerlememesidir. İkincil cins özellikleri belirmediği gibi epifizler kapanmadığı için boy büyümesi devam eder. Özellikle ekstremitelerin uzamasıyla önükoid görünüm gelişir (31).

Adrenokortikotropik hormon eksikliği (ACTH): ACTH eksikliği adrenal yetmezliğe neden olur. Sorun adrenal bez kaynaklı ise primer adrenal yetmezlik, ACTH eksikliğine bağlı ise sekonder adrenal yetmezlik, CRH eksikliğine bağlı ise tersiyer adrenal yetmezlik olarak adlandırılır. ACTH yetersizliği bulguları, uzun süre tespit edilemeyebilir ve bulgular sadece stres altında belirgin hale gelebilir. En sık görülen klinik bulgular halsizlik,

iştahsızlık, kilo kaybıdır. Diğer bulgular arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık, postural hipotansiyon, senkop sayılabilir. BH eksikliği ile birlikte ACTH eksikliği olanlarda hipoglisemi belirgindir. TSH eksikliği ile ACTH eksikliği santral hipotiroidizm nedeniyle metabolik hız yavaşladığı için düşük kortizol düzeyi organizma için yeterlidir. Ancak ACTH eksikliğinden once eşlik eden hipotiroidi tedavi edildiği zaman adrenal yetmezlik bulgularında belirginleşme gözlenir (32).

Tiroid uyarcı hormon eksikliği: Santral hipotiroidizme neden olur. Klinik bulgular hastalığın şiddetine ve başlangıç yaşına göre değişkenlik gösterir. Genel olarak bulgular primer hipotiroidide görülen bulgulara benzemekle birlikte daha hafif derecededir. Klinik bulgular arasında soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, bradikardi, hipotermi, derin tendon reflekslerinde gevşeme fazının uzaması özgündür. Bu olgularda guatr gözlenmez. Çocuklarda büyüme geriliği ve kemik olgunlaşmasında gecikme önemli bulgulardandır (33).

Hipofiz Hormon Eksikliğinin Teşhisi ve Kullanılan Testler

Büyüme hormonu eksikliği tanısı: Büyüme hormonu salınımı aralıklı salgılanma şeklinde olup yüksek değerlerin önemli bir kısmı gece uyku sırasında oluşur. Yüksek değerler arasında ölçülen düzeyler çok düşük olabileceği için, herhangi bir anda ölçülen düzey büyüme hormonu eksikliğinin tanısı için fikir vermemektedir. Büyüme hormonu eksikliğinin tanısı endokrin veriler ile büyüme hormonu uyarı testlerine verilen cevabın birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Uygulanan bu uyarı testlerinde %10-20 yalancı negatif cevap alınması nedeniyle (BH yeterli olduğu halde) tek test yeterli olmamakta en az iki uyarı testinin uygulanması gerekmektedir (34). Günümüzde uzlaşı raporlarında büyüme hızı düşük olan çocuklarda öykü ve endokrinolojik veriler BHE düşündürdüğünde tanı için;

1. IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 düzeylerinin ölçülmesi,

2. İzole BH eksikliği düşünülen olgularda iki büyüme hormonu uyarı testine yetersiz yanıt alınması,

3. Birden fazla hipofizer hormon eksikliği olan veya büyüme hormonu eksikliğine neden olabilecek santral sinir sistemi patolojisi, radyoterapi veya genetik bozukluk gösterilen olgularda tek bir uyarı testine yetersiz yanıt alınmasının gerekli olduğu bildirilmektedir (35,36).

Büyüme hormonu uyarı testleri fizyolojik ve farmakolojik testler olmak üzere iki grupta incelenebilir (34).

1. Fizyolojik testler

a. Uyku

b. Açlık

c. Egzersiz

2. Farmakolojik testler

a. Arjinin uyarı testi

b. Klonidin testi

c. İnsülin tolerans testi (İTT)

d. L-Dopa uyarı testi

e. Glukagon testi

f. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) testi

Büyüme Hormonu Araştırma Birliği (GH Research Society) erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliğinin gösterilmesinde İTT'yi standart test olarak kabul etmektedir (36). Çocuk ve ergenlerde henüz böyle bir standardizasyon olmasına rağmen, yine de uygun koşullarda yapıldığında özellikle arjinin testi ile birlikte uygulandığında en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olan test İTT'dir. Ülkemiz koşullarında arjinin bulunmadığı için İTT ve klonidin testi birlikte kullanılmaktadır. Büyüme hormonu salınımı pubertal gelişim ile artmaktadır. Gecikmiş pubertesi olan olgularda büyüme hormonu uyarı testlerine yetersiz cevap elde edildiği bilinmektedir. Seks steroidleri ile teste hazırlık yapılması, pubertenin hemen öncesi ve erken puberte dönemindeki büyüme hormonu uyarı testlerine geçici cevapsızlık durumu ile kalıcı BHE'nin ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır (34).

Gonadotropin eksikliği tanısı: Pubertenin erken dönemlerinde cins steroid salınımının geceleri olduğu için yalnızca sabahın erken saatlerinde alınan kan örneklerinden ölçülen düzeylerin anlamlı olabileceği bilinmelidir. Pubertenin ilk dönemlerinde hipotalamik aktivasyona bağlı olarak salınan gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) cevap olarak salınan LH'un uykuda düzeyleri artar. Eksikliğin tespitinde dinamik testlerden faydalanılır. Ancak LHRH testi pubertal dönemdeki hipogonadotropik hipogonadizmli vakaların üçte birinde normal yanıt verir. LHRH testi ile hipofizin LH ve FSH salgılama yeterliliği değerlendirilir. Prepubertal dönemde bazal LH ve FSH seviyeleri genellikle 2 IU/l'nin altındadır (37).

Adrenokortikotropik hormon eksikliği tanısı: Kortizol salınımı aralıklı salgılanma şeklinde özellik gösterir. Bazal kortizol düzeyi için sabah saat 08.00 ve öğleden sonra saat 16.00-24.00 arasında ölçülen değerler yeterli bilgi verir. Akşam düzeyi sabaha göre en az %50 azalır ve bu diurnal ritmin sağlam olduğunu gösterir. Sabah plazma kortizolü 1-2 yaş arasında 110-550 nmol/l (4-20 ug/dl), çocukluk çağı ve erişkinlerde 275-550 nmol/l (10-20 ug/dl)'dir. Plazma bazal kortizol düzeyinin sabah 140 nmol/l (5 ug/dl) altında olması adrenal yetmezliği düşündürürken 18-20 ug/dl üzerinde olması hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal olduğunu gösterir. Çalışmalarda sabah bazal kortizol düzeyinin 110 nmol/l (4 ug/dl), 100 nmol/l (3,6 ug/dl) veya 82 nmol/l (3 ug/dl) altında ölçülmesinin adrenal yetmezliğin kesin tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir. ACTH uyarı testleri ile ACTH rezervi değerlendirilir.

Kullanılan testler;

1. ACTH uyarı testleri

a. Standart doz kısa ACTH uyarı testi

b. Düşük doz ACTH uyarı testi

c. Uzun ACTH uyarı testi

d. ACTH infüzyon testi

2. Metirapon testi

3. İnsülin Tolerans testi (İTT)

4. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uyarı testi

Düşük doz ACTH uyarı testi duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. Düşük doz ACTH uyarı testi hipotalamo-hipofizer-adrenal ekseni ve adrenal rezervi değerlendirir. Özellikle hipofizer yetmezlik olduğu düşünülen olgularda düşük doz ACTH uyarı testi yapılması önemlidir (38).

Tiroid uyarıcı hormon eksikliği tanısı: Tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken sıklıkla serum TSH düzeyi, serum total ve serbest T3 ve T4 düzeyleri kullanılır. Serum sT4 ve TSH değerleri arasında logaritmik bir ilişki vardır ve sT4 düzeyi yarıya düştüğü zaman TSH değerlerinde 100 kat artış olmaktadır. Tiroid hormonları azalırken TSH artmazsa santral hipotiroidizm akla gelmelidir (39). Thyroid Releasing Hormon (TRH) uyarı testi yapay TRH'ya hipofizer TSH yanıtını ölçer. TRH'ya TSH yanıtının olmaması hipofizer yetersizliğe (sekonder hipotiroidi), gecikmiş ya da uzamış yanıt hipotalamik bozukluğa (tersiyer hipotiroidi) işaret etse de, sonuçlar kesin değildir. Hipotiroidi belirti ve bulguları taşıyan

olgularda sT4 düzeylerinin ve TRH'ya TSH yanıtının düşük olması TSH eksikliği için tanı koydurucu ölçütlerdir (40).

Vazopressin (AVP) eksikliği tanısı: Normal insanlarda serum ozmolalitesi 300 mOsm/kg H_20 üzerine çıktığında idrar ozmolalitesi de 600 mOsm/kg H_20 üzerine yükselir. Su kısıtlama testi ile diabetes insipidus (Dİ)'li hastalarda hiperozmolal seruma rağmen idrar ozmolalitesi 200-300 mOsm/kg H_20'dan daha fazla değildir. Desamino-D-arginin vazopressin (DDAVP) verildikten sonra 1. ve 2. saatte, idrar ozmolalitesinde %50'den fazla artış olması santral diabetes insipidus (SDİ) lehinedir. Testin sonunda plazma AVP düzeyi için örnek alınır (41).

TRAVMATİK BEYİN HASARI VE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER EKSEN

Son yıllarda literatürde TBH sonrasında hipofizer yetmezlik tanımlanan erişkin hastalar giderek artmaktadır (4,42). Ayrıca çocukluk çağında da kafa travmalarından sonra başta erken ergenlik gibi hipofiz işlev bozukluklarının yanı sıra, hipopitüitarizm geliştiğini bildiren yayınlarda artış vardır (6,8). TBH ile hipofizer yetmezlik arasındaki ilişki ilk defa 1918 yılında Cyran tarafından tanımlamıştır (43). TBH'lı hastalar akut dönemde endokrinolojik sorunlar üzerine odaklanılmadığı ve rutin takiplerde değerlendirilmediği için yüzyılın başında tanımlanan bu durum yeterince aydınlatılamamıştır (44). Çocukluk çağına ait olgu sunumlarında birçok hastada tanıda uzun süreli gecikme vurgulanmaktadır (16).

Travma Sonrası Hipofiz İşlev Bozukluğunun (TSHİB) Patofizyolojisi

Hipotalamus ve hipofiz hasarı farklı patolojik mekanizmalarla oluşur. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir; doğrudan travma ile hipofiz bezinin hızlı yer değiştirmesi, kısmi yada tam sap kesisi, kafaiçi kanama, vazospazm, hipotansiyon, tromboz ve infarktüsün eşlik ettiği serebral hipoksi sonucunda beyin ödemi ve hipofiz bezinde büyümedir (45). Kafa travmasından hemen sonra ölen 496 hastanın otopsi çalışmasında anatomik veriler vakaların yaklaşık %21'inde ön hipofizde; %16'sında sapta; %22'sinde de arka hipofizde kanama ya da nekroz olduğunu göstermiştir (46,47). Bir çalışmada otopsilerde hipotalamik kanama ya da infarktüs %42,5 oranında bulunmuştur (48).

Travmatik beyin hasarında birincil ve ikincil hasar bölgesel ya da yaygın olabilir. Bölgesel hasara genellikle kafatasına dışarıdan mekanik etki sonucu; yaygın yaralanmaya ise kafatasına temas olmadan akselerasyon-deselerasyon ve rotasyonel güçler neden olur.

Rotasyonel akselerasyon – deselerasyon, beyaz cevherin muhtemelen vazojenik olarak bozulması ve geniş çaplı hasar görmesiyle aksonlarda hasara neden olan yaralanmayla olabilir. Kesici yaralanma, genellikle beynin orta bölgesindeki yapılarında görülür ve TBH'daki hipotalamik, hipofiz disfonksiyonun olası mekanizmalarını açıklayabilir (49).

Travma Sonrası Hipofiz İşlev Bozukluğu Tipleri

Travmadan sonraki hipofiz işlev bozukluğu 3 döneme ayrılabilir (50):

1. Akut Dönem: TBH sonrası akut faz sırasındaki işlevsel değişikliklerdir. Bu değişiklikler, kan hipofiz hormon değerlerindeki geçici artış ya da azalışa neden olurlar. Bu dönemde en sık su metabolizması bozuklukları ve ACTH eksikliği görülmektedir.

2. İyileşme Dönemi: Tekli ve/veya çoklu hipofiz hormon eksiklikleri görülebilir. En sık BH eksikliği görülür.

3. Kronik Dönem: TBH'dan sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen hipofiz hormon salınımındaki değişikliklerdir. Büyüme hormon eksikliği ve gonadotropin eksikliği ön plandadır.

Travma Sonrası Hipofiz İşlev Bozukluğu Bulguları

Bu durum yüzyılın başlarında tanımlanmış olmasına rağmen son yüzyılda sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. TSHİB ile ilgili ilk sayısal veriler ise, 1942 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 595 vakanın 4'ünde (%0,7) hipofizer yetmezlik nedeni olarak TBH gösterilmiştir. Tekli ya da çoklu hipofiz hormon eksikliği (HHE) ve TBH arasındaki ilişki ile ilgili ilk metaanaliz 2000 yılında Benvenga ve ark. (51) tarafından yayınlanmıştır. Son birkaç yılda da TSHİB ile ilgili yapılan çalışmalarda 1 ay ile 23 yıl arası geriye dönük herhangi bir sürede TBH geçiren toplam 344 hasta (258 erkek, 86 kadın) incelenmiştir. Hipofizer yetmezlik sıklığı TBH'nın erken dönemini atlatan hastalarda %28 ile %68,5 arasında değişmektedir (45,50-54). Yapılan tanısal çalışmalar TBH'lı hastalarda düşük bazal hipofiz hormon seviyelerini ve uyarı testlerine düşük hormon cevabını göstermiştir (4). Ciddi bir durum olan BH eksikliği sıklıkla (vakaların %20'den fazlası) gonadotropin eksikliğini daha sonra da ACTH ve TSH eksikliğini takiben oluşur (6).

Pfizer Uluslararası Büyüme Veri Tabanı 2006 yılı raporuna göre TBH ile ilişkili BH eksikliği toplam 141 (%66 erkek) vaka bildirilmiştir. TBH'lı hastalarda %17-36 oranında ACTH, TSH ve gonadotropin eksikliği birliktelik gösterir (6). Hastaların önemli bir kısmında birden çok ön hipofiz hormon eksikliği görülmektedir (25).

Hipofiz bezi, akut travmatik olaylara şu şekilde cevap verir: ACTH ve kortizol, PRL ve BH düzeyleri artarken gonadotropin, gonadal steroid ve tiroid hormon konsantrasyonları azalır. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da en fazla 1 ila 4 gün içinde belirgin hale gelir ve akut kritik hastalık boyunca devam edebilir (57). Artmış serum kortizol düzeyleri, genellikle travmadan sonraki ilk fazda görülür ve muhtemelen CRH, sitokinler ve noradrenerjik sistem aktivasyonunun neden olduğu artmış ACTH salınımına eşlik eder (58,59). Bazı vakalarda kortizol salgılayıcı dinamiklerdeki anormallikler, TBH'dan sonra aylarca devam edebilir (60). Ağır TBH'lılar hariç hafif ya da orta TBH'lı hastalarda, kortizol düzeyleri ile travmatik hasarın ciddiyeti arasında pozitif orantı gösterilmiştir (59). Uyarılmış kortikotropin yetersizliği olan TBH'lı hastaların sonuçları düşük bazal kortizol seviyesinde normal kortikotrop seviyesi ile uyuşmazlık göstermektedir (61).

Travmatik beyin hasarı sonrasında testosteron düzeylerinin hasarın ciddiyetiyle negatif orantılı olduğu gösterilmiştir (62,63). Yapılan yeni değerlendirmeler TBH'dan 6 ay sonra gonadal, tiroid ve adrenal işlevlerde kendiliğinden düzelme gözlemlenmiştir (65).

Travmatik beyin hasarının erken dönemindeki hastaların %50'sinden fazlasında hiperprolaktinemi mevcuttur (2,66). Bununla beraber TBH ile hiperprolaktinemi arasındaki ilişki yayınlanmış olmasına rağmen, hiperprolaktinemi çocukluk çağındaki TBH olan hastalarda nadir bir durumdur ve muhtemelen geçicidir (67,68).

Travmatik beyin hasarı tiroid hormonu dengesinde saatler içinde değişikliklere neden olur. Genellikle TSH normal kalmasına rağmen, dolaşımdaki T4 düzeyi azalabilir veya normal kalabilir; T3 ise azalan T4'ün T3'e ve/veya artmış tiroid hormonuna dönüşmesine bağlı olarak hızla düşer. Hastalar iyileştikçe tiroid hormonları da birkaç hafta içinde normale döner. Tek başına TSH veya sT4 ya da her ikisinin birden düşüklük oranı yetişkinlerde %21,7 bulunmasına rağmen, %87 oranında TSH ve sT4 çalışılan aralıkta normal değerlere yakın bulunmuştur.

Travmatik beyin hasarı ile diabetes insipidus arasındaki ilişki uzun bir süredir bilinmektedir. Su dengesi bozuklukları [SDİ ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS)] TBH sırasında akut dönemde en sık gözlenen bozukluklardır. Bu sorunlar beyinde cerrahi girişimler ve subaraknoidal kanama (SAK) sırasında ortaya çıkar. TBH'dan birkaç gün veya hafta sonra gelişir ve çoğunlukla geçicidir (1,6). TBH geçiren hastalarda kalıcı ya da geçici SDİ %0-35 arasında değişen sıklıkla gözlenir (2). Akut başlangıçlı SDİ oluşumunun TBH sonrası dönem için kötü prognostik faktör olabileceği öne sürülmektedir (6).

Travmatik beyin hasarın akut fazından sonra gerçekleştirilen çalışmalara göre TSHİB'nin teşhis süresi önemli değişiklikler göstermektedir. TBH'ın meydana gelmesi ve TSHİB'nin teşhis edilmesi arasında 5 aydan 15 yıla kadar (45) ve 1 aydan 23 yıla kadar (54) değişen süreler bildirilmiştir. Kronik hormonal yetmezliği olan TBH'lı hastalarda bilişsel, fiziksel, sosyal fonksiyonlar ve yaşam kalitesinde düşüş gözlenir. Çocuklarda TBH da iyileşme erişkinlere göre daha iyidir. TBH olan çocuklarda yapılan yaşam kalitesine ait ileri dönük bir çalışmada yaşam kalitesinde bozukluk 3. ayda % 42, 12.ayda %40 bulunmuştur (71). İki yaşından küçük olan 112 TBH'lı çocukta yapılan bir çalışmada %67'sinde hafif sakatlık saptanmıştır. Bu olguların iki yıl sonra %45 oranında yaşına uygun işlevleri yapabildikleri saptanmıştır (72).

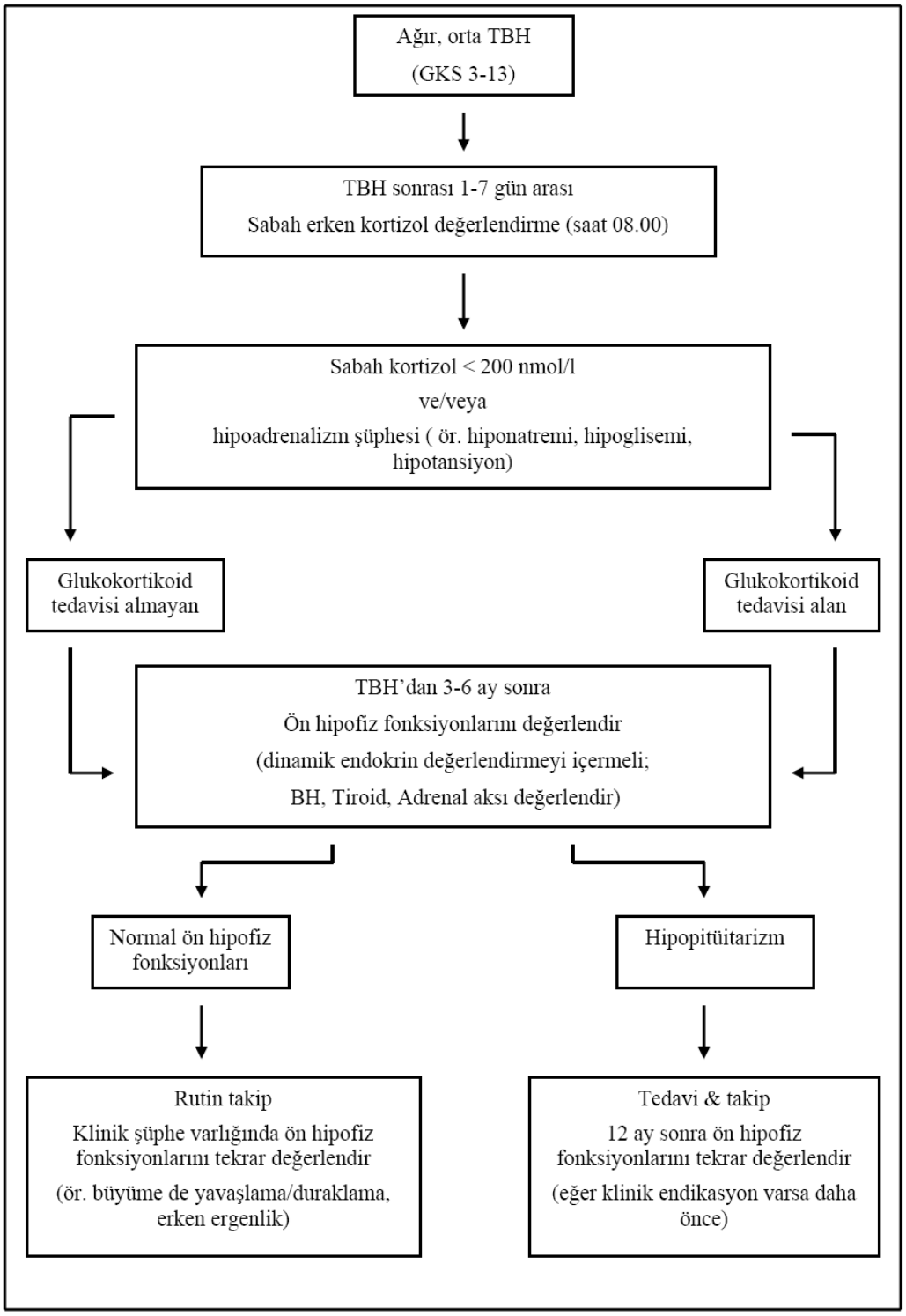
Travma Sonrası Hipofiz İşlev Bozukluğunun İzlenmesi

Travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz işlev bozukluğu tanınamaz ise hayatı tehdit edici endokrin bir krize sebep olabilir (73). Çocuklarda TSHİB'nun çok zayıf klinik belirtileri olmasına rağmen bazı vakalara hormon düzeylerine göre hormon replasman tedavisine gerek duyulmaktadır (56). Araştırma sonuçlarına göre ikna edici kanıtlar TBH sonrası potansiyel hipopitüitarizm geliştirebilecek hastalarda morbiditeyi azaltacak yerine koyma tedavisi ve TBH'lı hastaların standart klinik bakımına TSHİB taraması için bir program eklenmesi önerilmektedir. Orta ve ağır TBH olan hastaların ön ve arka hipofiz işlevleri açısından taranması önerilirken, hafif TBH olanların belirti ve bulgularının takip edilmesi klinik bulgu saptanırsa hipofiz hormon taraması önerilmektedir (42).

Büyüme hormonunun, gonadotropinlerin ve tiroid hormonlarının akut fazda yerine konmasının yararını gösteren kanıtlar olmadığından, akut fazda bu aksların değerlendirilmesi gerekli değildir. BH eksikliği tanısı dinamik uyarı testleri gerektirdiği için ve en azından önemli bilişsel ve/veya nöropsikiyatrik işlev bozukluğu devam eden veya ek hipofiz hormon eksikliği kanıtı olan hastalar 1'inci yılda değerlendirilmelidir (77).

Normal bilişsel işlevler için normal BH gerekir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bilişsel işlevleri zedelenen ve aynı zamanda BHE olan hastalarda yerine koyma tedavisi sonrasında bilişsel işlevlerde düzelme sağlanmıştır. TBH'nın, çocuk ve ergenlerde BH'nun çok önemli bir rol oynadığı iskelet büyümesi ve gonadal gelişim ile ilgili komplikasyonları içerdiği açıktır. Pubertal gelişimde duraklama ve anormallik endokrin işlev bozukluğu için iyi bir göstergedir (78). TBH'lı çocuklarda uzun dönem izlem için bir algoritma yayınlamışlardır

(Şekil 2). TBH olan çocuklarda hipofiz işlev yetmezliği açısından dikkatli olunması, bu çocuklarda iyileşme şansı yaratacaktır (16).



Şekil 2. Çocuk ve adolesanların travmatik beyin hasarından sonra endokrin açıdan takip ve değerlendirme algoritması (16)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubumuz Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil servisine Nisan 2006 ve Aralık 2008 tarihleri arasında kafa travması nedeniyle başvurarak TBH tanısı alan ve aşağıdaki çalışmaya alınma ölçütlerine uyan 24 çocuk hastadan oluşturuldu.

ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

1) 5-17 yaş arasında olmak,

2) Kafa travması tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil biriminde tedavi edilmiş olmak,

3) GKÖ 13 ve altında olmak yada GKÖ 13-15 arası ve Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) patoloji olması,

4) Halen kullanmakta olduğu süregen bir ilaç tedavisi almamış olmak (steroid, antiepileptik vs)

5) Sendrom / kromozom anomalisi/ santral sinir sistemine ait gelişim kusuru ya da geçirilmiş bir enfeksiyon ya da metabolik hastalık veya önceden geçirilmiş kafa travması tanısı almamış olmak.

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Ek 1). Çalışmaya katılan hastalardan çalışma için bilgilendirilmiş olur formu alındı (Ek 2). Hastaların ailelerine ulaşılarak geri çağırıldı. Çalışmaya 30 hasta alınması planlandı ancak 6 olgu çağrıya cevap vermediği için çalışma 24 olgu üzerinden yürütüldü. Olguların ileriye dönük olarak hipofiz işlevlerine yönelik bazal hormon tetkikleri değerlendirmesi, yaşı, travmanın tipi, kafa travmasının şiddeti, tedavi süresi ve şekli, yapılan laboratuvar tetkikleri

(özellikle görüntüleme yöntemleri ve görüntülemedeki bulgular) antiödem tedavi alıp almadıkları ve tanı anından hormonal eksikliğin saptandığı çalışma zamanına dek geçen süre ve bu süre içinde yakınmaları ve değerlendirilme sırasında fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi (Ek 3). Çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-2008/49) olarak kabul edilip desteklendi (Ek-4).

OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan tüm olgular aynı hekim (HA) tarafından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde randevu verilerek muayene edildi.

Öykü

Tüm olgularda ayrıntılı bir öykü alındı. Özellikle travma sonrası hipofiz işlev bozukluğunu düşündürecek bulgular (kilo alımı, yada kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ve gidişi, baş ağrısı, üşüme, ders başarısında azalma, halsizlik vs.) ayrıntılı olarak soruldu (Ek 3).

Fizik Muayene

Fizik muayenede olguların antropometrik ölçümleri (tartı, boy), kan basıncı ölçümü, puberte evreleri, boy uzama hızı, ergenliğe girme zamanı, sistem muayeneleri değerlendirildi. Ayrıca cilt kuruluğu, karın bölgesinde yağlanma, *jinekomasti* gibi hipofiz işlev bozukluğunu düşündürecek bulgular açısından dikkat edildi (Ek 3).

Boy Ölçümü

Olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki stadiyometreye başın arka kısmı, sırt, kalça, topukların arkası değecek şekilde dik ve sabit durmaları sağlanarak boy ölçümü yapıldı. Çene köşesinden hafifçe yukarı doğru kaldırılarak, göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen çizginin yere paralel olmasına dikkat edilerek başın üzerinden ayak tabanına kadar olan uzunluk ölçüldü. Hastaların boy ölçümlerinde Harpenden duvara monte stadiyometre (Holtain Limited, UK) kullanıldı.

Tartı Ölçümü

Taşınabilen hassas elektronik bir baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra olgular sabah aç karnına ve ince iç çamaşırlı iken tartıldı.

Kan Basıncı Ölçümü

Yaşa ve kol uzunluğuna uygun sfingomanometre kullanılarak yapıldı.

Puberte evrelemesi

Puberte değerlendirmesinde Marshall ve Tanner (79,80) evreleme sistemi kullanıldı. Erkek olgulardan testisleri ≥4 ml olanlar ve kız olgulardan meme tomurcuklanması (M2) başlayanlar puberteye girmiş kabul edildi.

Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve İncelenmesi

Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrasında sabah 08.00 de kan ve idrar örnekleri alındı. Hipofiz hormonlarının denetimi için bazal tetkikler ile birlikte bazal tetkikler sonrasında hipofiz eksen bozukluğu saptanan olgularda gerekli ise uyarı testleri (İnsülin tolerans testi, klonidin testi, ACTH testi vs) yapılarak hangi eksene yönelik hormonal bozukluk olduğu saptanması planlandı (Ek 4).

Alınan örneklerinin biyokimyasal ve hormonal analizleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında yapıldı.

Bazal kortizol düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® Cortisol (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. Kortizol için kullanılan kitlerde normal değerler olarak belirtilen 5-22,6 ug/dl arası sonuçlar normal kabul edildi. Kortizolü 5 ug/dl altında kalan değerler düşük kortizol düzeyi olarak kabul edildi.

Serbest T3 düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® freeT3 (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. Serbest T3 için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 2-3,9 pg/ml arası değerler normal kabul edildi.

Serbest T4 düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® freeT4 (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. Serbest T4 için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 0,61-1,12 ng/dl arası değerler normal kabul edildi.

Tiroid uyarıcı hormon düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® hTSH kitleri (BECKMAN COULTER, USA) kullanılarak çalışıldı. TSH için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 0,34-5,6 mIU/ml arası değerler normal kabul edildi. Serbest T4

düzeyinde düşüklük olduğu halde TSH düzeyinde artış olmaması santral hipotiroidi olarak kabul edildi.

Prolaktin düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® Prolactin (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. Prolaktin için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 3,34-26,72 ug/l arası değerler normal, 26,72 ug/l üzerindeki değerler hiperprolaktinemi olarak tanımlandı.

Total testosteron Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde, UniCel DxI 800 cihazında Access® Testosterone (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. TT için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 0,1-0,75 ng/ml arası değerler normal kabul edildi.

Östradiol düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® Estradiol (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. E_2 için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 0-374 pg/ml değerler normal kabul edildi.

Folikül uyarıcı hormon düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® hFSH (BECKMAN COULTER, USA) kitleri kullanılarak çalışıldı. FSH için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 3,85-8,78 mIU/ml arasi değerler pubertal düzeyde değerler olarak kabul edildi.

Lüteinize edici hormon düzeyi kimyasal immunoassay yöntemi ile Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde UniCel DxI 800 cihazında Access® hLH kitleri (BECKMAN COULTER, USA) kullanılarak çalışıldı. LH için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 2,12-10,89 mIU/mlarası değerler pubertal düzeyde değerler olarak kabul edildi.

Insulin-like growth factor-1 düzeyi ise Merkez Laboratuvarında hormon analizi bölümünde İMMULITE-2000 cihazında, İMMULITE marka IGF-I kitleri (Siemens Healthcare Diagnostics, UK) kimyasal immunoassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. IGF-I için kullanılan kitlerde normal aralık olarak 55-327 ng/ml belirtildi. Hastaların yaşları ve puberte durumlarına göre IGF-I z-Skorları hesaplandı. IGF-I z-skor hesaplamasında Türk çocuklarında önerilen IGF-I z-Skor= [√ IGF-I- (βxyaş(yıl)+α)]/SD formülü ile hesaplandı (81).

Serum sodyum düzeyi Merkez Laboratuvarında otoanaliz bölümünde SİEMENS ADVIA® 1800 CHEMISTRY SYSTEM otoanalizör cihazında, ADVİA marka sodyum kitleri (Siemens Advia, Japan) kullanılarak çalışıldı. Sodyum için kullanılan kitlerde normal aralık olarak belirtilen 135-146 mEq/L arası değerler normal, 146 mEq/L üzerindeki değerler hipernatermi olarak tanımlandı.

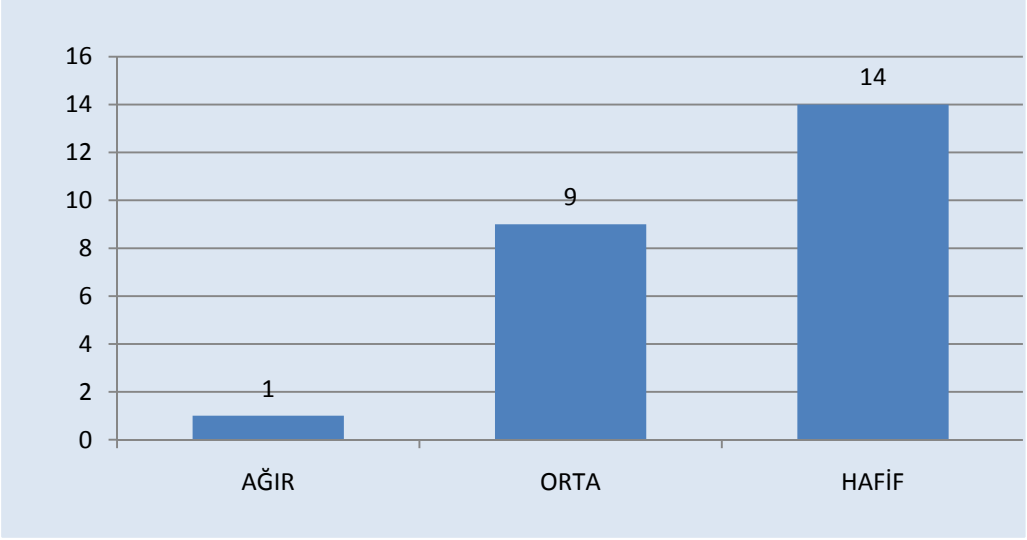
İdrar dansitesi Merkez Laboratuvarında idrar analiz bölümünde COMBI SCAN 500 cihazında, CombiScreen® 11SYS Plus (Analyticon Biotechnologres AG, Germany) kitleri kullanılarak spektrofotometrik olarak çalışıldı. İdrar dansitesi 1010 altında kalan değerler düşük idrar dansitesi olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistik analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda STATISTICA 7.0 (SN: AXF003C775430FAN2) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlarda numerik değerler ortalama ± SD olarak ifade edildi. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Seçilen değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığını saptamak için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Travma şiddetine göre ağır, orta, hafif olarak sınıflanan olguların sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Ağır olarak sınıflanan 1 olgu olması nedeniyle karşılaştırmalar orta ve hafif gruplar arasında yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 24 olgu alındı. Olguların 8'i kız (% 33,3), 16'sı erkek (%66,7) idi. Ortalama desimal yaşları 9,5±3,1 yıldı. Olguların 14'ü (%58,3) prepubertal, 10'nu (%41,7) ise pubertal dönemdeydi. Glaskow koma ölçeğine göre 14 (%58,3) olgu hafif, 9 (%37,5) olgu orta ve 1 olgu (%4,2) ağır kafa travması olarak sınıflandırıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Glaskow koma ölçeği puanına göre olguların sınıflandırılması

Olguların genel özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların genel özellikleri

Olgu sayısı (n)	24
Yaş (desimal yıl)	9,5±3,1
Cinsiyet (K/E)	8/16
Puberte (n) **Prepubertal** **Pubertal**	 14 10
GKÖ **≥13** **9-12** **≤ 8**	 14 9 1
BBT patoloji **Var** **Yok**	 23 1
Tartı SDS	-0,016±0,85
Boy SDS	-0,059±1,10
TBH Süre (ay)	29,38±9,75
Hastanede kalış süresi (gün)	4,2±3,8
Antiödem tedavi **Var** **Yok**	 4 20

GKÖ: Glaskow koma ölçeği; **BBT:** Bilgisayarlı beyin tomografisi; **TBH**: Travmatik beyin hasarı; **SDS:** Standart deviasyon skoru.

Çalışmaya alınan olguların boy ve tartılarında -2 SD altında kalan olguya rastlanmadı. Her olgunun kendi yaş grubuna göre tartı ve boy SD skorları değerlendirildi. Olguların tartı ve boy SD skorları Tablo 4'te verilmiştir.

Olguların travma sonrası geçen süreleri incelendiğinde en az 12 ay, en çok 44 ay olmak üzere ortalama 29,38±9,75 aydı. Hastalarin genel özellikleri ve Tanner evrelemesine göre ergenlik evreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Olguların genel demografik özellikleri

Olgu no	Protokol no	Ad soyad	Cinsiyet	Desimal Yaş	Tanner Ergenlik Evresi	Boy SDS	Tartı SDS	TBH Süre (ay)
1	165414	A.D.Ö.	K	6,99	1	1,62	0 ,13	21
2	71007	O.S.	E	14,31	4	1,1	0,76	29
3	179777	A.D.	E	11	2	-1,14	0,58	19
4	329466	S.M.	E	10,29	1	1,48	0,76	21
5	288736	P.B.	K	6,25	1	-0,21	-0,06	30
6	194876	O.Y.	E	16,05	4	1,07	2,46	27
7	244706	M.S.	E	12,34	2	0	-0,18	43
8	311722	E.B.	E	14,24	3	-1,1	-1,38	26
9	365072	M.F.A.	E	7,48	1	-1,73	-1,10	12
10	285648	S.G.	E	9,42	1	0,08	0,02	31
11	339695	D.H.	K	7,9	1	1,06	1,37	21
12	295293	B.P.	K	12,49	4	0,05	-0,24	31
13	300019	S.K.	E	10,49	2	-1,72	-0,27	33
14	355693	M.K.	E	11,98	2	-1,16	-0,65	19
15	266581	F.A.	E	5,93	1	-0,12	-0,15	19
16	336586	A.Y.	E	6,23	1	1,06	-0,20	23
17	259357	K.Z.	E	8,74	1	0,76	0,56	44
18	350695	N.K.	K	7,43	1	-1,44	-0,77	17
19	287755	A.Y.D.	K	5,21	1	0,44	0,22	36
20	268382	Ö.K.	E	7,28	1	-0,54	-0,46	42
21	265880	İ.K.	K	6,53	1	0,18	-0,67	43
22	260302	B.Ç.	E	6,65	1	-0,78	-0,22	44
23	166800	K.Ç.C.	E	9,95	2	1,42	0,39	36
24	284873	N.C.	K	13,14	4	-1,78	-1,28	38

SDS: Standart deviasyon skoru; **TBH:** Travmatik beyin hasarı.

Hastaların tanı anındaki BBT'de bir hasta haricinde diğer hastaların patolojik bulguları vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların bilgisayarlı beyin tomografi bulguları

Olgu no	TBH sonrası geçen süre (ay)	GKÖ	BBT Bulguları
1	21	15	Sol temporal kırık
2	29	15	Sol temporobazal kırık, sağ lambdoid sütür diastazı
3	19	15	Sol paryetal çökme kırığı
4	21	15	Sol paryetal çökme kırığı, sol frontal lineer kırık, epidural hematom
5	30	13	Sol paryetal kırık
6	27	15	Oksipital orta hat kırığı, sefal hematom, epidural hematom
7	43	15	Sağ frontal çökme kırığı
8	26	15	Oksipital kırık
9	12	15	Sağ paryetal çökme kırığı
10	31	15	Sol temporal kırık, sol epidural hematom
11	21	12	Sol orbital duvar kırığı
12	31	10	Sağ temporopariyetal kırık, travmatik SAK, beyin ödemi, sağ orbita lateral duvar kırığı
13	33	12	Sağ frontal hematom
14	19	15	Subdural hematom
15	19	10	Sol frontal çökme kırığı, travmatik SAK, beyin ödemi, sol frontal kontüzyon
16	23	15	Frontobazal kırık
17	44	13	Sağ paryetal sefal hematom
18	17	13	Normal
19	36	14	Sol frontal kırık
20	42	14	Sol paryetal kırık
21	43	13	Sağ frontal lineer kırık, epidural hematom, pnömosefali
22	44	13	Sol oksipital lineer kırık
23	36	15	Sol temporal kırık
24	38	8	Travmatik SAK, beyin ödemi, bifrontal kırık, sağ paryetal kontüzyon

TBH: Travmatik beyin hasarı; **GKÖ:** Glaskow koma ölçeği; **BBT:** Bilgisayarlı beyin tomografisi; **SAK:** Subaraknoid kanama.

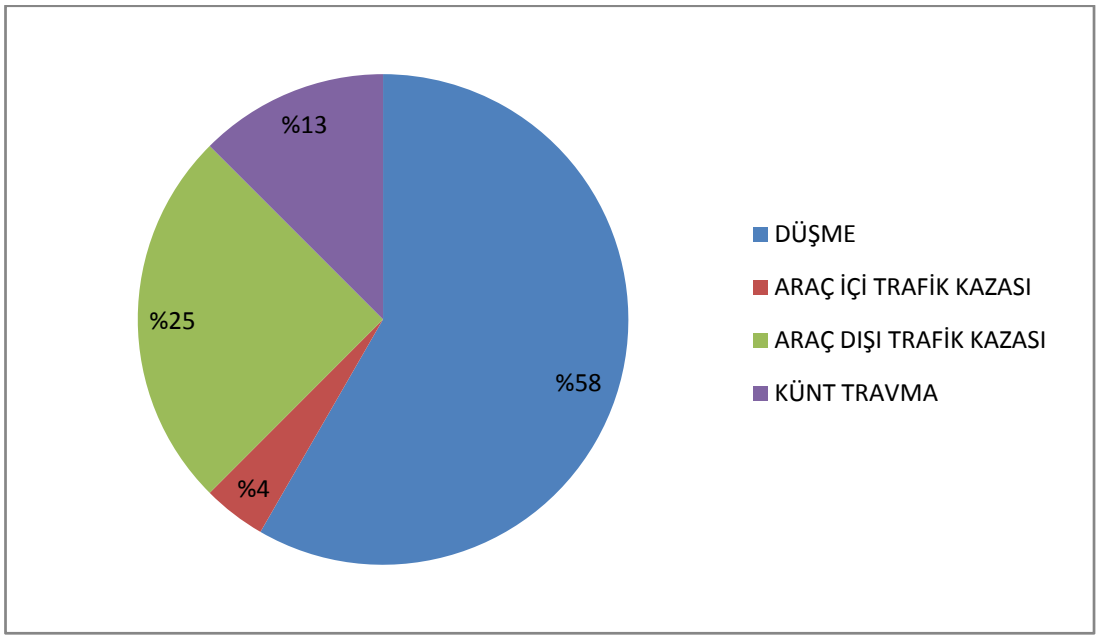
Hastaların sabah alınan serumlarından çalışılan hormon, biyokimya ve idrar dansitesi sonuçları toplu olarak Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Olguların laboratuvar sonuçları

Olgu no	Puberte	Na (mEq/l)	İdrar dansitesi	IGF-I (ng/ml)	IGF-I z-Skor	Kortizol (ug/dl)	sT3 (pg/ml)	sT4 (ng/dl)	TSH (mIU/ml)	PRL (ug/l)	TT (ng/ml)	E2 (pg/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
1	-	139	1025	120	-1,1	9,5	3,65	1	2,18	4,49	-	<20	2,6	0 ,2
2	+	135	1015	272	-2,95	11,45	3,65	0,77	2,11	11,39	3,12	-	3,86	2,39
3	+	139	1025	107	-2,89	16,71	3,52	0,74	2,07	23,37	0,16	-	1,09	0,21
4	-	138	1020	115	-1,43	21,42	3,59	1,12	1,78	8,18	0,16	-	1,43	0,24
5	-	137	1015	88,1	-1,32	7,56	3,52	1,01	2,34	3,07	-	<20	1,42	0,2
6	+	137	1015	241	-3,26	15,55	3,77	0,89	1,36	9,31	2,85	-	4,16	3,19
7	+	137	1020	124	-2,8	14,14	3,45	0,97	1,12	3	0,89	-	2,09	0,92
8	+	136	1030	179	-2,44	12,81	3,60	0,89	0,98	5,41	2,39	-	2,17	1,73
9	-	135	1020	89,2	-1,17	17,22	3,65	0,86	2,97	8,74	<0,1	-	1	0,2
10	-	135	1020	139	-0,98	12,81	3,36	0,8	0,75	3,33	<0,1	-	0,36	0,2
11	-	138	1020	142	-1,08	10,78	3,34	0,88	2,13	8,00	-	<20	1,36	0,2
12	+	137	1020	235	-3,86	17,94	3,26	0,78	4,43	5,4	-	48	6,41	5,6
13	+	137	1020	64,5	-3,56	7,97	3,61	1,05	1,47	4,83	0,15	-	1,71	0,52
14	+	139	1020	155	-2,35	7,09	3,61	1,06	1,58	8,92	0,25	-	3,07	1,78
15	-	135	1025	74,6	-1,05	7,2	3,83	0,93	1,89	9,18	2,65	-	1,49	0,2
16	-	137	1015	50,9	-1,49	13,59	3,66	0,88	2,57	5,4	<0,1	-	0,79	0,24
17	-	138	1020	99,2	-1,3	12,1	4,18	0,87	1,23	3,78	<0,1	-	2,01	0,43
18	-	135	1025	58,2	-2,1	10,27	3,28	1,2	2,09	13,42	-	<20	2,9	0,2
19	-	137	1020	94,3	-0,96	10,07	4,21	0,88	3,44	10,08	-	<20	0,96	0,2
20	-	140	1025	89,6	-1,12	5,06	4,15	0,9	1,68	8,06	<0,1	-	1,08	0,79
21	-	137	1020	90,7	-1,36	4,02	4,21	0,94	2,45	6,25	-	<20	3,01	0,3
22	-	136	1015	97,6	-0,89	8,13	3,73	0,95	1,14	7,43	<0,1	-	0,65	0,2
23	+	139	1025	344	-0,11	8,54	4,14	0,78	3,5	10,58	0,48	-	4,33	4,41
24	+	142	1025	401	-1,88	12,41	3,54	0,65	2,55	9,99	-	64	7,9	8,09

Na: Sodyum**; IGF-1:** İnsülin like growth faktör-1; **sT3:** Serbest T3; **sT4:** Serbest T4; **TSH:** Tiroid uyarcı hormon; **PRL:** Prolaktin; **TT:** Total Testosteron; **E2:** Estradiol; **LH:** Lüteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimülan hormon.

Çalışmaya alınan olguların travma şekilleri incelendiğinde sıklık sırasıyla düşme (%58,3), araç dışı trafik kazası (%25), künt travma (%12,5) ve araç içi trafik kazası (%4,2) idi (Şekil 4).



Şekil 4. Travma şekillerinin dağılımı

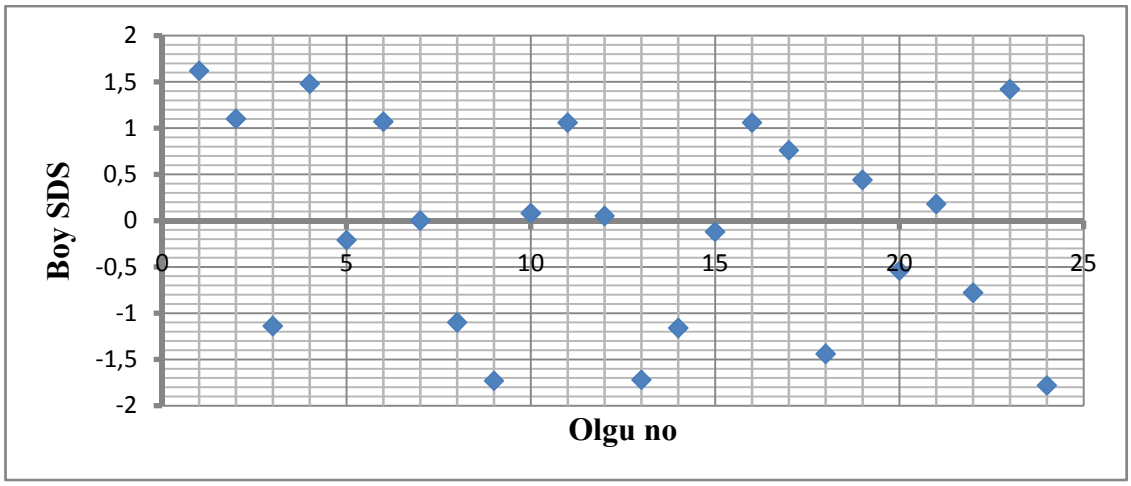
Hastaların fizik muayenelerinde boy kısalığı olan olguya rastlanmadı. Olguların öykülerinde travma sonrası büyümede duraklaması olan hasta yoktu. Tüm hastaların boy SDS değerleri -2 SD'nin üzerindeydi (Şekil 5). Olguların IGF-I değerleri normal sınırlar içindeydi. Tanner ergenlik evrelerine göre IGF-I z-skorları değerlendirildiğinde ise -2 SD'nin altında kalan 9 (%37,5) olgu saptandı. Ancak bu olguların boy kısalıkları yoktu. Bu 9 olgudan 8'inin pubertesı başlamış olup bir olgu prepubertal dönemdeydi (Tablo 4). Bu olguların büyüme hızları izlenerek BHE açısından dinamik uyarı testleri yapılıp yapılmamasına karar verilmesi planlandı.

Insulin-like growth factor-1 z-skor değerleri ile travma sonrası geçen süre (p=0,468), GKÖ (p=0,811), bazal kortizol (p=0,064) ve travmanın şiddeti (p=0,996) arasında korelasyon saptanmadı. Olguların IGF-I ve IGF-I z-Skor'larının olgulara göre dağılımı Şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir. Hafif ve orta TBH grup arasında IGF-1, IGF-1z-skor ve boy SDS karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

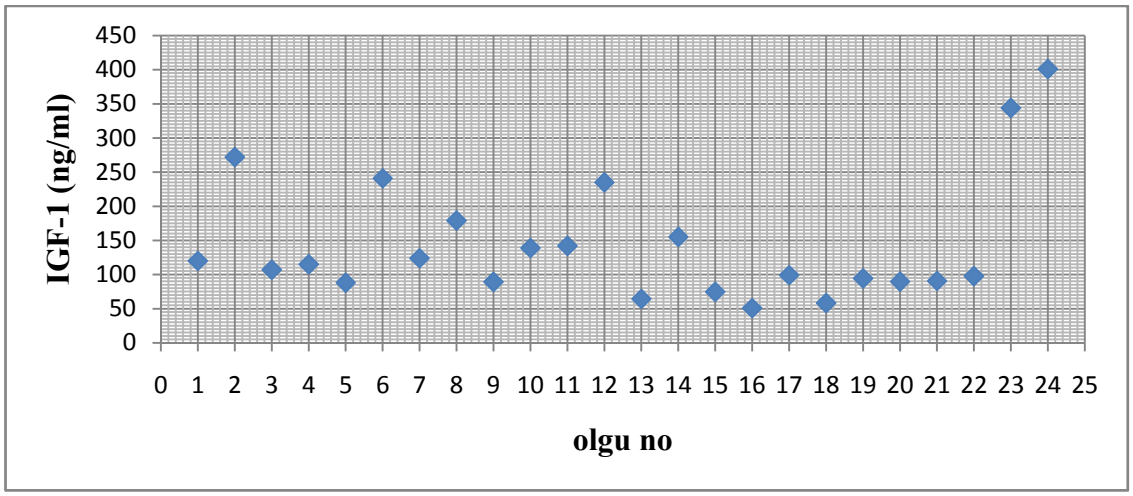
Tablo 7. Travma şiddetine göre Insulin-like growth factor-1 ve boy özellikleri karşılaştırılması

Travma şiddeti (n:23)	Hafif (n:14)	Orta (n:9)	p
IGF-I (ng/ml)	151,4±81,7	105,6±54,3	0,78
IGF-I z-skor	-1,79±0,97	-1,84±1,12	0,9
Boy SDS	0,18±1,15	-0,25±0,93	0,28

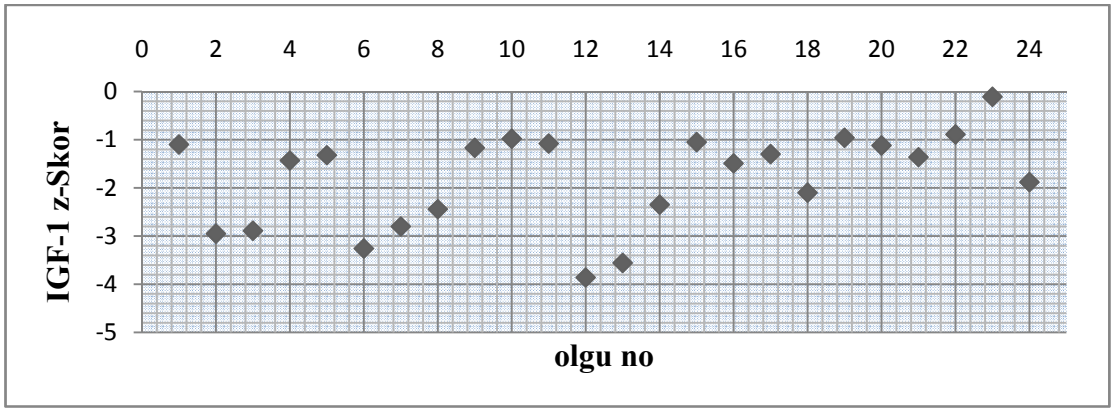
Mann Whitney U test, *p<0,05**; IGF-I:** İnsülin like growth faktör-I; **SDS:** Standart deviasyon skoru.



Şekil 5. Boy standart deviasyon skoru değerlerinin dağılımı



Şekil 6. Insulin-like growth factor-1 sonuçlarının dağılımı



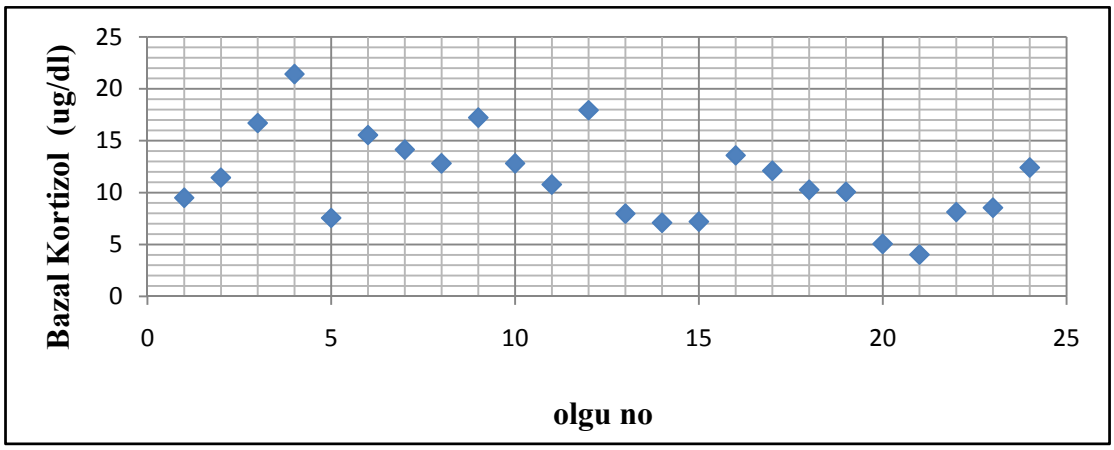
Şekil 7. Insulin-like growth factor-1 z-skor olgulara göre dağılımı

Hastaların sabah alınan bazal kortizol değerleri Şekil 8'de verilmiştir. İki olguda bazal kortizol değerinde düşüklük saptandı. Bu hastalara ikincil adrenal yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek için düşük doz (1 mcg) ACTH uyarı testi yapılması planlandı. Bazal kortizolü 5 ug/dl altında olan bir olguya düşük doz (1 mcg) ACTH uyarı testi yapıldı. Test yapılan olgunun bazal ACTH düzeyi ve uyarı sonrası kortizol düzeyi normal değerlerde bulundu (Tablo 8). Bazal kortizol değeri alt sınırda olan bir olgu testi kabul etmedi. Bazal kortizol değeri ile GKÖ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,097).

Tablo 8. Adrenokortikotropik hormon uyarı testi sonuçları

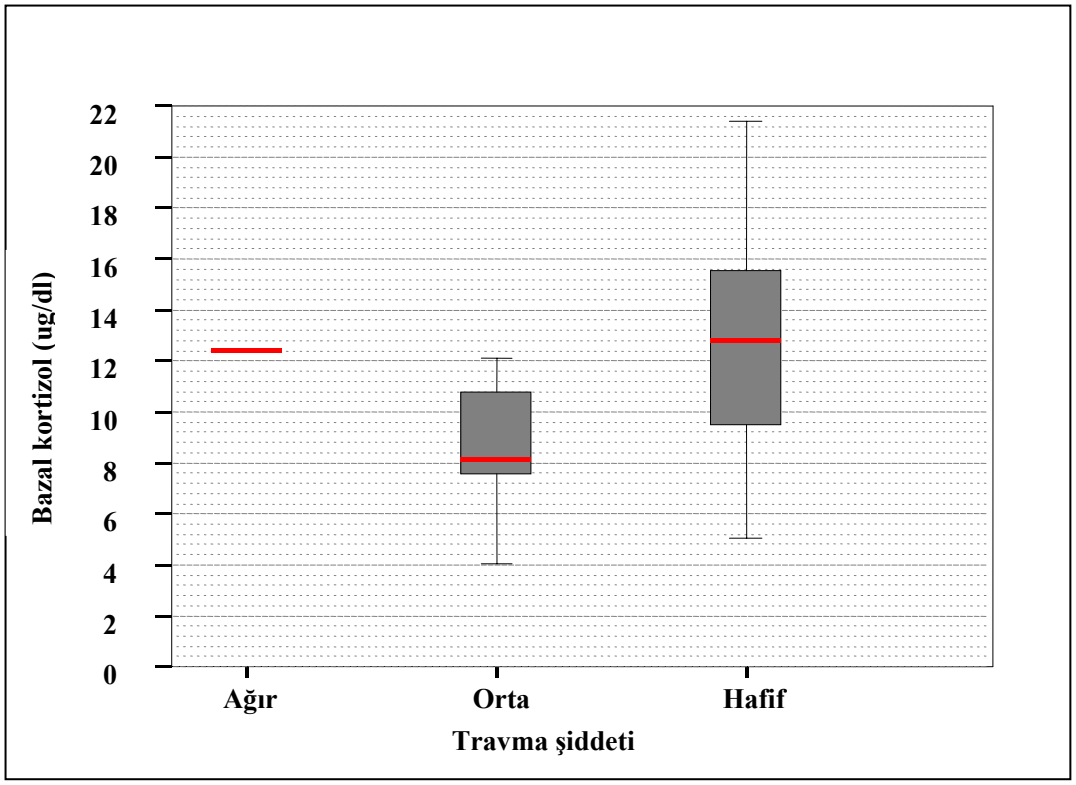
	0. dakika	30. dakika	60. dakika
Kortizol (ug/dl)	8,79	18,44	8,94
ACTH (pg/ml)	29,2	-	-

ACTH: Adrenocorticotropic hormon.



Şekil 8. Bazal kortizol değerlerinin dağılımı

Orta TBH olan hastaların bazal kortizol ortalamaları hafif gruba göre düşüktü. Ancak iki grup arasında ki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,1) (Şekil 9, Tablo 9).



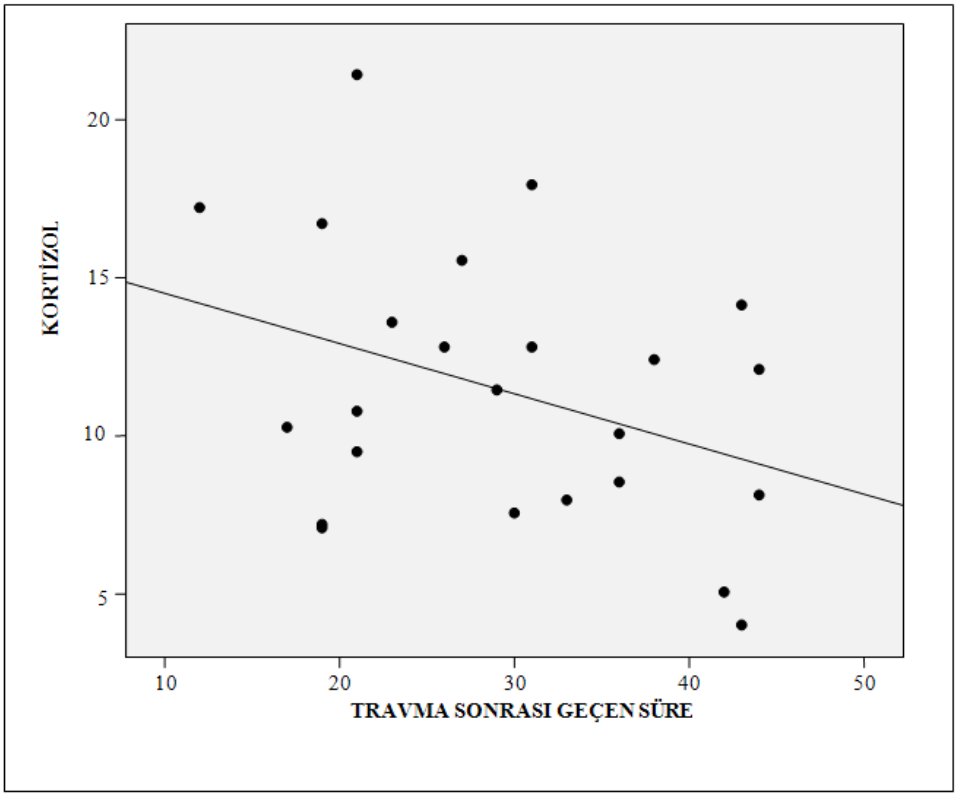
Şekil 9. Travma şiddeti ile kortizol değerleri ilişkisi

Tablo 9. Travma şiddetine göre grupların bazal kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Travma şiddeti (n:23)	**Hafif (n:14)**	**Orta (n:9)**	**p**
Kortizol (ug/dl)	12,57±4,38	9,55±3,93	0,1

Mann Whitney U test, *p<0,05.

Travma sonrası geçen süre ile bazal kortizol arasında negatif bir ilişki gözlenmesine karşın bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 10) (p=0,252, r= -0,246).



Şekil 10. Travmatik beyin hasarı süresi ve kortizol arasındaki ilişki

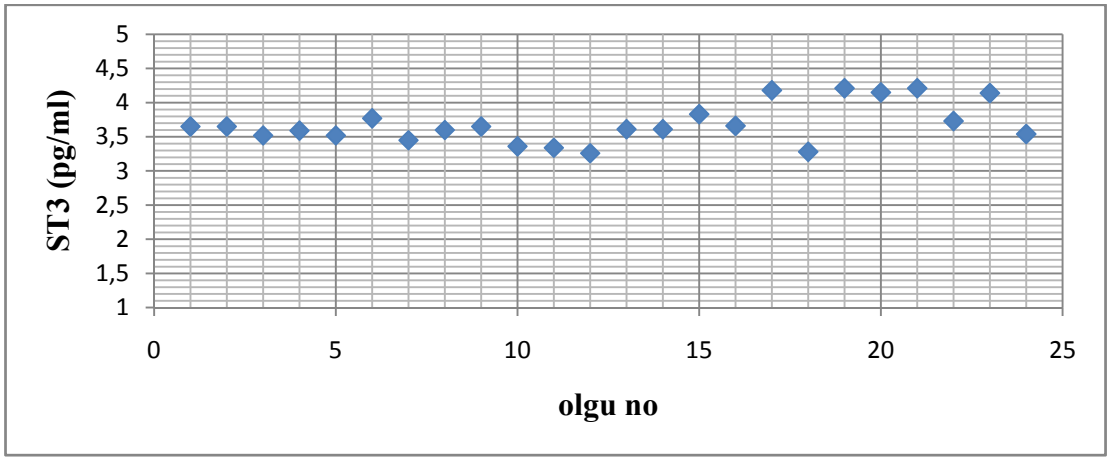
Tüm olgularda sT3, sT4, TSH değerleri normal sınırlar içindeydi. Hafif ve orta TBH grupları arasında tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Travma şiddetine göre tiroid hormonları sonuçlarının karşılaştırılması

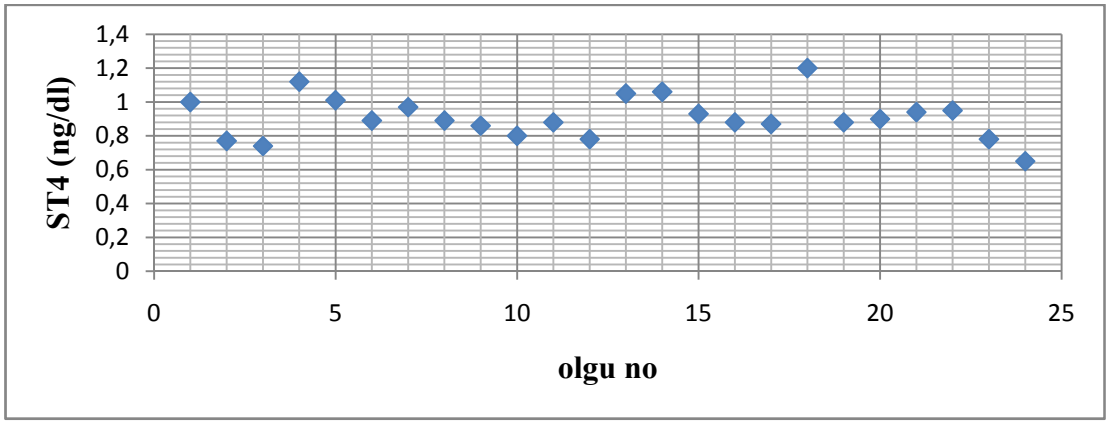
Travma şiddeti (n:23)	**Hafif (n:14)**	**Orta (n:9)**	**p**
sT3 (pg/ml)	3,7±0,2	3,7±0,4	0,64
sT4 (ng/dl)	0,9±0,1	0,96±0,12	0,24
TSH (mIU/ml)	2±0,9	2,1±0,98	0,75

Mann Whitney U test, *p<0,05; **sT3:** Serbest T3; **sT4:** Serbest T4; **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon.

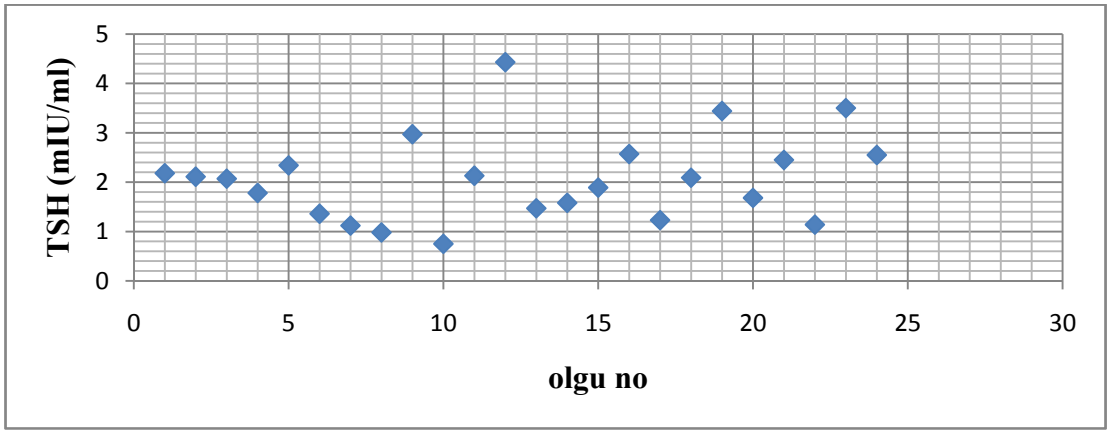
Hastaların sT3, sT4, TSH değerlerinin vakalara göre dağılımı sırasıyla Şekil 11,12,13'te verilmiştir.



Şekil 11. Serbest triiyodotronin sonuçlarının dağılımı



Şekil 12. Serbest tiroksin sonuçlarının dağılımı



Şekil 13. Tiroid uyarıcı hormon sonuçlarının dağılımı

Olguların LH, FSH değerleri 10 (%41,7) pubertal hastada pubertal düzeyde, 14 (%58,3) prepubertal hastada düşük düzeydeydi ve bu sonuçlar fizik muayene bulguları ile uyumluydu (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların gonadotropin ve cins hormon değerlerinin dağılımı

	Prepubertal		**Pubertal**	
	Kız (n:6)	**Erkek (n:8)**	**Kız (n:2)**	**Erkek (n:8)**
LH (mIU/ml)	0,05±0,1	0,3±0,2	6,8±1,8	1,9±1,4
FSH (mIU/ml)	2±0,9	1,1±0,5	7,2±1	2,8±1,2
E2 (pg/ml)	< 20	-	56±11,4	-
TT (ng/ml)	-	0,03±0,06	-	1,29±1,27

LH: Lüteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimülan hormon; **E2:** Estradiol; **TT:** Total Testosteron.

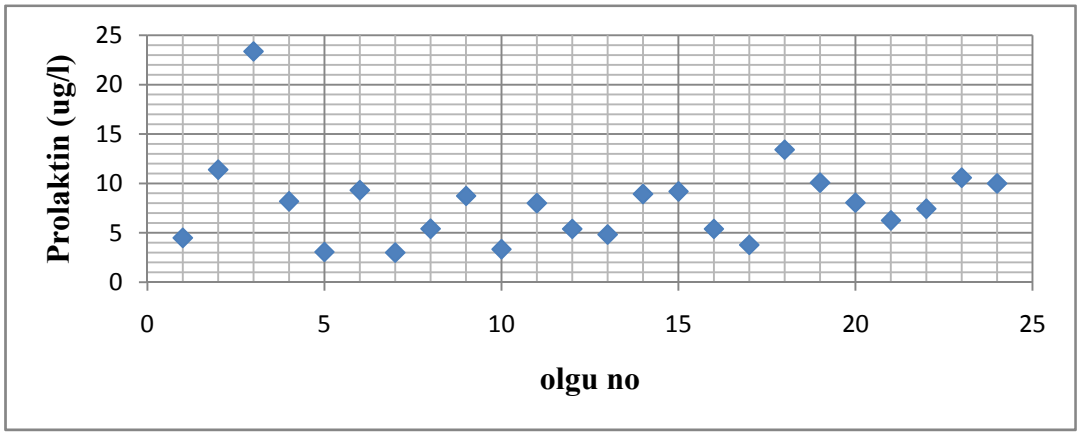
Pubertal 10 (%41,7) olgunun 2'si kız, 8'i erkekti. Fizik muayenede puberteye girmiş olan olguların (n:10) gonadotropin değerleri FSH 3,68±2,15 mIU/ml, LH 2,89±2,5 mIU/ml idi. Pubertal 8 erkek hastanın total testosteron düzeyleri 1,29±1,27 ng/ml idi. Prepubertal olgularda LH ve FSH düzeylerinde düşüklük olan olgu yoktu ve beklendiği gibi bazal değerleri düşük idi. Pubertal ve prepubertal olgular travma şiddeti açısından kendi içinde karşılaştırıldığında hafif ve orta TBH'lı olgu grupları arasında gonadotropin düzeyleri açısından fark bulunmadı (Tablo 12). Gecikmiş ya da erken pubertesi olan olgu saptanmadı.

Tablo 12. Puberteye göre olguların gonadotropin değerlerinin travma şiddetine göre dağılımı

Travma şiddeti	**Hafif**	**Orta**	**p**
Pubertal			
LH (mIU/ml)	2,09±1,4	3,06±3,6	0,77
FSH (mIU/ml)	2,96±1,22	4±3,3	0,77
Prepubertal			
LH (mIU/ml)	0,29±0,21	0,24±0,08	0,7
FSH (mIU/ml)	1,17±0,7	1,83±0,86	0,11

Mann Whitney U test, *p<0,05; **LH:** Lüteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimülan hormon.

Tüm hastaların serum prolaktin düzeyleri normaldi. Olguların ortalama PRL düzeyleri 7,98±4,33 ug/l bulundu (Şekil 14). Hafif ve orta TBH olan olgular arasında PRL düzeyleri açısından fark saptanmadı (Tablo 13).



Şekil 14. Prolaktin sonuçlarının dağılımı

Tablo 13. Travma şiddetine göre prolaktin değerlerinin karşılaştırılması

Travma şiddeti (n:23)	**Hafif (n:14)**	**Orta (n:9)**	**p**
Prolaktin (ug/l)	8,6±5	6,8±3,2	0,3

Mann Whitney U test, *p<0,05.

Olguların ortalama serum sodyum düzeyleri 137,3±1,8 mEq/L olup, hipernatremi yada hiponatremi olan olgu yoktu. Sabah alınan ortalama idrar dansitesi 1020,4±4,4 idi. İdrar dansitesi < 1010 olan olgu yoktu. Sonuçta serum sodyum ve idrar dansite bulgularna göre SDİ olan olgu saptanmadı. Hafif ve orta TBH grupları arasında serum sodyum ve idrar dansitesi açısından fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Travma şiddetine göre serum sodyum ve idrar dansite sonuçlarının karşılaştırılması

Travma şiddeti (n:24)	**Hafif (n:14)**	**Orta (n:9)**	**P**
Sodyum (mEq/L)	137,4±1,7	136,7±1,1	0,31
İdrar dansitesi	1020,7±5,1	1020±3,5	0,64

Mann Whitney U test, *p<0,05.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre GKÖ ile korelasyon gösteren herhangi bir bulgu bulunamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Glasgow koma ölçeği ile hormonal ve biyokimyasal parametreler, travma sonrası geçen süre ve antropometrik bulgular arasındaki ilişki

Parametre	Glaskow Koma Ölçeği	
	r*	p**
Travma sonrası geçen sure (ay)	-0,272	0,199
Tartı SDS	0,248	0,24
Boy SDS	0,326	0,12
IGF-1 (ng/ml)	0,211	0,322
IGF-1 z-skor	-0,051	0,811
Kortizol (ug/dl)	0,346	0,097
sT3 (pg/ml)	0,075	0,728
sT4 (ng/dl)	-0,022	0,917
TSH (mIU/ml)	-0,202	0,344
PRL (ug/l)	0,063	0,77
TT (ng/ml)	0,223	0,296
E_2 (pg/ml)	-0,213	0,317
FSH (mIU/ml)	-0,125	0,561
LH (mIU/ml)	0,061	0,775
Serum Sodyum (mEq/L)	-0,012	0,957
İdrar Dansitesi	0,011	0,961

IGF-1: İnsülin like growth faktör-1; **sT3:** Serbest T3; **sT4:** Serbest T4; **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon; **PRL:** Prolaktin; **TT:** Total Testosteron; **E2:** Estradiol; **LH:** Lüteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimülan hormon. *Spearman's Rho korelasyon katsayısı; **$p<0,05$.

TARTIŞMA

Travma sonrası hipofiz işlev bozukluğu yüzyılın başlarında tanımlanmış olmasına rağmen yakın zamana kadar sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Çocukluk çağında kafa travmalarından sonra başta erken ergenlik gibi hipofiz işlev bozukluklarının yanı sıra, hipopitüitarizm geliştiğini bildiren yayınlar giderek artmaktadır (6,8). TBH ile hipofizer yetmezlik arasındaki ilişki ilk defa 1918 yılında Cyran tarafından tanımlanmıştır (43). TBH 'lı hastalar akut ve uzun dönem rutin takiplerde endokrinolojik açıdan değerlendirilmediği için yüzyılın başında tanımlanan bu durum yeterince aydınlatılamamıştır. TSHİB teşhis edilmesinde geçen süre 5 aydan 15 yıla kadar ve 1 aydan 23 yıla kadar değişebilmektedir (45,54). Kelly ve ark. (45) GKÖ 10'nun altında ve ilk BBT/MR'da yaygın beyin ödemi, hipotansif /hipoksik zedelenme bulgusu olmasını TSHİB'nun önemli bir habercisi olarak öngörmüşlerdir. Bu bulgulara dayanarak, çocuklarda TBH sonrası hipopitüitarizm açısından dikkatli olunduğu takdirde en iyi iyileşme şansının yakalanabileceğini vurgulamışlardır (16). Geniş ileriye dönük çalışmaların verilerine göre erken endokrin anormallikler geçici olabilir. TBH rehabilitasyon süresinde ve TBH'dan 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir (74,75).

Son yıllarda geriye dönük olarak TBH geçirmiş erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda TSHİB sıklığı %28 ile %68,5 arasında bulunmuştur (45,50-54). Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada %60 oranında TSHİB bulunmuştur (56). Aimaretti ve ark. (75) tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada TBH'dan 3 ve 12 ay sonra hastalar değerlendirilmiştir. Bu TBH'lı hastaların %40'ı 3 ay sonra, %60'ı birinci yılda normal hipofiz işlevi göstermiştir. Üçüncü ayda normal hipofiz işlevi gösteren hastaların %5,5'inde isebirinci yılda hipofiz hormon eksikliği saptanmıştır. TBH'lı grupta adrenal ve tiroid işlevlerinin

değişmediği, SAK'lı grupta da tiroid işlevlerinin değişmediği ancak ikincil hipokortizolemi sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Her iki grupta ikincil hipogonadizmin 12. ayda azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ön hipofiz hormon değerlendirmelerinde 2 hastada (%8,3) bazal kortizol seviyelerinde düşüklük olup diğer ön hipofiz hormonları normaldi.

Bugüne kadar TSHİB ile ilişkili yapılan çalışmalarda ön hipofiz hormonlarından en sık BH eksikliği saptanmıştır. Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada TBH sonrası 3. ayda hormonal değerlendirilme yapıldığında %25 oranında ağır BH eksikliği bulunmuştur (53). Erişkin hastalarda yapılmış farklı çalışmalarda dinamik BH uyarı testleriyle bu oran %10-25 arasında değişmektedir (45,51,53-54). Hipotalamustaki GHRH nöronları lokalizasyonu nedeniyle vasküler yaralanmaya açıktır. Ayrıca somatotropların ön hipofizin lateral kısmında bulunması ve uzun hipofizer portal sistemin yaralanmaya açık vasküler yapısı nedeniyle öncelikli olarak hasarlandıkları düşünülmektedir (53).

Genel olarak yayınlarda TSHİB ile ilgili en sık BH eksikliği bildirilse de çalışmamızda boy kısalığı ve BH eksikliği olan olgu saptanmadı. Olguların tartı ve boy SDS değerleri normal sınırlar içindeydi. Ancak olgularınn IGF-I z-skorları Bereket ve ark. (81) yaptıkları çalışmaya göre değerlendirildiğinde 9 olgunun -2 SD altında olduğu görüldü. Bu olguların 8'i pubertal dönemdeydi. Çalışmanın kesitsel ve ileriye dönük olması nedeniyle olgular ilk kez değerlendirildi. Alınan öykülerinde TBH sonrası büyümede duraklama tarif etmemeleri, bakılan boy SDS değerlerinin -2 SD'nin üzerinde olması nedeniyle bu olgular boy kısalığı olarak değerlendirilmedi. Ancak olgular olası BH eksikliği açısından potansiyel bir grup olmaları nedeniyle yıllık büyüme hızlarının takibi için yakın poliklinik izlemine alındı. Bir yıl sonra büyüme hızı açısından tekrar değerlendirilmeleri, gerek duyulması halinde BH uyarı testlerinin yapılması planlandı.

Kortizolün yaşamsal önemi olduğundan TBH sonrası subklinik seyreden kortizol eksikliği olan hastalar strese maruz kaldıklarında adrenal krizle başvurabilirler. Bundan dolayı kortizol eksikliği olan vakaların teşhis edilmesi önemlidir. Literatürde 1976-2006 yılları arasında TBH'na bağlı ACTH eksikliği gelişen toplam 11 (%55) hasta yayınlanmıştır (6). Cohan ve ark. (61) tarafından yayınlanan ileriye dönük çalışmada genç erişkin dönemde orta veya ağır TBH geçiren 80 hastanın %53 'ünde adrenal yetersizlik bulunmuştur. Agha ve ark. (43) ise yaptıkları geniş serili bir çalışmada, stressiz koşullarda kısmi ACTH eksikliği ile beraber hipopitüitarizmi olan hastalarda günlük kortizol profilini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve sonuçları benzer bulmuşlardır. Çalışma sonunda bu subklinik olgulara normal standart dozdan daha düşük doz tedavi ya da ilaçsız izlem önerilmiştir (43). Yakın

zamanda ülkemizde erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, TBH sonrası ACTH eksikliği 1. yılda %25, 5. yılda %12 saptanmıştır. Bu olguların hepsi klinik bulguları olmadığı için yakın takip edilmek üzere tedavisiz izleme alınmıştır (82). Adrenal yetmezlik her derecede ki TBH ile ilişkili olarak subklinikten belirgin yetmezliğe kadar değişen yelpazede tanımlanabildiğinden, kısmi glikokortikoid eksikliği belirgin hale geldiği zaman hastalığın seyri süresince uygun yönetimin sağlanması açısından önemlidir (43). Çalışmamızda 1 olguda kortizol değeri 5 ug/dl altında, 1 olguda ise tam alt sınır idi. Olguların travma süreleri sırasıyla 43 ve 42 aydı. GKÖ puanları ise sırasıyla 13 ve 14 idi. Bu iki olguya ACTH eksikliğini dışlamak amacıyla düşük doz (1 mcg) ACTH uyarı testi yapılması planlandı. Ancak kortizol değeri alt sınırda olan olgu testi kabul etmediği için yalnızca kortizol değeri 4,02 ug/dl olan 6,5 yaşındaki kız olguya test yapılabildi. Test sonucunda doruk kortizol düzeyi 18,44 ug/dl, bazal ACTH düzeyi 29,2 pg/ml olan hasta ACTH eksikliği açısından normal olarak değerlendirildi. Çalışmamızda travma şiddeti ile kortizol değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Barton ve ark. (59) yayınladıkları çalışmada, hafif ya da orta TBH'lı hastalarda kortizol düzeyi ile travmatik hasarın ciddiyeti arasında pozitif korelasyon gösterilmişlerdir. Çalışmamızda kortizol değerlerinin TBH sonrası geçen süre ile negatif bir ilişki gözlenmesine karşın bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 9). Hafif ve orta dereceli TBH olan hastaların bazal kortizol değerlerinin ortalaması incelendiğinde; orta dereceli TBH grubunda hafif TBH grubuna göre daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tirotroplar adenohipofizin daha iç kesimlerinde bulunurlar ve burada hipofiz damarlarının kısa olması nedeniyle korunmuş durumdadırlar. Bu damarlar ön lobun diğer kısımlarına göre travmatik hasara daha az maruz kalırlar. Bu kısa hipofizyel damarlar ağırlıklı olarak yaralanmaya açık uzun hipofizyel damarlardan beslenir (43). Tiroid hormonlarının TBH'dan diğer ön hipofiz hormonlarına göre daha az etkilendiği gösterilmiştir (6,56). TBH ile ilişkili ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte olan TSH eksikliği değişkendir. Kelly ve ark. (45) TBH'lı 22 hastada yaptıkları çalışmada TRH uyarı testine yetersiz yanıtı olan yalnızca 1 (%4,5) hastada düşük T4 ve TSH seviyesi saptamıştır. Lieberman ve ark. (54) çalışmalarında hastaların %11,6'sında tirotropin yüksekliği olmaksızın düşük sT4 ve TSH yetmezliği saptamıştır. Bu sonuçların aksine çalışmamızda TSH eksikliği olan hasta saptanmadı. Ancak çalışmada olgu sayımız kısıtlıydı ve bu nedenle kesin bir sonuca varılamadı.

Gonadotropinler TBH'da BH'dan sonra ikinci sıklıkta ektilenir. Geçici gonadotropin eksikliği çeşitli çalışmalarda yayınlanmıştır (44,64,65,74). Kritik hastalık sırasında

hipotalamohipofizer-gonadal eksenin baskılanarak enerji tüketimini azalttığını düşündürmektedir (84). Bu konuda yapılan bir çalışmada TBH'dan 6 ay sonra gonadal fonksiyonlarda kendiliğinden düzelme gözlenmiştir (65). Kelly ve ark. (45) GnRH testini kullanarak gonadal işlevini değerlendirdikleri 18 erkeğin 4'ünde, 4 kadının ise 1'inde yetersiz yanıt almışlardır. Çocukluk çağında Poomthavom ve ark. (84) tarafından yapılan ve 117 ağır kafa travması geçiren hastanın incelendiği bir çalışmada 3,3 yaşında TBH geçiren hastanın izleminde 7,7 yaşında santral erken puberte geliştiği saptanmıştır. Benvenga ve ark. (85) çocukluk çağında TBH geçiren santral hipotiroidi tanısı alan 4 olguda 5-42 yıl sonra gonadotropin eksikliği geliştiğini de bildirmişlerdir. Miller ve ark. (86) sütçocukluğu döneminde TBH geçiren 3 olguda 12 yıl sonra gonadotropin eksikliğini içine alan çoklu hipofiz hormon eksikliği gösterilmiştir. Çalışmaya alınan pubertal dönemdeki olgular içinde gonadotropin eksikliği olan olgu saptanmadı. Pubertal dönemdeki hastaların FSH ve LH seviyeleri normaldi. Yapılan çalışmalarda uzun yıllar sonra gonadotropin eksikliği gösterilmiş olması nedeniyle TBH'lı hastaların gonadotropin eksikliği açısından uzun süreli klinik izlemi gerekmektedir.

Travmatik beyin hasarı hiperprolaktinemiye neden olmasına rağmen hiperprolaktinemi çocukluk çağındaki TBH olan hastalarda nadirdir ve genelde geçicidir (67,68). Oysa erişkinlerde TBH'nın erken döneminde %50'den fazla hastada hiperprolaktinemi saptanmıştır (2,66). Yakın zamanda Niederland ve ark. (56) tarafından yapılan bir çalışmada 26 çocuk hasta incelenmiş, bir hastada prolaktin düzeyinde yükseklik saptanmıştır. Iglesias ve ark. (65) TBH'lı erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada hem bazal hem de uyarılmış PRL seviyelerini normal bulmuşlardır. Çalışmamızda prolaktin düzeyinde yükseklik olan olgu saptanmadı. Çalışmaya alınan olgular akut dönemde izlenmediği için ileri dönemde prolaktin seviyesinin yüksek saptanmaması erken dönemde hiperprolaktineminin olmadığı anlamına gelmemektedir. Bu nedenle TBH sonrası hastalarda hiperprolaktinemi gelişmiş olsa bile hastaların prolaktin düzeyi normal olduğu için geçici olmuş olabilir.

Santral diapedes insipidusun sıklıkla TBH'nın erken döneminde gözlendiği ve ileri dönemde ise iyileştiği bildirilmiştir (1,6). Çocukluk yaş grubunda TBH sonrası gelişen SDİ, Mariana ve ark. (70) tarafından yayınlanan 3 vakalık bir olgu sunumunda bildirilmiştir. TBH'lı 70 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada olgular 3. ve 12. ay da değerlendirildiğinde erken dönemde görülen Dİ oranının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (75). TBH sonrasında kalıcı SDİ ile kafa travmasının şiddeti ve düşük GKÖ puanıyla ilişkisi bulunmuştur (6,69). Çalışmamızda SDİ için hastaların öyküleri, idrar

dansitesi ve serum sodyum değeri değerlendirilmiş SDİ düşündürecek bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızda olgular TBH'nın erken döneminde değerlendirilmediği için SDİ'in yayınlarda belirtildiği gibi geçici olup olmadığı hakkında yorum yapılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda GKÖ ile korelasyon gösteren bulgular saptanmaya çalışılmıştır. Sadece bir çalışmada GKÖ ile TSHİB arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (50). Genel olarak yapılan diğer çalışmalar böyle bir ilişkiyi desteklememektedir (2,3). Çalışmamızda Agha ve ark. (2) ile Aimaretti ve ark. (3) çalışmalarına benzer şekilde GKÖ ile anlamlı korelasyon gösteren bulgu saptanmamıştır.

Sonuç olarak yeterli ancak az sayıda kafa travmalı çocuğun ileri dönem hipofiz işlevleri açısından değerlendirildiği bu çalışmada travma süreleri 12 ila 44 ay arasında olmasına karşın uzun döneme yansımış bir hipofiz hormon eksikliği klinik ve laboratuvar olarak saptanmamıştır. Ancak özellikle BH eksikliği açısından düşünülecek olursa olgularımızda boy SDS normal olmasına karşın IGF-1 z-skor düzeylerinde düşüklük olan olgular vardı. Bu çocukların erken dönemde BHE tanısı alıp tedavi edilebilmeleri açısından yıllık büyüme hızları yeterli olmayan olgulara dinamik BH uyarı testi yapılması gerekecektir. Ayrıca hipogonadizm açısından olguların ileri dönem izlemleri mutlaka yapılmalıdır. Tüm bunlar ile TSHİB'nin yalnızca kısa sürede ortaya çıkan bir sorun olmadığı, uzun döneme yayılan bir klinik izlem yapılması gerektiği çocuk hekimleri, beyin cerrahi uzmanları ve aileler tarafından bilinmelidir.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil servisine Nisan 2006 ve Aralık 2008 tarihleri arasında kafa travması yakınması ile getirilen ve çalışma koşullarını sağlayan kafa travması tanısı alan olgularda ileriye dönük hipofiz işlevlerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızın sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. Çalışmaya 24 olgu alındı. Olguların 8'i kız (% 33,3), 16'sı erkek (%66,7) ve desimal yaş ortalaması 9,5±3,1 yıl idi. Çalışmaya alınan olguların %58,3'ü prepubertal, %41,7'si ise pubertal dönemde idi. Olguların 14'ü (%58,3) hafif, 9'u (%37,5) orta ve 1'i (%4,2) ağır kafa travması olarak sınıflandırıldı.
2. Olguların travma sonrası geçen süreleri ortalama 29,38±9,75 ay idi.
3. Çalışmada boy kısalığı olan olgu yoktu. Olguların boy SDS'si -0,0586±1,10 idi.
4. Olguların BH ve ACTH ekseni dışında diğer eksenlere yönelik hormonal değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı.
5. Olguların IGF-1 değerleri normal sınırlar içindeydi. Olguların IGF-1 z-skorları değerlendirildiğinde ise -2 SD'nin altında kalan 9 (%37,5) olgu saptandı. Bu olguların hiçbirinde boy uzamasında duraklama öyküsü yoktu ve boyları normal sınırlar içindeydi.
6. Olguların erken dönemde BHE tanısı alıp tedavi edilebilmeleri açısından yıllık büyüme hızları yeterli olmayan olgulara dinamik BH uyarı testi yapılması gerekecektir.

7. Kortizol değeri 5 ug/dl'den düşük olan bir olguya yapılan düşük doz 1 mcg ACTH uyarı testi sonucunda bazal ACTH ve doruk kortizol değeri normal saptandı. ACTH eksenine yönelik eksiklik saptanmadı.
8. Çalışmaya alınan olgularda hipofiz hormon eksikliği saptanmadı.
9. Çalışmamızda kortizol değerlerinin TBH sonrası geçen süre ile negatif bir ilişki gözlenmesine karşın bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,252).
10. Olguların TBH grupları ile hipofiz hormonları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
11. Tüm olguların hipogonadizm açısından olguların ileri dönem izlemleri mutlaka yapılmalıdır.
12. Travmatik beyin hasarı geçiren ve hipofiz işlev bozukluğu için riskli olguların uzun dönemde gelişebilecek hipofiz işlev bozukluğu için klinik takibe alınmaları gerekmektedir.
13. Travma sonrası hipofiz işlev bozukluğunun yalnızca kısa sürede ortaya çıkan bir sorun olmadığı, uzun döneme yayılan bir klinik izlem yapılması gerektiği çocuk hekimleri, beyin cerrahi uzmanları ve aileler tarafından bilinmesi gerekmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada, kafa travması tanısı almış çocuklarda hipofiz işlev bozukluğunun gelişip gelişmediği, en fazla hangi eksenlerin etkilendiği, kafa travmasının şiddeti ve tanıdan sonra geçen süre ile hipofiz işlev bozuklukları arasında bir bağlantı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Nisan 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil servisinde kafa travması tanısı alıp, en az 24 saat süresince hastanede tedavi altında kalan, Glaskow koma ölçeği 13 ve altında ya da bilgisayarlı beyin tomografisinde patolojisi olan 24 olgu hipofiz hormon eksikliği açısından değerlendirildi. Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrasında serum kortizol, serbest tiroksin, serbest triiyodotronin, tiroid stimulan hormon, prolaktin, insulin benzeri büyüme faktörü-1, serum sodyum, idrar dansitesi, folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon, kız olgularda östradiol, erkek olgularda total testosteron çalışıldı.

Çalışmaya alınan 24 (16 erkek, 8 kız) olgunun yaş ortalaması 9,5±3,1 desimal yıl idi. Olguların 14'ü (%58,3) prepubertal, 10'nu (%41,7) pubertaldi. Glaskow koma ölçeğine göre 14 (%58,3) olgu hafif, 9 (%37,5) olgu orta ve 1 olgu (%4,2) ağır kafa travmasıydı. Olguların travma sonrası geçen süreleri 29,4±9,8 (12-44) aydı. Tüm olguların çalışma anında boy standart deviasyon skoru (-0,059±1,1) ve tartı standart deviasyon skoru (-0,016±0,85) idi. Olguların büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon ekseni dışında diğer eksenlere yönelik hormonal değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı. Tüm olguların İnsülin like growth factor-1 değerleri normal olmasına karşın İnsülin like growth factor-1 z-skoru < -2 standart deviasyon olan 9 (%37,5) olgu saptandı. Ancak bu olguların boyları normal sınırlar içindeydi ve hiçbirinde boy uzamasında duraklama öyküsü yoktu. Bir (%4,2) olgunun bazal

kortizol değeri düşük bulundu. Bu olguya yapılan düşük doz adrenokortikotropik hormon uyarı testine kortizol yanıtı normaldi. Çalışmaya alınan hastalarda hipofiz hormon eksikliği olan olgu saptanmadı. Tüm hastalar ileri dönemde ortaya çıkabilecek hormonal eksiklikler açısından poliklinik izlemine alındı.

Travma sonrası gelişen hipofiz işlev bozukluğu erken dönemde gözlenebilmekle birlikte, bazı olgularda geç dönemde de ortaya çıkabileceği için tüm olguların uzun dönem klinik izleme alınmaları gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, hipofiz işlev bozukluğu, travmatik beyin hasarı, çocuk.

PROSPECTIVE EVALUATION OF PITUITARY FUNCTION IN CASES WITH THE DIAGNOSIS OF HEAD TRAUMA

SUMMARY

Aim of this study was to determine whether pituitary dysfunction occur after head trauma in children or not and which axis is affected more; to define the association of pituitary dysfunction with the severity of head trauma and duration time after the diagnosis of head trauma.

In this study, 24 children who were diagnosed with head trauma in Trakya University, Faculty of Medicine, Pediatric Emergency Service between April 2006 and December 2008, treated at least for 24 hours, took less than or equal to 13 points in Glasgow Coma Scale or abnormality noted in computer tomography, were evaluated for pituitary hormone deficiency. In all cases, after 12 hour fasting, serum cortisol, free thyroxine, free triiodothyronine, thyroid stimulation hormone, prolactin, insülin like growth factor-1, serum sodium, urine density, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, in female cases estradiol, in male cases total testosterone levels were determined.

Mean age of children was 9.5+/-3,1 years, 14 children were prepubertal and 10 (41,7%), were pubertal. 14 children (58,3%) had mild, 9 children (37,5%) had moderate and 1 children (4,2%) had severe head trauma according to Glasgow Coma Scale. Mean duration time after head trauma was 29.4+/-9.8 months. Height standart deviation score was (-0,059±1,1) and weight standart deviation score was (-0,016±0,85). In all cases, no pathologic condition was determined in pituitary hormonal axis except for growth hormone axis and

adrenocorticotropic hormone. Although insülin like growth factor-1 levels were normal in all cases, there were 9 cases (37,5%) with a z-score < -2 standart deviation score. However height of these cases were normal and there was no pausing history for growth in length. In one children (4,2%), low basal cortisol level was found. After low dose adrenocorticotropic hormone stimulation test, cortisol response was found to be normal in this child. There were no children with hormonal deficiency in this study. All cases will be followed in outpatient clinic with respect to hormonal deficiency developing in future.

In conclusion, although pituitary dysfunction after head trauma may develop in early period, some may present in the late period, therefore all cases should be followed up at outpatient clinics for longer period of time.

Key words: Head trauma, pituitary dysfunction, traumatic brain injury, child.

KAYNAKLAR

1. Güzel A, Karasalihoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y. Bisiklet kazası nedeni ile çocuk acil ünitesine başvuran hastaların değerlendirilmesi. Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi 2006;12(4):299-304.

2. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2004;60:584-91.

3. Aimaretti G, Ambrosio MR, Benvenga S, Borretta G, De Marinis L, De Menis E et al. Hypopituitarism and growth hormone deficiency after traumatic brain injury. Growth Horm IGF Res 2004;14:114-7.

4. Popovic V, Aimaretti G, Casanueva FF, Ghigo E. Hypopituitarism following traumetic brain injury. Growth Horm IGF Res 2005;15:177–84.

5. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, Léon-Carrión J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitraism following traumatic brain injury. Brain Injury 2005;19:711-24.

6. Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury : the case for prospective endocrine investigation. Eur J Endocrinol 2006;155:663-9.

7. Poomthavorn P, Zacharin M. Traumatic brain injury-mediated hypopituitarism report of four cases. Eur J Pediatr 2007;166(11):1163-8.

8. Baldelli R, Bellone S, Corneli G, Savastio S, Petri A, Bona G. Traumatic brain injury-induced hypopituitarism in adolescence. Pituitary 2005;8:255-7.

9. Frankel LR. Neurologic emergencies and stabilization. In: Kliegman R, Berhman R, Jenson H, Stanton B (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2007.p.405–13.

10. Kara B. Bilinç düzeyinin değerlendirilmesi ve izlemi. Karaböcüoğlu M, Köroğlu TF (Editörler). Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2008.s.506-7.

11. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A pratıcal scale. Lancet 1974;2:81-4.

12. Florkowski CM, Stevens I, Joyce P, Espiner EA, Donald RA. Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: arandomized crossovertrial. Psychoneuroendocrinology 1998;23:57-63.

13. Money DP, Forbes P. Trends in inpatient pediatric trauma care in New England. J Trauma 2004;57:1241-5.

14. Holbrook TL, Hoyt DB, Coimbra R, Potenza B, Sise M, Anderson JP. Long-term posttraumatic stress disorder persists after major trauma in adolescents: new data on risk factors and functional outcome. J Trauma 2005;58(4):764–71.

15. Benoit R, Watts DD, Dwyer K, Kaufmann C, Fakhry S. Windows 99: a source of suburban pediatric trauma. J Trauma 2000;49(3):477–82.

16. Acerini C, Tasker RC. Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: a paediatric perspective. Pituitary 2007;10:373–80.

17. Barlow KM, Minns RA. Annual incidence of shaken impact syndrome in young children. Lancet 2000;356(9241):1571-2.

18. NIH Consensus Statement.Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement 1998;16:1-41.

19. Jennett B. Epidemiology of head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:362-9.

20. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 1993;34:216-22.

21. Gennarelli TA. Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head in jury. In: Youmans JR. Neurological surgery. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.1953-64.

22. Ward JD, Weaver P: Closed head injury. In: Apuzzo MLJ (ed). Brain Surgery, New York 1993. p.1351-72.

23. Miller JD, Piper IR, Jones PA. Pathophysiology of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (Eds). Neurotrauma. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Comp; 1996. p.61-70.

24. MooreKL, Dalley AF. In: Clinically Oriented Anatomy. 4th ed.Baltimore: Williams&Wilkins; 2004.p.878-9.

25. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothhalamus and pituitary. In:Greenspan FS, Strewler GJ, eds. Basic and clinical endocrinology. 5th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p.95-156.

26. Guyton AC, Hall JE. Pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.846-57.

27. Parks JS, Felner EI. Hormones of the hypothalamus and pituitary. In: Kliegman R, Berhman R, Jenson H, Stanton B (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2007.p.2291–3.

28. Zink E. Recognizing and intervening in pituitary apoplexy. Topics in Advanced Practice Nursing eJournal. 2005;5(4). http://www.medscape.com/nursingejournal/

29. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.76-8.

30. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.107-8.

31. Büyükgebiz A, Böber E. Gecikmiş puberte ve diğer pubertal sorunlar. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.189-92.

32. Kandemir N. Adrenal hastalıklar. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.391-5.

33. Gönç N, Yordam N. Çocuk ve adolesanda tiroid hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.309-10.

34. Kandemir N. Büyüme hormonu uyarı testleri. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları II; 2006.s.49-61.

35. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society . J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.

36. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-81.

37. Ataş A, Büyükgebiz A. Gecikmiş puberte tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları II; 2006.s.115-24.

38. Cinaz P. Adrenal yetmezlik tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları II; 2006.s.151-8.

39. Orbak Z. Bazal tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları II; 2006.s.204-5.

40. Akçurin S. TRH uyarı testi ve tiroid antikorlarının değerlendirilmesi. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları II; 2006.s.229-32.

41. Tarım Ö, Sağlam H. Su kısıtlama testi ve ADH ölçümü. Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A (editörler). Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları II; 2006.s.133-40.

42. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2006;64:481–8.

43. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. J. Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4929-36.

44. Clark JDA, Raggatt PR, Edwards OM. Hypothalamic hypogonadism following major head injury. Clin Endocrinol 1988;29(2):153-65.

45. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrage: a preliminary report. J Neurosurg 2000;93:743-52.

46. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). Alabama J Med Sci 1966;3:185-98.

47. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. Arch Pathology 1969;88:242-8.

48. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. Brain 1971;94:165-72.

49. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. Arch Physic Med Rehabil 2003;84:3-7.

50. Bondanelli M, de Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004;21:685-96.

51. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism secondary to head trauma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1353-61.

52. Bondanelli M, Rosaria A. M, Zatelli C. M. Hypopituitarism after traumatic brain injury Eur J Endocrinol 2005;152:679-91.

53. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after brain injury. Clin Endocrinol 2004;61:320-6.

54. 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;86:2752-56.

55. Barreca T, Perria C, Sannia A, Magnani G, Rolandi E. Evaluation of anterior pituitary function in patients with posttraumatic diabetesı insipidus. J Clin Endocrinol Metab 1980;51(6):1279-82.

56. Niederland T, Makovi H, Gál V, Andréka B, Abrahám CS, Kovács J. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. J Neurotrauma 2007;24(1):119-27.

57. Woolf PD. Hormonal responses to trauma. Crit Care Med 1992;20:216-26.

58. Feibel J, Kelly M, Lee L, Woolf P. Loss of adrenocortical suppression after acute brain injury: role of increased intracranial pressure and brain stem function. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1245-50.

59. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. J Trauma 1987; 27:384-92.

60. Jackson RD, Mysiw WJ. Abnormal cortisol dynamics after traumatic brain injury. Lack of utility in predicting agitation or therapeutic response to tricyclic antidepressants. Arch Physic Med Rehabil 1989;68:18-23.

61. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury:a prospective study. Crit Care Med 2005;10:2358-66.

62. Clark JD, Raggatt PR, Edwards OM. Hypothalamic hypogonadism following major head injury. Clin Endocrinol 1988;29:153-65.

63. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotrophic hypogonadism after head trauma: effects on steroid precursors and correlation with sympathetic nervous system activity. Clin Endocrinol 1986;25:265-74.

64. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60:444-50.

65. Iglesias P, Gomez Pan A, Diez JJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. J Endocrinol Invest 1996;19:320-3.

66. Bondanelli M, Ambrosio MR, Margutti A, Boldrini P, Basaglia N, Franceschetti P et al. Evidence for integrity of the growth hormone IGF-I axis in patients with severe head trauma during rehabilitation. Metabolism 2002;51:1363-9.

67. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. Front Neuroendocrinol 1991;12(3):209-30.

68. Eiholzer U, Zachmann M, Gnehm HE, Prader A. Recovery from post-traumatic anterior pituitary insufficiency. Eur J Pediatr 1986;145(1-2):128-30.

69. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5887-92.

70. Mariani R, Bortoluzzi MN, Richelme C, El Barbary M, Coussement A. Post-traumatic hypopituitarism after skull injury: apropos of 3 cases. Archives de Pe´diatrie 1996;3:796–801.

71. McCarthy ML, MacKenzie EJ, Durbin DR, Aitken ME, Jaffe KM, Paidas CN et al. Health-Related Quality of life during the first year after traumatic brain injury. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:252-60.

72. Keenan HT, Runyan DK, Nocera M. Longitudinal follow-up of families and young children with traumatic brain injury. Pediatrics 2006;117(4):1291-7.

73. Schneider M, Schneider HJ, Stalla GK. Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2005;22(9):937-46.

74. 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.e1–7.

75. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6085–92.

76. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, Von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2008;68:206-12.

77. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury J Neurol Neurosurg Psyc 2008;79;753-9.

78. Casanueva FF, Ghigo E, Polak M, Savage MO. Hypopituitarism in adults and children following traumatic brain injury. Horm Res 2007;67(Suppl.1):208-21.

79. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970;45:13-23.

80. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.

81. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Horm Res 2006;65(2):96-105.

82. Ulutabanca H. Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Hipofiz Fonksiyonlarının Birinci Yıl ve Beşinci Yıl Değerlendirilmesi (tez). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.

83. Agha A, Thompson CJ. High risk of hypogonadism after traumatic brain injury: clinical implications. Pituitary 2005;8:245-9.

84. Poomthavorn P, Maixner W, Zacharin M. Pituitary function in paediatric survivors of severe traumatic brain injury. Arch Dis Child 2008;93:364-5.

85. Benvenga S, Vigo T, Ruggeri RM, Lapa D, Almoto B, LoGiudice F et al. Severe head trauma in patients with unexplained central hypothyroidism. Am J Med 2004;116(11):767–71.

86. Miller WL, Kaplan SL, Grumbach MM. Child abuse as a cause of post-traumatic hypopituitarism. N Engl J Med 1980;302(13):724–8.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 32
	PROTOKOL ADI	Kafa Travması tanısı alan çocuklarda ileriye dönük hipofiz işlevlerinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	TÜTF Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZI	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslar arası

	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.03.2008		☒ Türkçe	☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe	☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	12.03.2008		☒ Türkçe	☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe	☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 06 / 18 **Tarih: 20.03.2008**

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyesi Doç. Dr Filiz TÜTÜNCÜLER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen **Dr. Hakan AYLANÇ'ın tezinin** araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla** gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI: Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F Farmakoloji A.D.	K	E ☒ H	☒ H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E ☒ H	☒ H	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	E ☒ H	☒ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	E ☒ H	☒ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	E ☒ H	☒ H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	E ☒ H	☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	E ☒ H	☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E ☒ H	☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	E ☒ H	☒ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	E ☒ H	☒ H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	E ☒ H	☒ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘’ **Kafa travması tanısı alan olgularda ileriye dönük hipofiz işlevlerinin değerlendirilmesi ‘’**dir.

Bu çalışmada Çocuk Acil biriminde kafa travması tanısı ile gözlem veya tedavi altında tutulan 30 çocukta hormonal tetkikler yapılarak hipofiz işlevlerinin yeterli olup olmadığı değerlendirilecektir. Hipofiz, vücudumuzda salgılanan büyüme ve gelişmeden tutun da ergenliğin gelişmesi, devamlılığı, sağlıklı olarak sürmesi ve algılama ve anlayıp yorumlama işlemlerini yapabilmemiz için gerekli olan ve hormon adını verdiğimiz salgıların yapımında şef rolü oynayan ve onların yapımını uyaran en önemli organdır. Beyinde yer alır. Kanlanması bozulduğu takdirde veya kafa travması gibi nedenlerle zedelendiği durumda hormonların yapımı için gerekli olan uyarılarını gerçekleştiremez ya da yetersiz gerçekleştirir bu durumda da çocuklarda büyüme de duraklama, boy uzamaması, ergenliğin başlamasında gecikme veya başlayan ergenliğin durması veya algılama bozukluğuna bağlı okul başarısında düşme ortaya çıkabilir.

Hormonların hipofizdeki bozukluğa bağlı yetersiz yapımı nedeniyle yukarıda saydığımız bulgular hemen ortaya çıkmayacağı için fark edilmeyebilir veya gözden kaçabilir. Bu nedenle görünür bulgular ortaya çıktığında çocuk uzun bir dönem tedavisiz kalmış olabilir. Oysa bulgular görünür hale gelmeden henüz sessiz seyrettiği dönemde yapılacak bazı basit testler ile bu bozuklukları ortaya çıkarmak olasıdır.

Bu bilgiler ışığında biz kafa travması geçiren çocuklarımızda bu çalışmayı yapmayı planladık.

Sizin çocuğunuzun da hastanemizde kafa travması tanısı ile tedavi edilmiş olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya katıldığınız takdirde çocuğunuz da eğer sorun gelişmişse veya gelişmekte ise hipofiz işlev bozukluğunu saptamamız mümkün olacak ve erken tedavi edilmesi sağlanarak yukarıda saydığımız bozukluklardan çocuğunuz korunmuş olacaktır.

Bu çalışmada yalnızca bir kez sabah aç karnına yaklaşık 2 ml (bir çay kaşığı) kan alınacak eğer bazı hormonlar düşük çıkarsa ileri testler yapılması (mesela kortizol düşüklüğünde ACTH testi gibi) gerekecektir. Ayrıca kan alımı için damara kanül yerleştirilmesi sırasında tek bir kez hafif bir ağrı duyusu dışında olumsuz bir yan etki olmayacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum derhal size bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun yaşandığında Doç. Dr. Filiz Tütüncüler veya Dr.Hakan Aylanç’ a 0 284 2357641(4905) no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu

araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Tedavinin gizli olması durumunda, size ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceksiniz.

KAFA TRAVMASI TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN OLGULARDA İLERİYE DÖNÜK HİPOFİZ İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmaya katılan Hasta Adı Soyadı:

Bilgilendirilmiş olur formu tarafımıza çalışmayı yapacak doktor tarafından okundu.

Çalışmanın adı, içeriği, beklenen sonuçlar, yarar ve gelişebilecek sorunlardan haberdar oldum.

Bu çalışmaya çocuğumun katılmasına izin veriyorum**.**

Veli / Vasi

Tarih:.....

Anne Adı Soyadı……İmza

Baba adı Soyadı……İmza

Hasta Adı Soyadı……..İmza

Şahit Adı Soyadı……..İmza

Ek 3

KAFA TRAVMASI TANISI ALAN OLGULARDA İLERİYE DÖNÜK HİPOFİZ İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adı Soyadı: P No:

Adres

Tel:

Doğum tarihi: Çalışmaya alındığı tarih:

Takvim yaşı: Cinsiyeti:

Travma geçirdiği tarih: Travma yaşı:

Travma nedeni: Düşme Trafik kazası (araç içi) Trafik kazası (araç dışı)

Geliş Muayene bulguları:

Şuur: Glaskow koma skalası puanı:

Kan basıncı: mmHg Nb: Solunum: KDZ

Nörolojik Bulgular:

Kafa çiftleri muayenesi:

Tanı:

Radyolojik görüntüleme bulguları

Direk grafi: (kırık olup olmadığı belirtilecek):

BBT veya MRG bulguları (kanama olup olmadığı/ varsa yeri, beyin ödemi, bası bulguları kaydedilecek)

BBT:

MRG:

Tedavi ve izlem

Yoğun bakım ve solunum desteği tedavisi- süresi: Antiödem tedavisi ve süresi:

Antiödemde tedavi şekli (ilaç/ doz):

Ameliyat varsa tipi Yoğun bakım süresi

Hastanede kalış süresi:

Tedavi sonrası iyileşme durumu: Tam şifa / Nörolojik bozukluk:

Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Adı Soyadı: Çalışmaya alındığı Tarih:

Takvim yaşı: Cinsiyeti:

Şikayeti: ☐Yok ☐Var

Boy kısalığı, ergenlikte gecikme, baş ağrısı, jinekomasti, üşüme, ders başarısında azalma, cilt kuruluğu, halsizlik, kıllanma olmaması vs

Fizik muayene bulguları

Tartı: (…….P) Boy: (…….P)

OY: cm VKİ: (……P)

Kan basıncı:……mmHg

Ergenlik bulguları: AK……..PK……M……/……..

AK……..PK……T……..ml /…….ml

Sistem bulgularında patoloji varsa not ediniz

Antropometrik Bulgular

Tarih	Tartı (kg)	Boy (cm)	OY (cm)	Ergenlik bulguları				
				AK	PK	M/Tml (sağ)	M/Tml (sol)	Menarş

OY: Oturma yüksekliği, AK: Aksiller kıllanma, PK: Pubik kıllanma, M: Meme, T: Testis.

Laboratuvar Bulguları

Tarih	Serum Na	İdrar dansite	Kortizol	sT3	sT4	TSH	PRL	T(♂) E_2(♀)	FSH	LH	IGF1

Ek 4

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/ 3180 - 8702
KONU :

EDİRNE
05 HAZİRAN 2008

Sayın Doç. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Hakan AYLANÇ'ın "Kafa Travması Tanısı Alan Çocuklarda İleriye Dönük Hipofiz İşlevlerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 24 (yirmi dört) ay süre ve 14.595,00 YTL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 27.05.2008 tarih ve 64 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi

Posta Adresi
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
22050 Karaağaç/ EDİRNE

Tel : 0 284 223 13 85
e-mail: tubap@trakya.edu.tr

Faks : 0 284 223 08 48