

**BOKS VE KICKBOKS SPOR MÜSABAKALARININ
TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞTURMA
RİSKİNİN LABORATUVAR AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hikmet MEMMEDOV

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ebubekir BAKAN

Yüksek Lisans Tezi - 2014

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BOKS VE KICKBOKS SPOR MÜSABAKALARININ
TRAVMATİK BEYİN HASARI OLUŞTURMA RİSKİNİN
LABORATUVAR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hikmet MEMMEDOV

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN**

**ERZURUM
2014**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BOKS VE KICKBOXS SPOR MÜSABAKALARININ TRAVMATİK
BEYİN HASARI OLUŞTURMA RİSKİNİN LABORATUVAR
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hikmet MEMEDOV

Tez Savunma Tarihi: 19.12.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum -2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLERİN DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Boksun Tanımı.....	3
2.2. Kickboksun Tanımı.....	3
2.3. Travmatik Beyin Hasarı ve Spor	4
2.3.1. Akut Travmatik Beyin Hasarı.....	5
2.3.2. İkinci Darbe Sendromu	6
2.3.3. Kronik Travmatik Beyin Hasarı	7
2.3.4. Spora bağlı KTBH ve Klinik Bulgular	8
2.4. İskemik Modifiye Albümin	9
2.5. Natriüretik Peptidler	11
2.5.1. Beyin Natriüretik Peptit (BNP).....	15
2.6. Copeptin.....	17
3. MATERYAL VE METOT	20
3.1. Araştırma Etik Kurul Raporu.....	20
3.2. Araştırma Grubu	20
3.3. Egzersiz Protokolü.....	20
3.4. Araştırmada Uygulanacak Ölçüm ve Testler.....	21

3.4.1. Deneklerden Kan Numunelerinin Alınması	21
3.4.2. Kan Numunelerinin Biyokimyasal Analizi.....	21
3.5. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	58
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	58
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	58

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin şekillenmesinde büyük katkılarını ve desteklerini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Zuhale UMUDUM'a, Prof. Dr. M. Sait. KELEŞ'e, Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a; tez çalışmamda ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen doktora öğrencisi Elvin ALİYEV'e, Yüksek lisans öğrencisi Abdulsamed KAYA'ya, Arş. Gör. Mehmet Ali GÜL'e, Arş. Gör. Nezahat KURT'a, Arş. Gör. Özge Nur GÜNEŞ'e, Arş. Gör. Dr. Engin ŞEBİN'e, Arş. Gör. Dr. Musa GÜMÜŞDERE'ye, Arş. Gör. Dr. Alev LAZOĞLU'na, Arş. Gör. Fatma Betül ÖZGERİŞ'e, Arş. Gör. Akar KARAKOÇ'a, Arş. Gör. Dr. Esra LALOĞLU'na, Arş. Gör. Ebubekir KARAOĞLU'na, Arş. Gör. Seda AŞKIN'a, Uz. Dr. Harun POLAT'a, bölüm sekreteri Keriman ERDEM'e ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışan arkadaşlarıma, hayatı boyunca kendisini ailesine ve tüm öğrencilerine adayan sevgili anneme ve babama, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, yakın ilgi ve moral desteklerini gördüğüm tüm arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hikmet MEMMEDOV

ÖZET

Boks ve Kickboks Spor Müsabakalarının Travmatik Beyin Hasarı Oluşturma Riskinin Laboratuvar Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: Boksörlerde ve Kickboksörlerde antrenmanın iskemik modifiye albümin (IMA), beyin natriüretik peptit (BNP) ve copeptin değerlerine etkisinin incelenmesi.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 18-46 yaş arası boksla uğraşan 20 gönüllü öğrenci, 23 elit kickbokscu ve 23 gönüllü sağlıklı birey katılmıştır. Çalışmaya katılan tüm sporcular, 30 dakika hafif tempo koşu, ısınma ve jimnastik hareketleri, 25 dakika boks ve kickboks teknik uygulamalarını yaparak antrenman maçı öncesi egzersiz protokolünü yerine getirdiler. Daha sonra 2 dakika süreyle 5 raunddan (sporculara raundlar arası 1 dakika dinlenme verildi) oluşan boks ve kickboks müsabakasına eşdeğer bir antrenman maçına tabi tutuldular. Sağlıklı katılımcılardan ve sporculardan (antrenman öncesi ve sonrası olmakla iki kez) IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol değerleri için kan numuneleri alınarak uygun koşullarda saklanıp analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda boks ve kickboks sporcularının antrenman ve maç sonrası vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinde antrenman ve maç öncesi değerlerine göre istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu, iskemi modifiye albümin, beyin natriüretik peptit, copeptin ve ACTH değerlerinde ise anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. Kortizol değerlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sağlıklı katılımcıların değerleri ile sporcuların değerleri karşılaştırıldığında, boksörlerde copeptin değerleri, kickboksörlerde ise BNP değerleri sağlıklı katılımcılara göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Sağlıklı bireylerle sporcuların diğer parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda belirlediğimiz iskemi modifiye albümin, beyin natriüretik peptit ve copeptin değerlerinin müsabaka sonrasında anlamlı bir şekilde yüksek olması, boks ve kickboks müsabakalarında, kafa bölgesine alınan darbelerin akut ve kronik travmatik beyin hasarı oluşturma riskini artırdığını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Beyin natriüretik peptit, boks, copeptin, iskemik modifiye albümin, kickboks, sportif darbe, travmatik beyin hasarı.

ABSTRACT

Laboratory Evaluation of Traumatic Brain Damage Risk by Boxing and Kickboxing

Aim: Investigation of the effect of Boxing and Kickboxing training on the serum levels of ischemia-modified albumin, brain natriuretic peptide, and copeptin.

Material and Method: Twenty boxers, 23 elite kickboxers, and 23 healthy volunteers were included in the study, with the age range being from 18 to 46 years. The exercise program for all subjects was composed of a mild running and other mild actions of 30 minutes, technical applications of Boxing/Kickboxing of 25 minutes, and a match consisting 5 rounds of 2-min duration with 1-min intervals. Pre- and post-exercise blood samples were taken from all subjects, and the sera were stored for determination of serum ischemia-modified albumin, brain natriuretic peptide, copeptin, ACTH and cortisol levels by ELISA method.

Results: The post-exercise body weights and body mass indices of the sportsmen decreased when compared with those of pre-exercise values ($p < 0.05$). The post-exercise ischemia-modified albumin, brain natriuretic peptide, copeptin and ACTH levels of the sportsmen increased when compared with those of pre-exercise values ($p < 0.05$). Cortisol level did not change significantly. When the results of sportsmen were compared with those of healthy volunteers, it was observed that copeptin levels of boxers and their brain natriuretic peptide levels of kickboxers were higher ($p < 0.05$). The remaining their parameters did not change significantly ($p > 0.05$).

Conclusion: That the post-exercise ischemia-modified albumin, brain natriuretic peptide, and copeptin levels of the sportsmen increased when compared with those of pre-exercise values shows that the sports in questions can result in traumatic brain injury in these sportsmen.

Key Words: Boxing, brain natriuretic peptide, ischemia modified albumin, kick boxing, sports stroke, traumatic brain injury.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACB	: Albümin kobalt bağlama testi
ACP	: Afrika karayip ve pasifik devletleri
ADH	: Antidiüretik hormon
AF	: Atriyal fibrilasyon
AMI	: Akut miyokart infarktüsü
AMT	: Amatör kickboks talimatı
ANP	: A tipi natriüretik peptit
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATBH	: Akut travmatik beyin hasarı
AUC	: Area under the curve
AVP	: Arjinin vazopressin
BGOF	: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu
BNP	: Beyin natriüretik peptit
CNP	: C tipi natriüretik peptit
CRP	: C reaktif protein
cGMP	: Siklik guanozil monofosfat
DAI	: Diffuz aksonal yaralanma
EKG	: Elektrokardiyografi
ELİSA	: Enzyme linked immunosorbent assay
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GKS	: Glaskow koma skalası
IMA	: İskemik modifiye albümin

İSA	: İnsan serum albümin
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTBH	: Kronik travmatik beyin hasarı
NP	: Natriüretik peptit
NPR-A	: Natriüretik peptit reseptör A
NPR-C	: Natriüretik peptit klerans reseptör
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron
PTE	: Pulmoner tromboembolizm
SAK	: Subaraknoid kanama
SD	: Standart deviasyon
SIS	: İkinci darbe sendromu
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBH	: Travmatik beyin hasarı
TIA	: Transient iskemik atak
TKP	: Toplum kökenli pnömani
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör-alfa
VA	: Vücut ağırlığı
VKİ	: Vücut kütle indeksi

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler	11
Şekil 2.2. Kardiyak NP lerin Uyarılma mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri.....	13
Şekil 2.3. BNP'nin sentez ve sekresyonu	16
Şekil 2.4. BNP' nin sentezi ve salgılanması	16
Şekil 2.5. Copeptinin aminoasit dizilimi	18
Şekil 2.6. AVP molekülünün şematik gösterimi	18
Şekil 4.1. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri	25
Şekil 4.2. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri	25
Şekil 4.3. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri	26
Şekil 4.4. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri.....	26
Şekil 4.5. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri	27
Şekil 4.6. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri	28
Şekil 4.7. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri	28
Şekil 4.8. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri	29
Şekil 4.9. Boksörlerin ve sağlıklı bireylerin Copeptin değerlerinin karşılaştırılması. ...	30
Şekil 4.10. Kickboks sporcularının ve sağlıklı bireylerin BNP değerlerinin karşılaştırılması	31

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Boksörlerin Demografik Özellikleri	23
Tablo 4.2. Kickboks Sporcularının Demografik Özellikleri	23
Tablo 4.3. Sağlıklı Katılımcıların Demografik Özellikleri	24
Tablo 4.4. Boksörlerin Antrenman Öncesi ve Antrenman Sonrası IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol Değerleri	24
Tablo 4.5. Kickboks sporcularının Antrenman Öncesi ve Antrenman Sonrası IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol Değerleri	27
Tablo 4.6. Sağlıklı Katılımcıların Değerleri ile Sporcuların Antrenman Öncesi IMA, BNP, Copeptin Değerlerinin Karşılaştırılması	29

1. GİRİŞ

Kick boks, Boks ve diğer dövüş sporlarına olan ilgi, kişisel korunma ve vücudun formda tutulması gibi yararları nedeniyle giderek artmaktadır.^{1,2} Ancak bu tür sporları yaparken değişik şekillerde yaralanma ve hatta ölümler meydana gelebilmektedir. Travmatik beyin hasarı, normal beynin fonksiyonlarının bozulmasına yol açan sarsıntı, çarpma ya da penetran kafa yaralanması olarak tanımlanabilir.³ Profesyonel boks ile uğraşanlar, baş bölgesi rakibin ana hedefi olduğu için akut ve uzun dönem nörolojik yaralanma riski altındadır. Akut nörolojik yaralanmalar, hafif konküzyondan, beyin kanaması, diffüz aksonal yaralanma (Diffuse aksonal injury, DAI) ve ölüme kadar geniş bir spektrum gösterir.⁴

Son yıllarda yapılan çalışmalarda iskemi modifiye albüminin (İschemia modified albumin, IMA) serebral iskemide penumbradaki kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı olarak inmenin ilk 24 saatinde yüksek olarak ölçülebileceği belirtilmiş ve serebral iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olduğu gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Yapılan bir çalışmada Beyin Natriüretik Peptid (Brain Natriuretic Peptide, BNP)'yi arttırdığı bilinen diğer nedenler olmaksızın, 10 pg/mL üzerindeki BNP değerlerinin kafa travmalı hastalarda kafa içi yaralanmaları belirlemede etkili ve spesifik olabileceğini ileri sürülmüştür.⁸

Plazma copeptin seviyelerinin, travmatik beyin hasarı, intraserebral kanama ve iskemik inmeli hastalarda yüksek olarak belirlendiği, yine bu hasta gruplarında, yüksek copeptin seviyelerinin kötü prognoz için son derece belirleyici olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir.^{9,10}

Bu araştırmanın amacı, boksörlerde ve kickboksörlerde antrenman ve müsabakaların iskemik modifiye albümin, beyin natriuretik peptit ve copeptin değerlerine olabilecek akut etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Boksun Tanımı

Boks, başarılı olmak için çok gayret sarf edilmesi gereken, bir beceri gerektiren savunma sanatıdır. Boks sanatının yumruk atmak ve yumruk yememek gibi iki temel felsefesi vardır. Boksörlerin sahip olmak zorunda olduğu fiziksel kapasite düzeyi oldukça yüksektir ve bu düzey çok az spor dalında sporculardan talep edilmektedir.^{11,12}

Özel eldiven takmış iki kişinin, kurallara uygun olarak önceden belirlenmiş süre içerisinde yumruklarıyla karşılıklı olarak yaptıkları spor müsabakasıdır.^{12,13} Karşılıklı olarak etrafı üç sıra iple çevrilmiş, asgari 4,90 x 4,90 m. azami 6,10 x 6,10 m. şeklinde bir saha (ring) içerisinde sergilenen mücadele oyunudur. Uzun süre bilinçli ve programlı temel eğitim görerek eğitilmiş, belirli fizik kapasiteye sahip ve belirli kurallara uyarak boks yapan kişiye “boksör” denir.^{12,14}

Boks sporunun esasları iki parametreye göre şekillenir; iyi ve kurallara uygun bir şekilde yumruk vuruşları ile rakibin kemer üstü bölgesine isabetli vuruşlar kaydetmek ve rakipten gelen vuruşların iyi bir şekilde savunulmasıdır. Hatta bunların boşa gitmesinin sağlanması da en az isabetli yumruk vuruşları kadar önemlidir.^{12,15}

2.2. Kickboksun Tanımı

Tatsuo Yamada, 1959 yılında Karate Kick Boksunu adını verdiği dövüş formunu yaratmış ama bu form istediği şekilde popülerlik kazanamamıştır. Noguchi ile beraber Muay Thai, Karate vb. spor branşlarıyla uğraşanların katılabildikleri bir spor branşı yaratmaya çalışan Yamada, çalışmalarını sürdürmüş ve nihayet Noguchi'nin Kick Boks adını verdiği dövüş sanatı kısa sürede yaygınlık kazanmıştır.^{16,17} Kurucularının Noguchi ve Yamada olduğu, Muay Thai ile küçük farklılıklara sahip fakat benzer kurallara sahip bir dövüş sanatı olan Kick Boksa, Japon Kick Boks'u adı da verilir. Noguchi'nin 1967'de ölümünden önce kurduğu Kick Boks Birliği kuruluşunun ardından sadece

Japonya'da değil, Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa gibi diğer kıta ülkelerinde de yaygınlık kazanmaya başlamıştır.^{16,17}

1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde, bugünkü adıyla kick boks olan Full Contact Karatenin popüler hale gelmesini, Kick Boksun modern bir spor olarak ele alınmasının ve dünyada yaygın bir spor olarak uluslararası camiada önemli bir yere sahip olmasının başlangıcı kabul edilebiliriz.^{17,18}

Kick boks, iki müsabıkın kurallara uygun teknik ve hızda en çok skor puanı elde etmek için yarıştıkları bir spor dalıdır. Yumruklar ve tekmeler sıkı bir şekilde kontrol edilirken, ellerin veya ayakların kurallara uygun bir biçimde, mücade edilen bölgelere uygun tekniklerle vurulmasıyla puan verilmektedir.^{17,19}

Amatör Kick Boks Müsabaka Talimatı (AMT)'na göre Kick Boks; yumruk ve tekmelerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş çağdaş bir dövüş sporu olarak 7 branşta yapılmaktadır. Bu branşlar:

- Semi Contact
- Light Contact
- Full Contact
- Low Kick
- K-1 Contact
- Müzikli Form
- Aero Kick Bokstur.^{17,19}

2.3. Travmatik Beyin Hasarı ve Spor

Spor aktiviteleri sonucu Travmatik Beyin Hasarı (TBH), rölatif olarak sık görülmeyen bir durumdur, morbidite ve nadiren mortalite nedenidir. Günümüzde spor oyunları, daha standardize ve spor sağlığını koruyan kurallar ile uygulanması, travma sonrası hastaya müdahalenin erken ve yerinde olması, yaralanan sporcuya müdahale

tekniklerinin gelişmesi ve sporcu sağlığını korumak için daha uygun koruyucu ekipmanların kullanılması gibi düzenlemeler ile ölüm ve ciddi morbidite ile sonuçlanan spor yaralanmaları azalmaktadır. Genelde çok tercih edilmeyen yaralanma riskinin yüksek olduğu K1 gibi kick boks branşları, izleyicinin bu tür branşlara giderek yaygınlaşan merakı ve popülaritesi nedeniyle dünyada çokça uğraşıcı kitlesi toplamış durumdadır ve bu durumda kafa travması alan sporcu sayısının artmasına neden olmaktadır. Her ne kadar sporda TBH sık görülme de kontakta ve hıza bağlı spor branşlarında artmış TBH riski mevcuttur.^{20,21} Kickboks, Boks ve diğer dövüş sporlarına olan ilgi, kişisel korunma ve vücudun formda tutulması gibi yararları nedeniyle giderek artmaktadır.^{1,2} Ancak bu tür sporları yaparken değişik şekillerde yaralanma ve hatta ölümler meydana gelebilmektedir. TBH, normal beyin fonksiyonlarının bozulmasına yol açan sarsıntı, çarpma ya da penetran kafa yaralanması olarak tanımlanabilir.³ Profesyonel boks ile uğraşanlar, baş bölgesi rakibin ana hedefi olduğu için akut ve uzun dönem nörolojik yaralanma riski altındadır. Akut nörolojik yaralanmalar, hafif konküzyondan, beyin kanaması, diffüz-aksonal yaralanma ve ölüme kadar geniş bir spektrum gösterir.⁴ Spor ile ilişkili çeşitli beyin hasar sendromları tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Bunlar akut travmatik beyin hasarı (ATBH), ikinci darbe sendromu (Second Impact Syndrome, SIS), kronik travmatik beyin hasarı (KTBH) şeklinde sıralaya biliriz.^{20,21}

2.3.1. Akut Travmatik Beyin Hasarı

Patolojik olarak ATBH dört ana kategoride ele alınır. Bunlar, penetran beyin yaralanmaları, kafatası kırıkları, fokal beyin hasarı ve diffüz beyin hasarıdır. Penetran yaralanmalar yabancı bir cismin kalvaryumu penetre ederek beyinde hasar oluşturması olarak tanımlanır ve spor aktivitelerinde nadiren görülür. Kafatası kırıkları yüksek enerji ve hız ihtiva eden durumlarda sert bir zemine çarpma sonucu meydana gelen

yaralanmalardır. Fokal yaralanmalar, epidural hematoma, subdural hematoma, serebral kontüzyon, intraserebral kanama, subaraknoid kanama ve intraventriküler kanama şeklinde görülen yaralanmalardır. DAI ve fokal beyin yaralanmaları orta-ileri derece yaralanmalarda meydana gelirler ve spor müsabakalarında rölâtif olarak nadiren görülürler. Diffüz beyin hasarı serebral konküzyon ve DAI'nın her ikisini de içerir. Konküzyonda yapısal yaralanmadan ziyade fonksiyonel etkilenme görülür ki konvansiyonel nöro görüntüleme ile genellikle herhangi bir patoloji saptanmaz. DAI de ise mezensefelon-diensefelon, serebral hemisferler, korpus kallozum ve serebellar pedinkül lokalizasyonlarında daha sık görülen punktat kanama ve ödem varlığı olup 6 saatten daha uzun süre post-travmatik koma ile karakterize edilir.^{20,21}

ATBH başa doğrudan darbe veya savurma hareketleri ile meydana gelebilir. Doğrudan darbe ile müdahale olduğunda kinetik enerji kafatasına ve sonrasında beyne iletilirken, savurma hareketleri ile kafada hızlı akselerasyon ve deselerasyon hareketleri oluşmaktadır. Bunların sonucunda beyinde fokal yaralanmalar, serebral nöronal dokudaki aksonlarda gerilme ve kopmalar meydana gelmektedir. Travmanın sekonder etkileri ile beyinde moleküler ve nörometabolik düzeyde seri patofizyolojik olaylar oluşturur. Bunlar nörotransmitter değişiklikleri, iyon düzey değişiklikleri, metabolik disfonksiyon, apoptoz ve inflamatuvar olaylar şeklinde karakterize edilebilir.^{20,21}

2.3.2. İkinci Darbe Sendromu

İkinci darbe sendromu nadir görülen bir durumdur ancak potansiyel olarak fatal bir durum oluşturur. Akut beyin hasarı meydana gelen bir sporcunun henüz klinik durumu düzelmeden spora başlaması ve ikinci bir beyin hasarına maruz kalmasına ikinci darbe sendromu denir. ATBH ile beyinin otoregüasyon mekanizmaları bozulmakta ve sonrasında oluşan beyin hasarı ile vasküler staz ve intrakranyal hipertansiyon oluşmaktadır. Bunların sonucunda oluşan unkal veya serebellar

herniasyon ile beyin sapı ve solunum merkezi etkilenir ve genellikle bu durum ölüme neden olmaktadır.^{20,21}

Akut travma sonrasında sebebi henüz tam olarak bilinmeyen sekonder mekanizmalar ile nörotoksik ajanlar salınmakta ve sonrasında subakut dönemde karşılaşılan kümülatif hafif travmalar bile ciddi histopatolojik hasarlara neden olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda travmanın erken döneminde beyin metaboliti olan N-asetilaspartat miktarında azalma olduğu saptanmıştır.^{21,22} Beyin metabolit düzeyini gösteren Manyetik Rezonans Spektroskopi gibi tanı yöntemleri ile akut dönemde beyin metabolit değerlerinin gösterilerek ve takip edilerek, sonrasında karşılaşılabilecek ikinci darbe sendromunu engellemek amacıyla sporcuların aktivitelerinde kısıtlama yapılması önerilmektedir.^{21,22}

2.3.3. Kronik Travmatik Beyin Hasarı

KTBH tekrarlayıcı darbelere maruz kalan özellikle kontakt sporları ile uğraşan kişilerde görülen motor, kognitif ve/veya davranış bozukluğuna neden olan bir durumdur.^{20,21,23} En sık boksörlerde görülen KTBH tekrarlayan konküzyonların görüldüğü futbol, buz hokeyi, amerikan futbolu ve diğer mücadele sporları gibi spor oyunlarında da ortaya çıkan bir durum olduğu bildirilmiştir.^{20,21} Birçok spor dalında TBH kazalar sonrasında meydana gelirken, boks ve kickboksta müsabaka gereği ana hedef, kafaya indirilen darbeler olduğundan TBH bu spor dallarında daha sık görülebilmektedir.^{21,24} Ancak kafa travmasına neden olan boks ve kickboks gibi sporlar, tüm dünyada çok popüler olmaları nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda TBH nedenleri arasında genellikle gösterilmemektedir.^{21,25} Emekli profesyonel boksörlerde KTBH prevalansı yaklaşık %17 olarak tahmin edilmektedir, ancak diğer spor branşlarında; buz hokeyi, futbol ve diğer kontakta bağlı spor branşlarındaki oranı bilinmemektedir.^{20,21}

KTBH spor aktivitelerinde tek bir darbeden ziyade, kümülatif (devamlı) darbeler sonucu oluşan yaralanmalar sonucunda meydana gelebilmektedir. İkinci bir konküzyon sonrasında postkonküzyon sendromu daha belirgin şekilde izlenir. Çok sayıda konküzyona maruziyet, sporcuların kişiliğini, akademik performansını ve spor hayatlarına tekrar dönme becerilerini belirgin etkileyebilmektedir.^{20,21} Spor aktivitelerinde görülen tekrarlayan konküzyonların kümülatif etkilerini değerlendiren bir çalışmada, futbolcuların diğer sporcularla çarpışarak veya düşme ve topa kafa ile müdahale sonrasında konküzyon veya hafif konküzyon yaşadıkları bildirilmiş olup futbol da KTBH nedenleri arasında gösterilmiştir.²⁶ Ayrıca bu çalışmada futbolcularda KTBH gelişimi için risk faktörleri olarak spor süresi ve maruz kalınan kafa travmasının şiddeti üzerinde durulmuştur.^{21,26}

Spor kariyer süresi, emeklilik yaşı ve müsabaka sayısı gibi travmaya maruziyet derecesini etkileyen faktörler başta olmak üzere, spor hayatındaki kötü performans ve apolipoprotein E genotipi gibi etkenler, KTBH ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^{21,23}

2.3.4. Spora bağlı KTBH ve Klinik Bulgular

En sık boksörlerde görülen KTBH'nın klinik bulguları ilk olarak 1928 yılında tanımlanmıştır, KTBH'nın klinik bulguları parkinsonizm, piramidal trakt disfonksiyonu, ataksi ve kişilik değişiklikleri olarak sıralanabilir.^{20,21} Son yıllarda yapılan çalışmalar ile spor aktivitelerinin neden olduğu KTBH ve klinik bulgularının daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesine çalışılmaktadır.^{23,27,28} Birçok boksörün müsabaka sonrası erken dönem dışındaki günlük hayatlarında da hafıza problemi yaşadıkları bildirilmektedir.^{21,27} Motor, kognitif ve/veya davranış bozukluğunun klinik bulgularının bir kısmı sporcuların boks kariyeri bittikten sonra ortaya çıktığı ve elli yaşının

üzerindeki emekli boksörlerde nörolojik bulguların daha belirgin olarak izlendiği bildirilmektedir.^{21,23}

Travmatik beyin hasarı ve post-travmatik hipopitüitarizm ilişkisi en az 80 yıldır bilinmesine rağmen geçmişte nöroendokrin değişiklikler bilgi ve yöntem yetersizliğinden dolayı ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile TBH'nın, hipotalamo-hipofizer aks fonksiyon bozukluğunun en sık rastlanan nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir.^{21,28} TBH'na bağlı pitüiter disfonksiyon, parsiyel veya komplet hipofiz yetmezliği yapabildiği, hipofiz hormon eksikliklerinin genellikle nonspesifik belirtiler oluşturması nedeniyle tanının gecikebileceği çalışmalarda bildirilmiştir. TBH'na bağlı hipofiz yetmezliği, gonadotropin ve özellikle büyüme hormonu eksikliği endokrinolojinin önemli bir konusu haline gelmiştir.^{20,21,29,30} Son yıllarda spor aktivitelerindeki kronik travmanın hipopitüitarizme neden olduğu^{20,21} ve hipofiz volümü ile boks süresinin ilişkisinin ortaya konulduğu çok sayıda çalışma yapılmıştır.^{21,31}

2.4. İskemik Modifiye Albümin

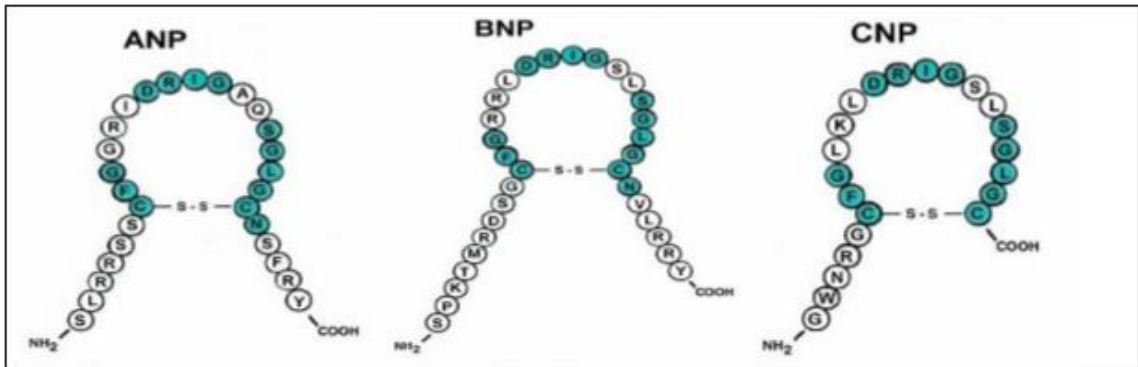
İnsan serum albümini karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin %60'nı oluşturan, gebeliğin ortasından ölüme dek plazmada en fazla bulunan proteindir. Yüksek plazma konsantrasyonu ve göreceli olarak küçük boyutu nedeniyle, albumin BOS, interstisyel sıvı, idrar ve amniyotik sıvı gibi ekstravasküler vücut sıvılarının çoğunda en temel protein bileşenidir. Karbonhidrat yan zinciri yoktur, fakat fizyolojik pH'da yüksek net negatif yükü nedeniyle suda fazla çözünür. Albumin kromozom 4'ün uzun kolu üzerindeki bir gen tarafından kodlanır, her ikisi albüminle yaygın dizi homolojisi paylaşan, α -feto protein ve vitamin D bağlayan globülin genleri ile yakın bağlantıdadır. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli molekül olan albümin aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da müstesna görev üstlenir.

Albüminin ayrıca karaciğerde aminoasit sentezi için depo görevi de görür. Kanda bazı ilaçlar, hormonlar ve serbest yağ asitleri gibi birçok organik ya da inorganik molekülün taşınması da albümin sayesinde olmaktadır. Artmış albumin düzeyleri yalnızca akut dehidrasyonda bulunur ve klinik önemi yoktur. Azalmış düzeyler ise çok sayıda klinik durumda görülür. Bir çok çalışmada kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir.³²⁻³⁵ Akut iskemik durumlarda bakır, nikel ve kobalt gibi transizyonel metaller için albuminin metal bağlama kapasitesi azalır ve ortaya çıkan bu yeni albumin 'iskemik modifiye albumin' (İMA) olarak adlandırılır. İskemik modifiye albumin; miyokardiyal iskemi, kas iskemileri, pulmoner embolizm, mezenterik iskemi ve serebral iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak bildirilmiştir.³⁶ İlk defa 1990'lı yılların başlarında tanımlanan İMA, doku iskemisini özellikle oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteç olarak kabul edilmiştir.^{37,38} İskemi modifiye albümin oluşabilmesi için ortamda reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. Özellikle OH^- serbest radikalinin İMA oluşumunda etkisi olduğu tahmin edilmektedir.³⁹ Albumin kobalt bağlama testi (ACB); miyokardiyal iskemideki İMA düzeylerini saptamaya yönelik US FDA onaylı ilk testtir. Albumin kobalt bağlama testi, spektrofotometrik olarak bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek İMA düzeyini indirekt olarak yansıtmaktadır. İskemik modifiye albumin seviyesinin miyokard iskemisinden sonra dakikalar içinde yükseldiği ve 4-6 saatte normal düzeyine indiği bilinmektedir.⁴⁰ Egzersizden ya da kas iskemisinden sonra İMA konsantrasyonunda ani geçici bir düşüş, 24-48 saat sonra bir yükselmenin izlediği gösterilmiştir. İskemik modifiye albumin düzeyindeki bu ani düşüşün kas iskemisi sırasında üretilen laktat miktarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.⁴¹ Hücrelerin iskemiye hassasiyeti bir organdan diğerine değiştiği için özellikle beyin ve kalp gibi organlar için optimal İMA seviyesini belirlemek eleştiriye

açık bir durumdur. Kardiyak iskemili hastalarda IMA'nın temel seviyeye 6-12 saatte döndüğünü yazan çalışmalar varsa da serebral iskemide penumbradaki kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı inmenin ilk 24 saatinde IMA değerlerinin yüksek olarak ölçülebileceği de öne sürülmüştür.⁶

2.5. Natriüretik Peptidler

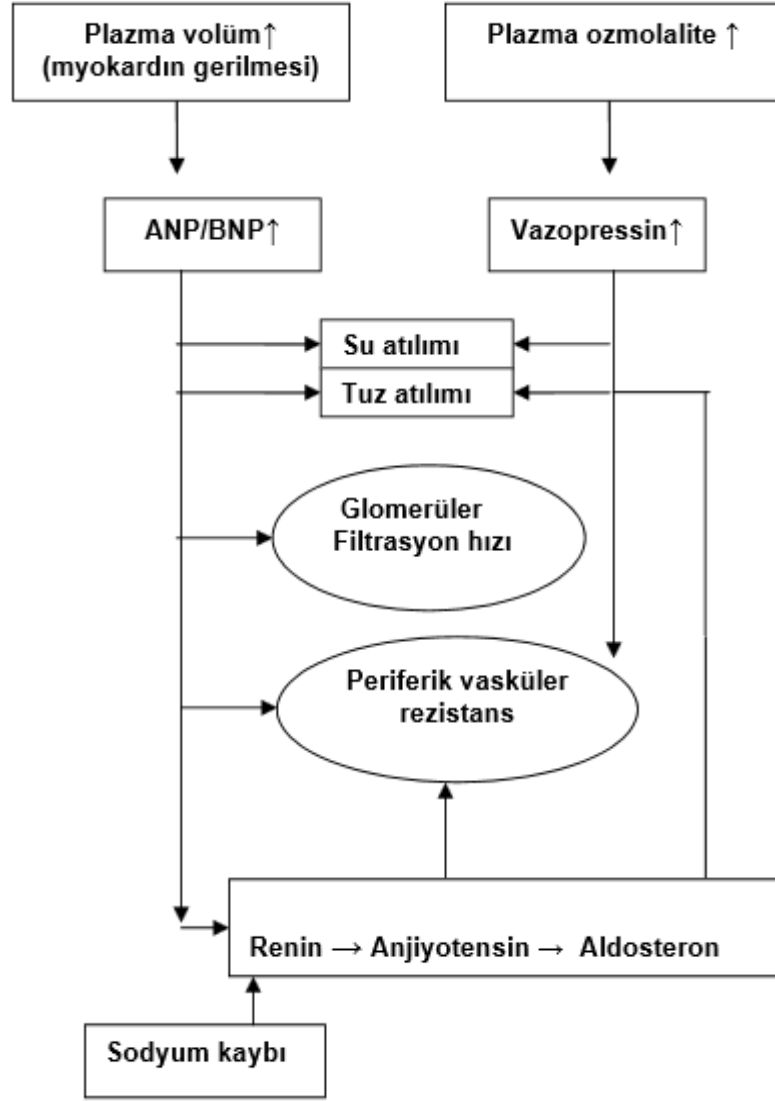
Natriüretik Peptidler (NP) kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial / A tipi Natriüretik peptid (ANP), Brain / B tipi Natriüretik peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir (CNP). Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı kavramdır, bunun nedeni ise BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilerek alınmış olmasıdır. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. ANP, BNP, CNP' de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir. (Şekil-2.1)^{42,43}



Şekil 2.1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler⁴²

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon

fragmanlar şeklinde bulunmaktadırlar.^{43,44} ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralkortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP'ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptit reseptör-A' nın (NPR-A) devre dışı edilmesi hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır.^{43,45,46} RAAS' da vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP ise miyokardın gerilmesi ile plazma volümü arttığı ve kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. ANP ve BNP merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederken, periferde glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürüp akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar.^{43,45} (Şekil-2.2).



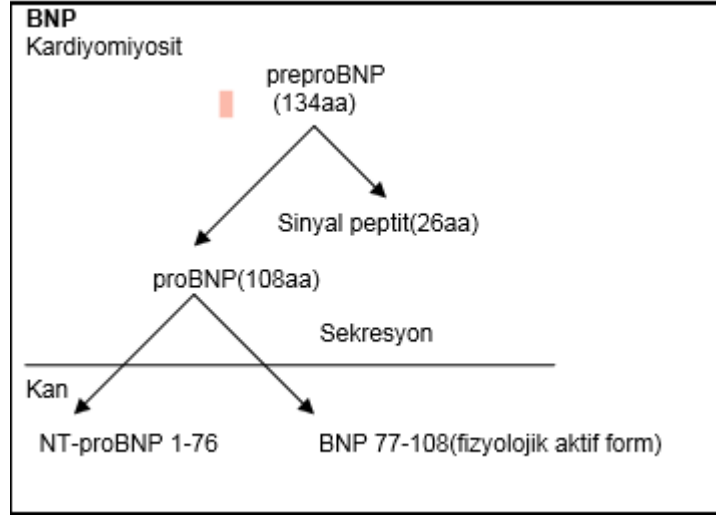
Şekil 2.2. Kardiyak NP lerin Uyarılma mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri⁴⁵

NP'ler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi (Glomerüler filtrasyon hızı) arttırmırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını artırır. Aynı zamanda renin, Anjiotensin-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar^{43,47} Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) ise NP'lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, B ve C)

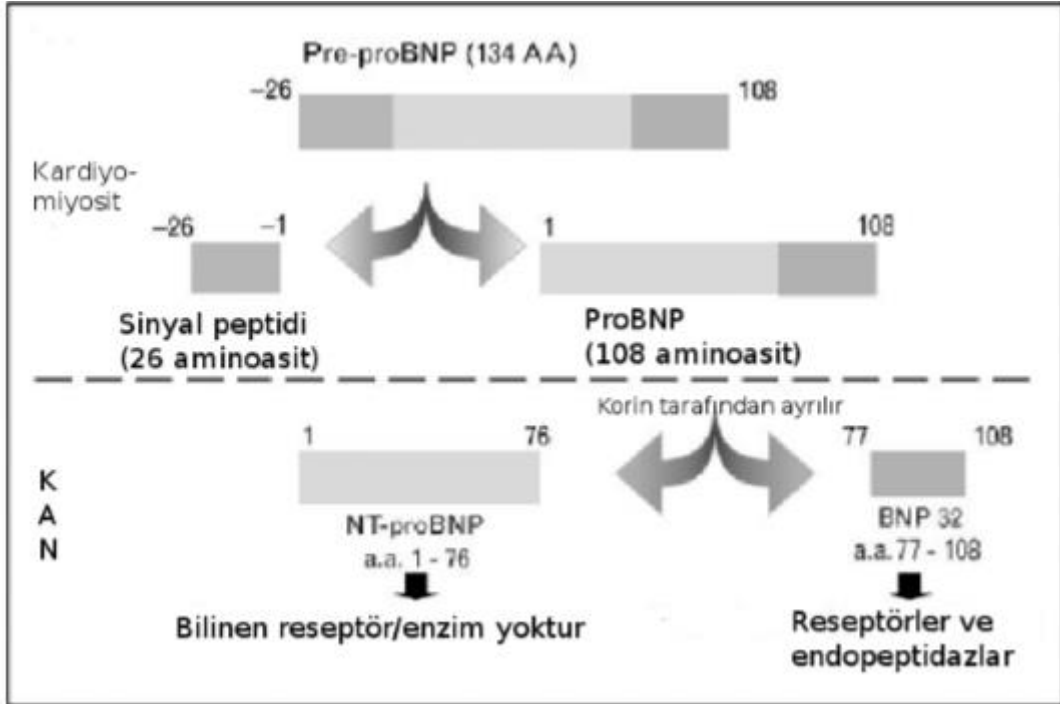
tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP'lerin afiniteleri ANP BNP'den yüksektir, NPR- B' ye NP' lerin afinitelerinde ise CNP ANP'den yüksektir. NPR-A, büyük damarların endotelinde NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. BNP'ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C, NP' lerin bilinenen fizyolojik etkilerinde görev almaz, NP' lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi, dolaşımdan temizlenmesinde esansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. ANP' nin NPR-C'ye afinitesi BNP' den daha yüksektir. Bu durum, BNP' nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin % 95'inden fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan NP'ler, ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler. NP' ler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. NP' lerin bu enzime afiniteleri CNP > ANP > BNP şeklindedir. Bu da BNP' nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP' nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N-terminal-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir.^{28,31} NP sistemi, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. NP ve prohormon fragmanlar içerisinde BNP, rutin tanıda en sık kullanılanıdır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Cowie MR ve ark.larının yaptığı bir çalışmada yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değerinin mükemmel olduğu belirtilmiştir.^{43,45}

2.5.1. Beyin Natriuretik Peptit (BNP)

32 aminoasit içeren bir polipeptid olan BNP' nin plazmadaki kaynağı kalp ventrikülleridir. Myosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminositten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP' nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğini göstermektedir. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar.^{35,43,48} Kısacası, ProBNP, ProANP' nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece; BNP konsantrasyonları, ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda ProBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP' ye parçalanır.^{43,49} ProBNP (108 aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez. Bununla beraber akut BNP sentez ve salınımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar.^{43,50} proBNP' nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir.^{43,44,50} NT-proBNP' nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Invitro deneylerde proBNP' nin NT-proBNP ve BNP' ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır. (Şekil 2.3-2.4)



Şekil 2.3. BNP'nin sentez ve sekresyonu



Şekil 2.4. BNP' nin sentezi ve salgılanması⁵¹

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.^{42,43,48}

2.6. Copeptin

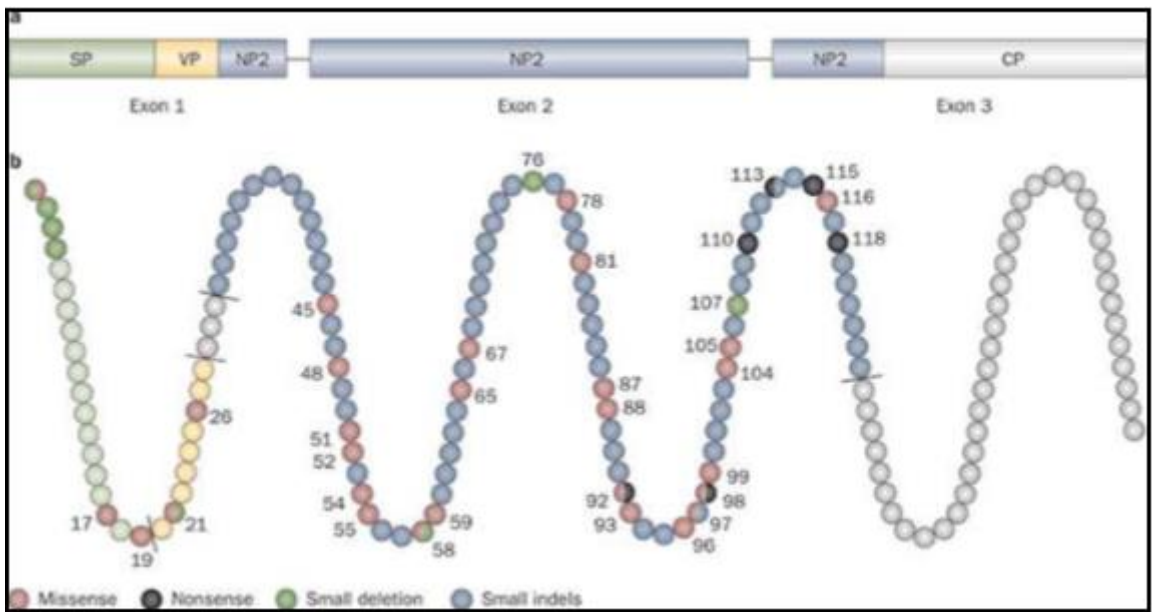
İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır.

Antidiüretik Hormon (ADH) olarak da bilinen Arjinin vazopressin (AVP) plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve AVP, endojen stres seviyesini gösterir. Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provasopressin' den Copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır.⁵² AVP ilişkili glikopeptit olarakta bilinen copeptin ilk olarak 1972 yılında Holverda tarafından tanımlanmıştır. Copeptin AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır ve 39 aminoasit uzunluğunda glikolize, lösinden zengin çekirdek segmenti olan bir peptiddir.⁵³ Copeptin, AVP ile birlikte sinyal peptid, AVP, nörofizin II ve copeptidten oluşan preprovazopressin olarak adlandırılan 164 aminoasitlik prekürsör olarak salınır.⁵⁴ Land ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada ise copeptin molekülünün nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınıp dolaşıma verildiği belirtilmiştir.⁵⁴ Copeptinin aminoasit dizilimi Şekil 2.5'de gösterilmiştir.

H-Ala-Ser-Asp-Arg-Ser-Asn-Ala-Thr-Gln-Leu-Asp-Gly-Pro-Ala-Gly-Ala-Leu-Leu-Leu-
Ala-Leu-Val-Gln-Leu-Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Phe-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-
Tyr-OH

Şekil 2.5. Copeptinin aminoasit dizilimi⁵⁵

Copeptinin AVP molekülü içerisindeki yeri şematik olarak Şekil 2.6'de gösterilmiştir.^{55,56}



Şekil 2.6. AVP molekülünün şematik gösterimi⁵⁵

Boyut çıkarma kromatografisi ile moleküler ağırlığı 5 kDa olduğu bulunmuştur.³⁸ Copeptin inaktif hormonların oluşumunu azaltan ve aktif hormonların oluşumunu artıran kalneksin-kalretikülin sistemi ile etkileşir.⁵⁷ Copeptin vazopressinle eş zamanlı olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir fakat copeptin plazma ve serumda daha stabildir. Volüm bozukluğunda copeptin seviyesinde vazopressinle benzer değişiklikler tespit edilmiştir. Sağlıklı kişiler ve durumu kritik hastalarda copeptin ile vazopressin seviyeleri arasında direkt ilişki tespit edilmiştir. Son yıllarda copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik

şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir.⁵⁷ Copeptin gibi biomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Birincisi ilaçlar Copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde Copeptin sentezinin inhibe edilmesi, kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediğini düşündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği rapor edilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma Etik Kurul Onayı

Bu alışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.12.2013 tarih ve 6 sayılı kararı ile onaylandı.

3.2. Araştırma Grubu

Araştırma grubu, Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakóltesi Beden Eğitimi ve Spor Bölümü öğrencilerinden boksla ile uğraşan 20 gönüllü, Erzurum Pasinler Belediyesi Kickboks spor kulübünden 23 gönüllü elit sporcu ve sağlıklı ve spor geçmişi olmayan 23 gönüllü katılımcıdan oluşturuldu.

Çalışmaya katılan gönüllülerin, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu yazılı ve sözlü olarak onayları alındıktan sonra çalışmaya başlanıldı. Sporculardan günlük antrenman programı öncesinde ilk ölçümler ve antrenman programı sonrasında boks ve kickboks müsabakasına eşdeğer bir antrenman maçı yaptırıldıktan hemen sonra ikinci ölçümler ve nunumeler alındı.

Ölçümler Erzurum GHSİM Pasinler Spor Salonunda ve Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Boks Salonunda yapıldı.

Çalışmamız için aşağıda belirttiğimiz protokol takip edildi.

3.3. Egzersiz Protokolü

Çalışmaya katılan tüm sporcular, 30 dakika hafif tempo koşu, ısınma ve jimnastik hareketleri, 25 dakika boks ve kickboks teknik uygulamalarını yaparak antrenman maçı öncesi egzersiz protokolünü yerine getirdiler. Daha sonra 2 dakika süreyle 5 raund dan (sporculara raundlar arası 1 dakika dinlenme verildi) oluşan boks ve kickboks müsabakasına eşdeğer bir antrenman maçına tabi tutuldular.

3.4. Araştırmada Uygulanacak Ölçüm ve Testler

Araştırma grubunda bulunun sağlıklı katılımcılardan ve sporculardan (antrenman öncesi ve antrenmanın hemen sonrasında) olmak üzere İskemik Modifiye Albumin, Beyin Natriüretik Peptit, Copeptin ölçümü için kan numuneleri alındı. Aynı zamanda vücut kütle indeksinin hesaplanması için sporculardan boy ve kiloları, antrenman öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa ölçülerek kaydedildi.

3.4.1. Deneklerden Kan Numunelerinin Alınması

Kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve sporcuların oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacuteiner kullanılarak iskemik modifiye albümin, beyin natriüretik peptit ve copeptin ölçümleri için biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 3000 rpm'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları alikotlanarak -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Numuneler her bir sporcu için antrenman öncesinde ve sonrasında olmak üzere iki kez alındı ve aynı şartlarda saklandı. Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

3.4.2. Kan Numunelerinin Biyokimyasal Analizi

Serum örneklerinde Kortizol Beckman Coulter (USA) marka otoanalizöründe kemiliummunasans yöntemi ile Beckman Coulter orijinal kiti ile, ACTH Siemens (GER) marka Immulyt 2000 cihazında kemiliummunasans yöntemi ile Siemens orijinal kiti ile analiz edilmiştir. İskemik modifiye albümin CUSABIO (CSB-E09594h, CUSABIO, Wuhan, China) marka kitle, beyin natriüretik peptit RayBio (1-888-494-8555, Raybio, Norcross GA, USA) marka kitle, copeptin Cloud-Clone Corp (SEA365Hu, Cloud-Clone Corp, 11271 Richmond Avenue Suite H104 TX77082 USA) marka kitle üreticinin önerdiği standart protokole göre ELISA reader (Power wave XS, Bio Tek) cihazında analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin antrenman öncesi ve sonrası değerleri, iki bağımlı gruptan elde edilen numerik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında kullanılan bağımlı örneklemlerde t-testi (paired t-test) ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında t-testi (independent samples t-test, veya student t test) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada 20.21 ± 3.35 yaş, 175.78 ± 5.34 cm boy ve 69.82 ± 9.39 kg kilo ortalaması olan boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası fiziksel özellikleriyle ilgili bilgiler ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Boksörlerin Demografik Özellikleri

Parametreler	Antrenman öncesi(n=20)	Antrenman sonrası	p
Yaş (yıl)	20.21 ± 3.35	20.21 ± 3.35	-
Boy (cm)	175.78 ± 5.34	175.78 ± 5.34	-
Kilo (kg)	69.82 ± 9.39	69.25 ± 9.48	0.000*
VKİ	22.52 ± 2.12	22.33 ± 2.16	0.000*

*: istatistiksel anlamlı p değeri

Çalışmada 20.08 ± 6.33 yaş, 171.47 ± 4.74 cm boy ve 65.20 ± 10.41 kg kilo ortalaması olan elit kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası fiziksel özellikleriyle ilgili bilgiler ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4.2’ de verilmiştir.

Tablo 4.2. Kickboks Sporcularının Demografik Özellikleri

Parametreler	Antrenman öncesi(n=23)	Antrenman sonrası	p
Yaş (yıl)	20.08 ± 6.33	20.08 ± 6.33	-
Boy (cm)	171.47 ± 4.74	171.47 ± 4.74	-
Kilo (kg)	65.20 ± 10.41	$62,08 \pm 16.87$	0.000*
VKİ	22.11 ± 3.04	22.01 ± 3.05	0.000*

*: istatistiksel anlamlı p değeri

Boksörlerin ve kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası vücut ağırlığı (VA) ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğu ($p<0.05$) tespit edildi (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Çalışmamızda yer alan sağlıklı katılımcıların fiziksel özellikleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Sağlıklı Katılımcıların Demografik Özellikleri

Parametreler	Değerler(n=23)
Yaş(yıl)	25.04 ± 3.82
Boy(cm)	1.68 ± 6.17
Kilo(kg)	63.17 ± 5.91
VKİ	22.09 ± 0.77

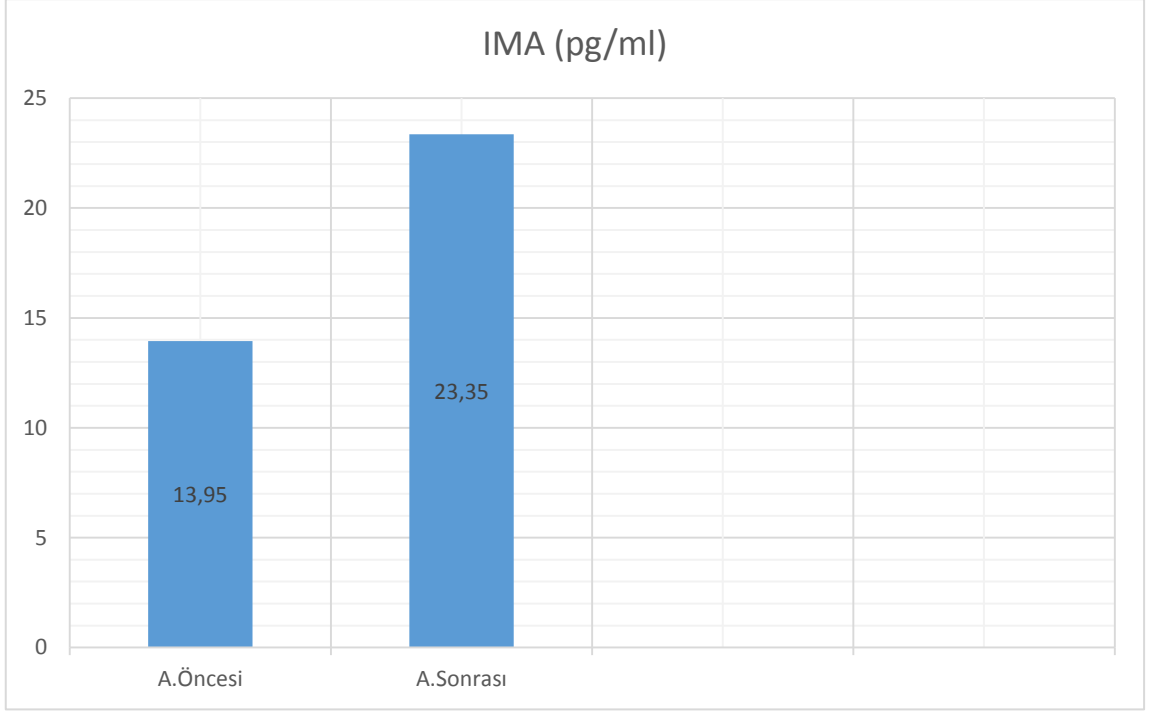
Çalışmada yer alan boksörlerin IMA, BNP, Copeptin, Kortizol ve ACTH değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Boksörlerin Antrenman Öncesi ve Antrenman Sonrası IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol Değerleri

Parametreler	Antrenman Öncesi(n=20)	Antrenman Sonrası	p
IMA(pg/ml)	13.95 ± 10.06	23.35 ± 9.56	0.000*
BNP (pg/ml)	4.93 ± 2.33	6.87 ± 1.31	0.000*
Copeptin (pg/ml)	4.38 ± 1.04	60.67 ± 28.35	0.000*
ACTH (pg/ml)	18.41 ± 8.71	31.12 ± 15.41	0.000*
Kortizol (pg/ml)	9.31 ± 3.88	9.32 ± 4.05	0.992

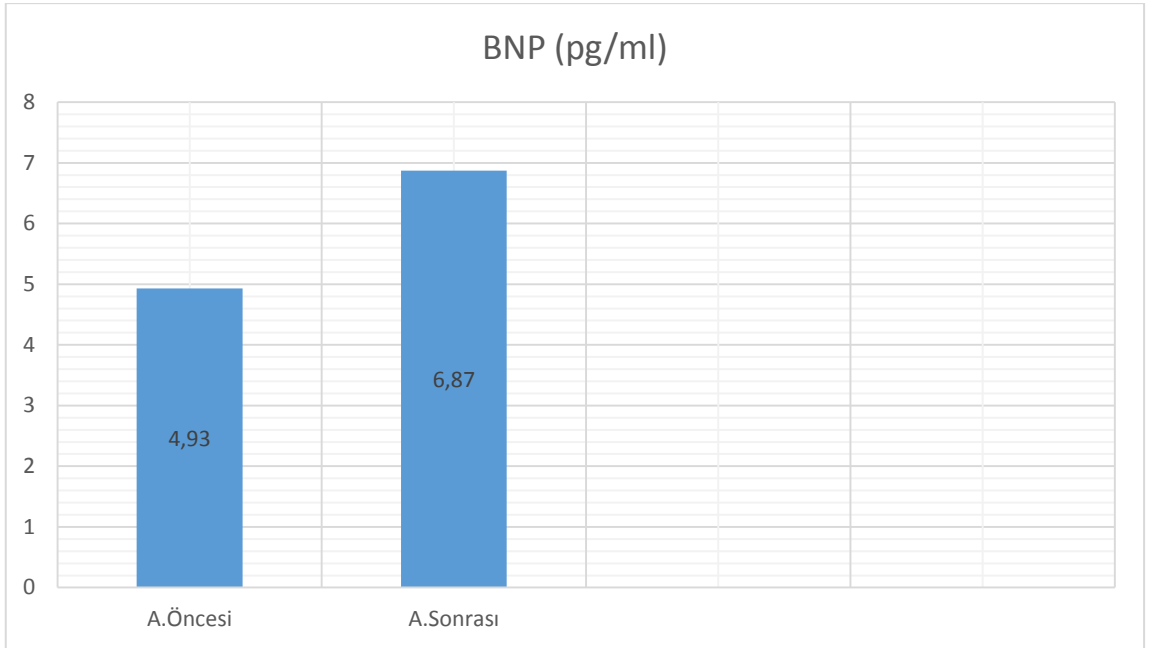
*: istatistiksel anlamlı p değeri

Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo 4.4.).



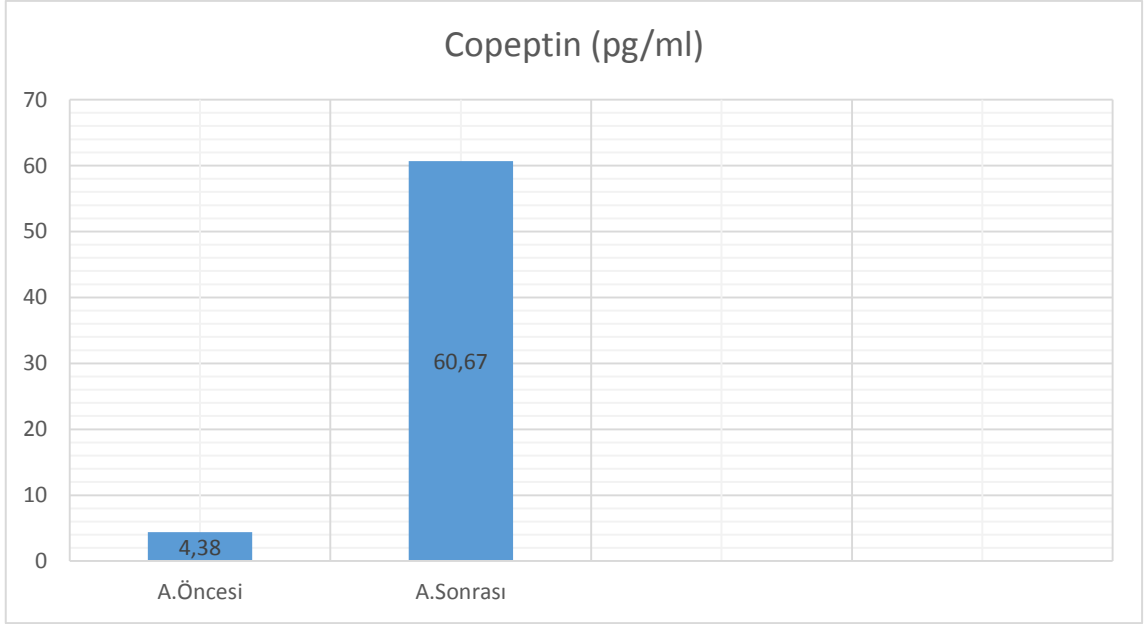
Şekil 4.1. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri

Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo 4.4).



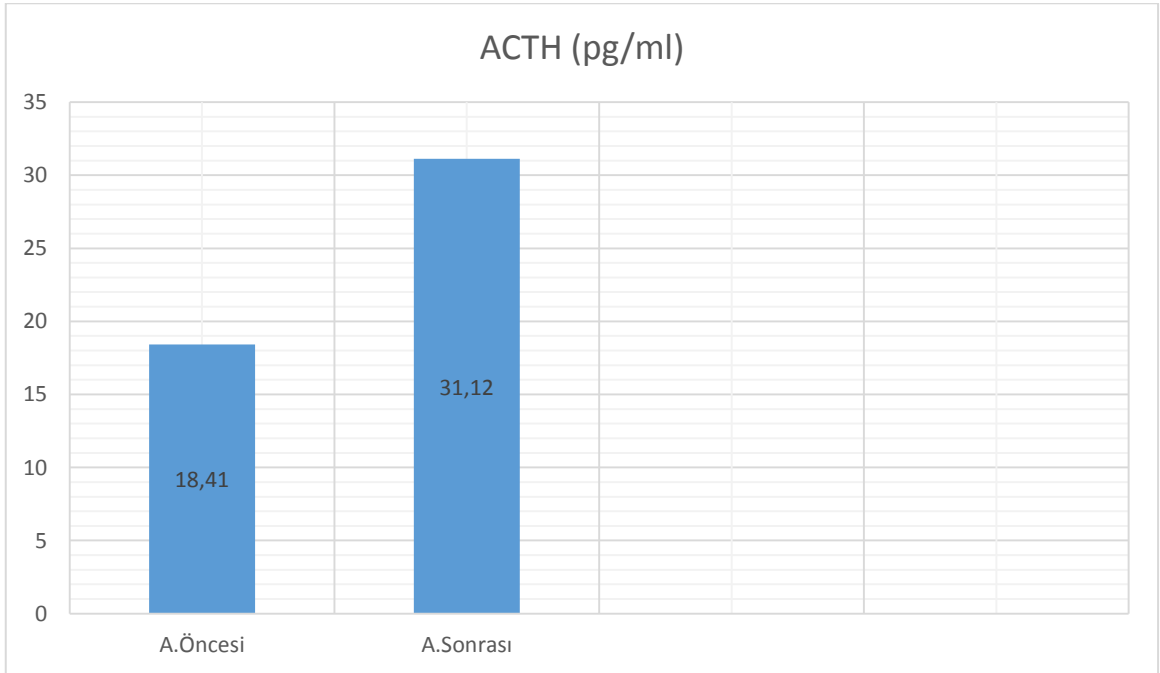
Şekil 4.2. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri

Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 4.4.).



Şekil 4.3. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri

Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 4.4.).



Şekil 4.4. Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri

Boksörlerin antrenman öncesi ve sonrası Kortizol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.4).

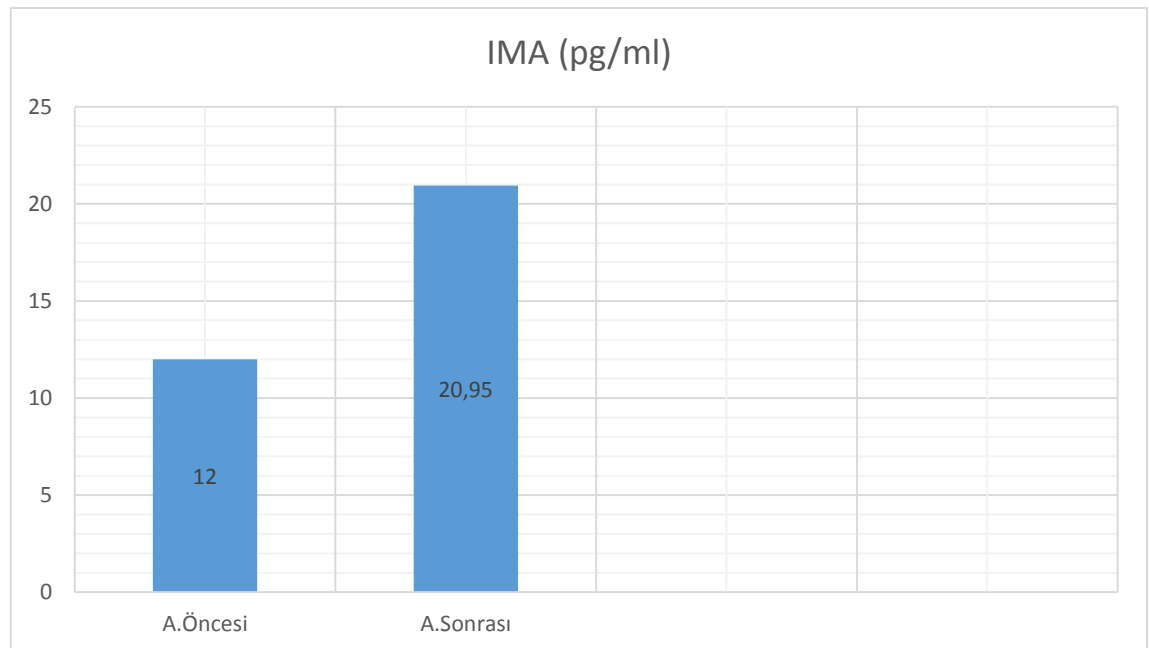
Çalışmada yer alan kickboks sporcularının IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kickboks sporcularının Antrenman Öncesi ve Antrenman Sonrası IMA, BNP, Copeptin, ACTH ve Kortizol Değerleri

Parametreler	Antrenman Öncesi (n=23)	Antrenman Sonrası	p
IMA(pg/ml)	12.00 ± 6.47	20.95 ± 8.23	0.000*
BNP(pg/ml)	6.52 ± 1.63	8.34 ± 1.86	0.000*
Copeptin(pg/ml)	3.81 ± 1.27	50.40 ± 33.74	0.000*
ACTH(pg/ml)	17.66 ± 7.97	52.58 ± 38.51	0.000*
Kortizol (pg/ml)	9.31 ± 3.88	9.32 ± 4.05	0.992

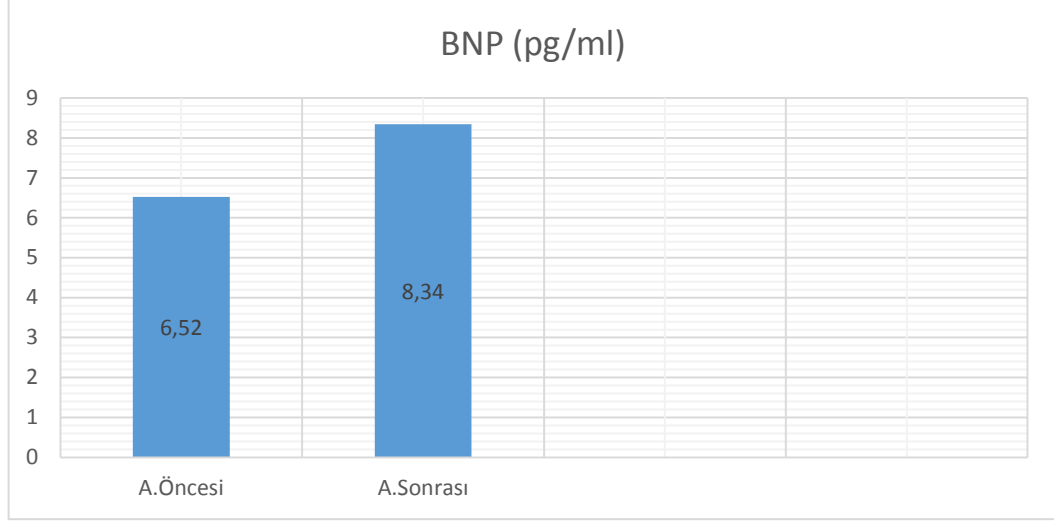
*: istatistiksel anlamlı p değeri

Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 4.5).



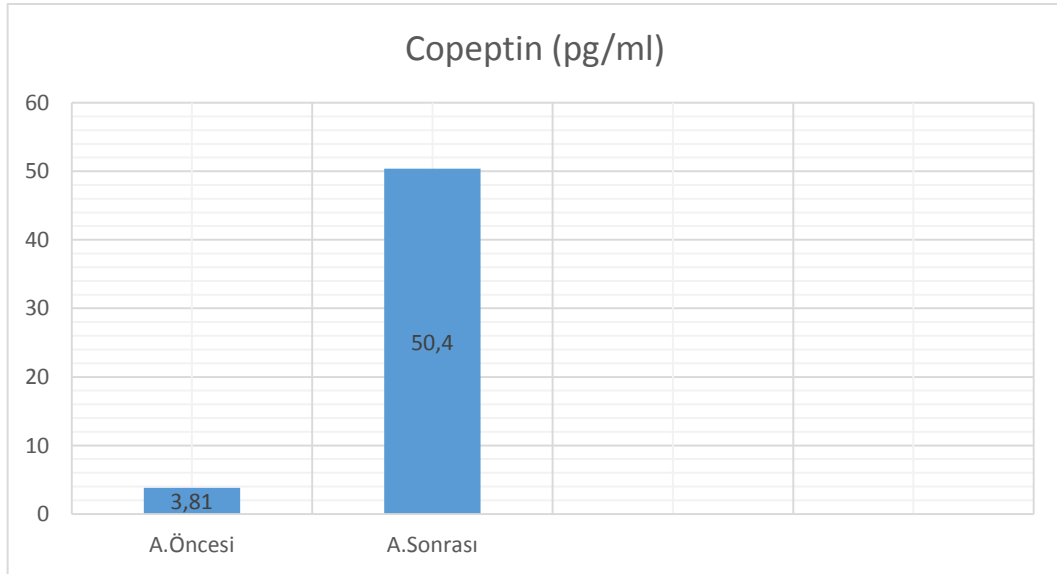
Şekil 4.5. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri

Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 4.4).



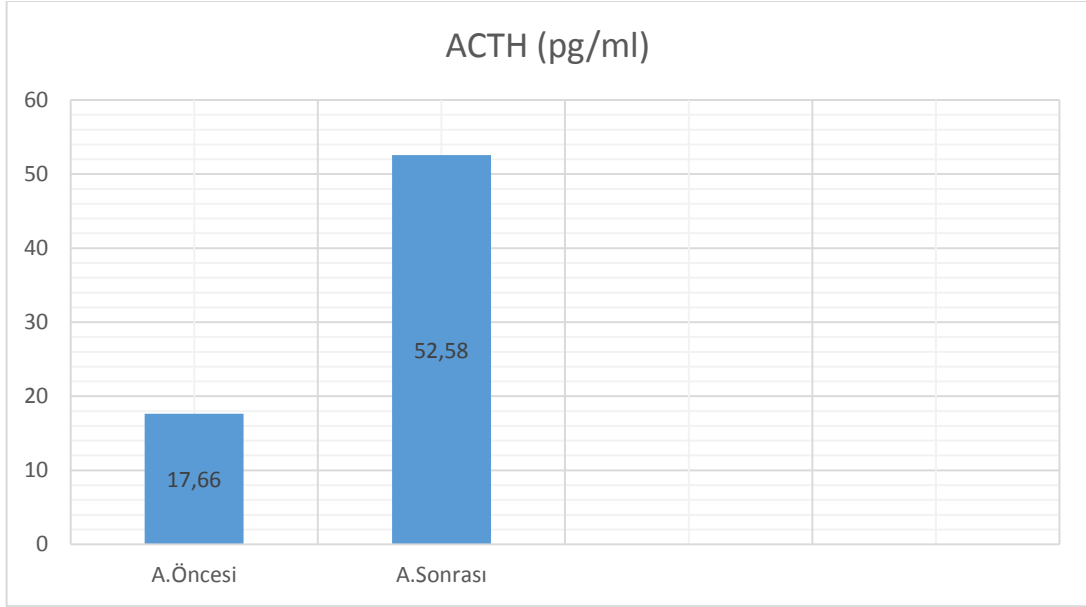
Şekil 4.6. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri

Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 4.4.).



Şekil 4.7. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri

Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrasında anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo 4.4).



Şekil 4.8. Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası ACTH değerleri

Kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası Kortizol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo 4.5).

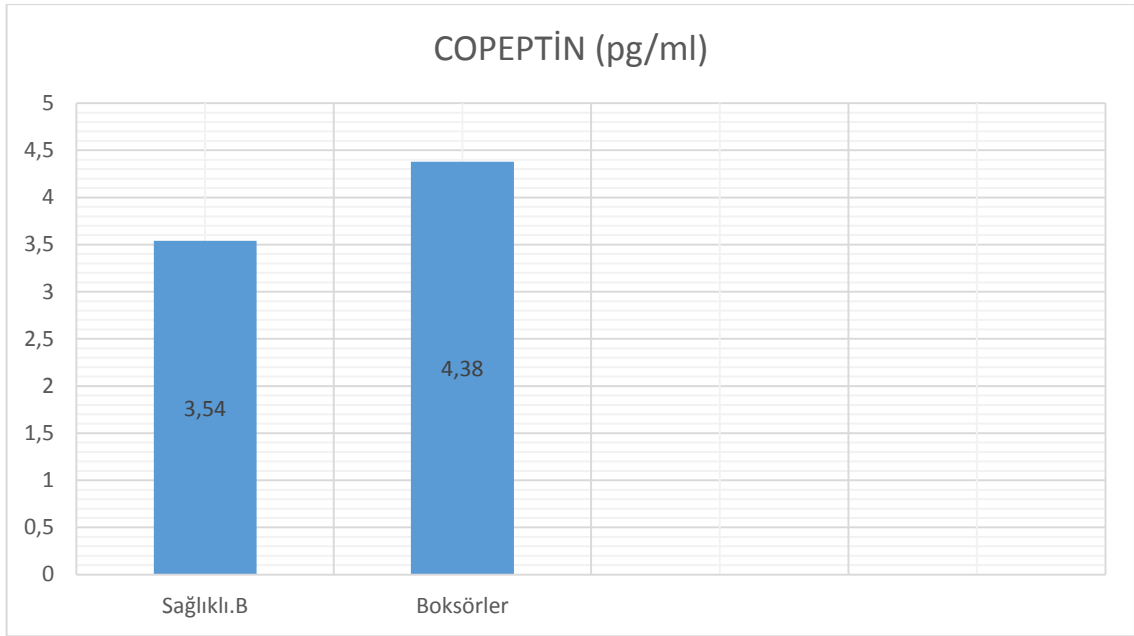
Çalışmada yer alan sağlıklı bireylerin ve sporcuların antrenman öncesi IMA, BNP, Copeptin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sağlıklı Katılımcıların Değerleri ile Sporcuların Antrenman Öncesi IMA, BNP, Copeptin Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Sağlıklı Katılımcılar (n=23)	Sporcular (n=23)	p
IMA(pg/ml)	11.87 ± 8.33	13.95 ± 10.06 (Boks)	0.287
BNP(pg/ml)	4.84 ± 0.72	6.52 ± 1.63 (Kboks)	0.00*
Copeptin(pg/ml)	3.54 ± 0.71	4.38 ± 1.04 (Boks)	0.00*

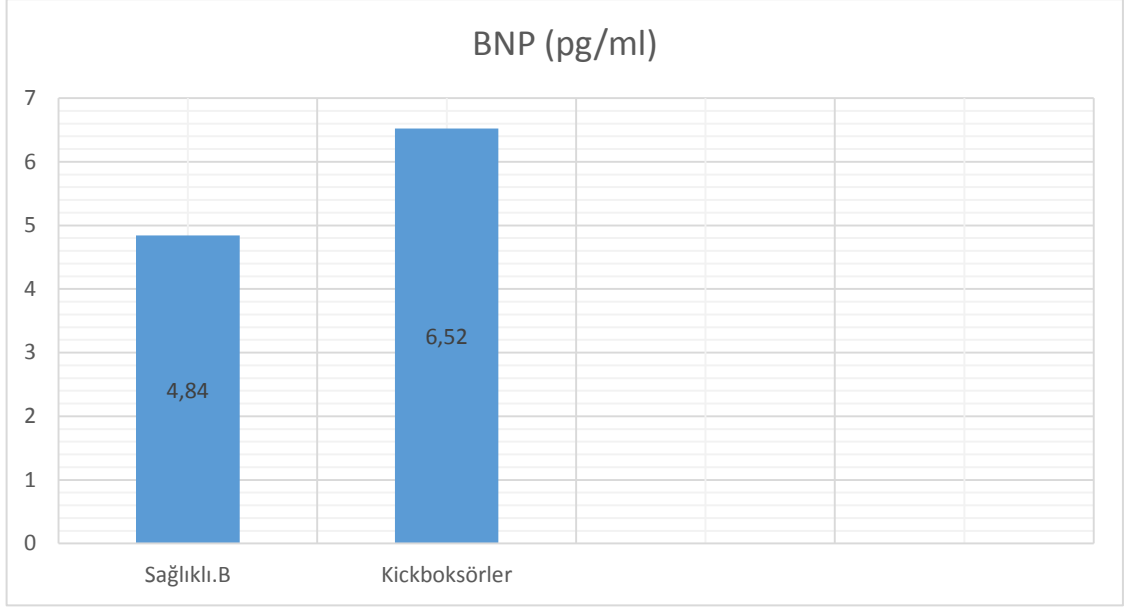
Çalışmamızda yer alan sağlıklı bireylerin değerleri boksörlerin ve kickboks sporcularının antrenman öncesi değerleriyle karşılaştırılmıştır. Boksörlerin IMA ve BNP değerleri sağlıklı bireylerin değerlerinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kickboks sporcularının IMA ve Copeptin değerleri sağlıklı bireylerin değerlerinden yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Boksörlerin antrenman öncesi copeptin değerleri ile sağlıklı bireylerin copeptin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$).



Şekil 4.9. Boksörlerin ve sağlıklı bireylerin Copeptin değerlerinin karşılaştırılması.

Kickboks sporcularının antrenman öncesi BNP değerleri ile sağlıklı bireylerin BNP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$).



Şekil 4.10. Kickboks sporcularının ve sağlıklı bireylerin BNP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan boksörlerin antrenman öncesi ve antrenman sonrası IMA, BNP ve Copeptin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.($p>0.05$)

Çalışmamızda yer alan kickboks sporcularının antrenman öncesi ve sonrası IMA, BNP, Copeptin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır ($p<0.05$, $r=0.354$)

5. TARTIŞMA

Kick boks, boks ve diğer dövüş sporlarına olan ilgi, kişisel korunma ve vücudun formda tutulması gibi yararları nedeniyle giderek artmaktadır.^{1,2,21} Ancak bu tür sporları yaparken değişik şekillerde yaralanma ve hatta ölümler meydana gelebilmektedir. Travmatik beyin hasarı, normal beynin fonksiyonlarının bozulmasına yol açan sarsıntı, çarpma ya da penetran kafa yaralanması olarak tanımlanabilir.^{3,21} Profesyonel boks ile uğraşanlar, baş bölgesi rakibin ana hedefi olduğu için akut ve uzun dönem nörolojik yaralanma riski altındadır. Akut nörolojik yaralanmalar, hafif konküzyondan, beyin kanaması, diffüzaksonal yaralanma ve ölüme kadar geniş bir spektrum gösterir.^{4,21} Spor müsabakalarında gerçekleşen akut ve kronik kafa travması bulgularının büyük bir bölümünü boks ve kickboks spor müsabakaları teşkil eder. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada IMA, BNP ve Copeptin değerlerinin serebral iskemiye, çoklu yaralanma vakalarını, akut ve kronik kafa travmasını belirlemede ve takibinde önemli biyokimyasal belirteçler oldukları belirtilmiştir. Biz de bu çalışmada boksörlerde ve kickboksörlerde müsabakanın olası akut travmatik beyin hasarı ve kronik travmatik beyin hasarı oluşturma riskini laboratuvar açısından IMA, BNP ve Copeptin değerlerine etkisini araőtırdık.

Çalışmamızda boksörlerin ve kickboksörlerin antrenman öncesi ve sonrası VA, VKİ değerlerinde anlamlı bir azalma, IMA, BNP ve Copeptin değerlerinde ise anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Egzersiz ve antrenman sonrası vücut da sıvı kaybına bağlı kilo kaybı olmaktadır. Bu yüzden antrenman öncesi ve sonrası sporcuların VA ve VKİ de anlamlı bir düşüş gözlenmektedir. Ama bu azalmanın çalışmadaki ana parametrelere katkısının olmadığı düşünölmektedir.

Çalışmamızda boksörlerin ve kickboksörlerin antrenman öncesi ve sonrası IMA değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrası değerlerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edildi.

İskemi, reperfüzyon, asidoz ve hipoksi sürecinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin serum albümininin N-terminal ucunda kobalt, bakır ve nikel gibi transizyon metallerini bağlama kapasitesini azaltan yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Ortaya çıkan bu yeni albumin 'iskemik modifiye albumin' olarak adlandırılır.⁵⁹ Fizyolojik olarak kanda bol miktarlarda yer alan bakır ve demir, dolaşımda albümin, transferrin ve serüloplazmin gibi taşıyıcılara bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Herhangi bir nedenle başlayan iskemiden kısa bir süre sonra bakır ve demir iyonları bağlandıkları proteinlerden ya da intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonları artar.^{65,66} İskemi modifiye albumin doku iskemisinin spesifik olmayan biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir.⁶⁰

Literatürde miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda insan serum albümininin N-terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğu tespit edilmiştir. İskemi modifiye albüminin iskemi geçirmiş kişilerde yüksek oranda tespit edildiği belirtilmiştir.⁶⁰⁻⁶⁴

Bar ve ark.⁶⁴ yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyondan 6 saat sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir.

İskemi modifiye albümin düzeylerinin ölçümünün erken miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir.⁶³ Sinha ve arkadaşları⁶⁷ çalışmalarında akut iskemik göğüs ağrısında EKG ve kardiyak troponin T ile karşılaştırdıklarında İMA'nın belirgin olarak daha duyarlı bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir.

Türedi ve ark.⁶⁸ spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü bireyde İMA düzeylerine bakmışlar ve hasta grubunda belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçla İMA'nın pulmoner emboli tanısını dışlamada alternatif bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Ükinç ve ark.³⁸ makrovasküler bozukluk ve akut iskeminin olmadığı 50 Tip 2 diabetli hasta ve 30 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında, İMA seviyelerinin hiperglisemi, kan basıncı, lipid düzeyleri, CRP ve mikroalbuminüri ile ilişkisini araştırmışlardır. İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, plazma İMA düzeyleri ile CRP ve mikroalbuminüri arasında korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yükselmiş İMA düzeylerinin tip 2 diabet hastalarında altta yatan subklinik vasküler hastalığın göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir.

İskemi modifiye albümin sadece kardiyak iskemi için değil oksidatif stres için de önemli bir belirteç olarak literatürde yerini almaktadır.³⁹ Stroke³⁷, son dönem böbrek hastalığı⁶⁹, karaciğer sirozu⁶⁹, akut infeksiyonlar ve bazı neoplaziler gibi SOR (serbest oksijen radikalleri) üretiminin arttığı durumlarda İMA serum düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir.^{37,63,69}

Gündüz ve ark.⁷⁰ iskemik inme, subaraknoid kanama (SAK), intrakranyal kanama geçiren ve ilk 24 saatte acile başvuran 106 hasta (43: iskemik inme, 11: intrakranyal hemoraji, 52: subaraknoid kanama ve 43 sağlıklı bireyden oluşan kontrol

grubunu değerlendirmişlerdir. İskemik inme ve intrakranyal kanamalarda IMA düzeylerini SAK geçirenlere göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Yine acil servislerde IMA düzeyindeki yüksekliğin ayırıcı tanıda bir akut faz reaktanı olarak kullanılabilceği çalışmalarda bildirilmektedir.^{5,70}

Abbound ve ark.⁷¹ ise, ilk 3 saatte acil servise başvuran iskemik inme, intrakranyal kanama ve transient iskemik atak (TIA) geçiren 118 hastayla (84: infarkt, 18; kanama; 16: TIA) yaptıkları çalışmada başvuru sırasında, 6, 12 ve 24. saatlerde IMA düzeylerine bakmışlar ve iskemik infarkt geçiren hastalarda 24 saat boyunca IMA seviyeleri yükselirken, intrakranyal kanama geçirenlerde IMA düzeyinin yükselmediğini görmüşlerdir. Abbound ve ark. IMA 'nın gelecekte akut inme için erken dönemde bakılabilen bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilceğini ileri sürmüşlerdir.

Talwalkar ve ark.⁵⁹ göğüs ağrısı olan, inme geçiren ve hem göğüs ağrısı olup hemde inme geçiren 89 hastayla yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı ile başvuranlarda troponin T ile IMA arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, inme geçiren hastaların bir kısmında IMA'nın da yükseldiğini rapor etmişler ve IMA'nın sadece kardiyak iskemilere spesifik olmadığını akut iskemik durumlarda yükselen bir biyokimyasal belirteç olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Consuegra ve ark.⁷² akut göğüs ağrısı olanlarda semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saatte başvuran 207 hastanın başvurusu sırasında bakılan IMA düzeyi 93 µ/ml üzerinde olanların (cut off: 85 u/ml) bir aylık ve bir yıllık takiplerinde mortalite oranlarını yüksek bulurlarken, IMA düzeyleri 93 u/ml altında olanların mortalite oranlarını düşük bulmuşlardır.^{5,72}

Hücrelerin iskemiye hassasiyeti bir organdan diğerine değiştiği için özellikle beyin ve kalp gibi organlar için optimal IMA seviyesini belirlemek de eleştiriye açıktır.

Diğer bir husus da IMA'nın iskemilerde olayın kaçınıcı saatinde yükseldiğidir. Kardiyak iskemili hastalarda IMA'nın temel seviyeye 6-12 saatte döndüğünü yazan çalışmalar varsa da, serebral iskemide penumbradaki kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı olarak inmenin ilk 24 saatinde IMA değerlerinin yüksek olarak ölçülebileceğini öne süren çalışmalar da vardır.^{5,6}

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi İskemi modifiye albumin; miyokardiyal iskemi,^{62,67} kas iskemileri,⁶⁷ pulmoner embolizm,⁶⁸ mezenterik iskemi ve serebral iskemi⁵ için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak bildirilmektedir.³⁶ İskemik olaylar için biyokimyasal bir belirteç olarak kabul edilen IMA serum düzeylerinin, çalışmamız sonucunda antrenman sonrasında anlamlı olarak artması, sporcuların kafalarına aldıkları darbelerle her maç esnasında kafa travması riskiyle karşı karşıya kaldıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda boksörlerin ve kickboksörlerin antrenman öncesi ve sonrası BNP değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrası değerlerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4) (Şekil 4.2 ve Şekil 4.5).

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır ve bu sınıfın bir üyesi olan BNP seviyeleri nörohümorale aktivasyona bağlı olarak kalp hastalıklarında artar.⁷³ Plazma BNP düzeyi günümüzde özellikle konjestif kalp yetmezliği hastalarında tanısall ve prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. BNP özellikle ventriküllerden salgılanmakta ve akut pulmoner tromboembolizme bağlı gelişen sağ ventriküler disfonksiyonda düzeyi artmaktadır. Artmış düzeyi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^{73,74}

Kline ve ark.⁷⁵ 8 belirtecin birlikte değerlendirildiği 152 hastadan oluşan 6 aylık takip çalışmasında, BNP düzeyi <100 pg/ml olanlarda mortalite oranının %3, >100 pg/ml olanlarda ise %23 oranında olduğunu bildirmişlerdir.

Klok ve ark.⁷⁶ yayınladıkları 13 çalışmadan oluşan meta-analiz ve sistematik değerlendirmede hangi hastalar hastaların %51'inde BNP'nin arttığını, artmış BNP'nin sağ ventrikül disfonksiyonu (p=0.001) ve 30 günlük mortalite (OR: 7.6) ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

BNP'nin biyolojik etkileri gereği yüksek plazma konsantrasyonları, sadece kronik kalp hastalığı veya AMI geçiren hastalarda değil, aynı zamanda esansiyel hipertansiyonlu ve Atrial Fibrilasyon gibi aritmili hastalarda da tespit edilmiştir.^{77,78}

Estrada ve ark.⁷⁹ ile Eguchi ve ark.'nın⁸⁰ yaptıkları çalışmalarda, strokun akut fazında plazma BNP seviyeleri yükseldiğini ve plazma BNP seviyeleri ile kan basıncı seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada.^{81,82} ise SAK'lı hastalarda, hipertansiyon hikayesi olan hastalarda plazma BNP düzeyini hipertansiyon hikayesi olmayan hastalara göre daha yüksek tespit etmişlerdir.

Makikallio ve ark.⁸³ yaptıkları çalışmalarında, strokun akut fazında yüksek BNP seviyelerinin, mortalite ile ilişkili olduğunu ve strok sonrası mortaliteyi diğer risk faktörlerinden daha iyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Plazma natriüretik peptid konsantrasyonları, takiplerinde hayatlarını kaybeden strok hastaları arasında yaşayanlara nazaran önemli derecede yüksek olduğunu, yüksek natriüretik peptid seviyesine sahip hastaların da 4 kat daha fazla ölüm riskiyle karşı karşıya kaldıklarını rapor etmektedirler. Fakat natriüretik peptid seviyesi ile GKS arasında anlamlı bir korelasyon belirtmemektedirler. Yapılan çalışmada natriüretik peptid ölçümlerinin strok hastalarında risk sınıflamasında kullanılabileceği araştırılmış ve sonuçta artmış natriüretik peptid seviyelerinin stroktan sonraki artmış ölüm riskini belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Chiurchiu ve ark.⁸⁴ BNP'nin reaktif oksijen türevleri veya lökotrien B4 gibi majör inflamatuvar moleküllerin üretimini, TNF- α gibi sitokinlerin profilini ve hücre

motilitesini düzenlediğini söylemektedirler. Yüksek BNP seviyelerinin görüldüğü inflamatuvar durumlarda makrofajlardan mediatörlerin salınımının BNP tarafından düzenlendiğini öne sürmektedirler.

Wei ve ark.⁸⁵ 67 hipertiroid hastasının BNP düzeylerini ve sol ventrikül fonksiyonlarını sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama BNP düzeylerini sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulmuşlar ve sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda BNP düzeylerini daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Yine başka bir çalışmada⁸⁷ da hipertroidli hastalarda BNP düzeylerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

BNP düzeyleri ile obezite ilişkisini araştırıldığı bir çalışmada vücut kitle indeksinin (VKİ) BNP'yi etkilediği bildirilmiştir.⁸⁶ Bu çalışmada Wang ve ark. Framingham Heart Study kohortu içinden BNP ölçümü yapılmış olan 3389 hastada, VKİ ile plazma BNP ölçümlerini karşılaştırmışlar ve VKİ ve plazma BNP düzeyleri arasında ters ilişki saptamışlardır. Yine bu çalışmada normal VKİ olan vakalara göre obez erkeklerin plazma BNP düzeyleri %40, obez kadınların plazma BNP düzeyleri ise %38 daha düşük bulunmuş. Lojistik regresyon analizi ile VKİ ve hipertansiyon faktörlerine göre ayarlama yapıldığında diyabetin istatistiksel olarak anlamlı düşük plazma BNP seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmış. Natriüretik peptid klirens reseptörlerinin (NPR-C) adipoz dokuda bol miktarda bulunması nedeniyle adipositlerin natriüretik peptidlerin dolaşımından uzaklaştırılmasında rol oynadıkları çalışmalarda belirtilmektedir⁸⁶

Wu ve ark.⁸⁸ yaptıkları çalışmada BNP değerlerinin TBH'ndan 24 saat sonra en yüksek seviyesine ulaştığını ve TBH'dan 5 gün sonra bu değerlerin düşmeye başladığını belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca Hiponartemi ile TBH arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve TBH geçirmiş Hiponartemisi olan hastaların BNP seviyelerinin TBH geçirmiş Normoartemisi olan hastaların BNP seviyelerinden yüksek olduğu

belirtilmiştir. Costa ve ark.⁸⁹ ise TBH geçirmeyen ama Hiponartemisi rahatsızlığı olan hastaların BNP, aldosteron ve vazopressin değerlerini sağlıklı kişilerin değerleriyle karşılaştırmış ve anlamlı bir fark bulamamıştır. Powner ve ark.⁹⁰ da yaptıkları benzer bir çalışmada TBH'da ilk 24 saat içinde oldukça yüksek ölçülen BNP değerlerinin Hiponatremi ile gelişen yüksek değerlerdeki ürik sodyum yükselmesinin doku zararlarıyla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Stewart ve ark.⁹¹ önceden TBH geçirmiş 28 kişinin BNP değerlerini önceden TBH geçirmemiş 32 kişinin BNP değerleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, TBH geçirmiş kişilerin BNP değerlerinin TBH geçirmemiş bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Araştırma yapılan bu 50 kişinin hiçbir sağlık sıkıntısı bulunmamakla birlikte, TBH geçirmiş kişilerin hastalık özgeçmişinde hiçbir kardiyovasküler rahatsızlık bulunmuyordu. Bizim çalışmamızda da kick boksörlerin antrenman öncesi BNP değerleri sağlıklı bireylerin BNP değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki ve bu çalışmadaki verilere dayanarak yüksek BNP değerlerinin akut ve kronik TBH ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Kirchhoff ve ark.⁹² TBH geçiren hastalarda ikicili beyin hasarının (subarknoid kanama) gelişmesinde ANP ve BNP'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, TBH geçirmiş hastaların serum BNP değerleri ilk 12, 24, 48 ve 72 saatde ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerin değerleriyle karşılaştırmışlar, hastaların BNP değerlerinin sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek bulduklarını belirtmişler.

Sviri ve ark.⁹³ yaptıkları çalışmada 30 kafa travması geçirmiş hastanın plazma BNP seviyelerinin TBH'dan sonra ilk 7-8 günde yüksek olarak ölçüldüğünü ve bu hastalardan daha sonra subarknoid kanama geçirenlerde subarknoid kanama geçirmeyenlere oranla BNP değerlerinin yüksek olduğunu bildirmişler. BNP değerlerindeki yükselmenin pozitif kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Çevik Y. ve arkadaşlarının⁸ yaptıkları bir çalışmada, BNP'yi arttırdığı bilinen diğer nedenler olmaksızın, 10 pg/mL üzerindeki BNP değerlerinin kafa travmalı hastalarda kafa içi patolojileri belirlemede etkili ve spesifik bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da serum BNP değerlerinin antrenman sonrasında, sporcuların kafalarına indirilen darbelere bağlı olarak yükselmiş olduğunu ve yine bu tür mücadele sporlarının kafa travması oluşturma riskinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda boksörlerin ve kickboksörlerin antrenman öncesi ve sonrası Copeptin değerleri karşılaştırıldığında antrenman sonrası değerlerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.) (Şekil 4.3. ve Şekil 4.6.).

Copeptin ilk kez 1972 yılında tanımlanmış 39 aminoasitlik bir peptiddir. AVP, copeptin ve nörofizin-II preproavopressin olarak isimlendirilen 169 aminoasitlik bir öncü peptit olarak sentezlenir. Arginin vazopressin ile eşit miktarda üretilen ve aynı yoldan dolaşıma verilen Copeptin AVP'ye kıyasla oda ısısında çok daha uzun süre bozulmadan muhafaza edilebilir, trombositlere bağlanma oranı çok daha düşüktür ve ölçümü kolaydır.^{54,94-96} Septik ve hemorajik şok, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH ve inme gibi durumlarda plazmada copeptin seviyeleri artmakta ve bu artış aynı zamanda AVP artışını da göstermektedir. Bu hastalıklarda copeptin ölçümünün kullanılması, tanısal ve prognostik açılarından önemli olduğu bildirilmektedir.⁹⁷⁻⁹⁹

Yapılan çalışmalarda tanısı AMI olan hastalarda, copeptin seviyelerinin AMI olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Copeptinin kardiyak troponin T ile kombine kullanımı ile AUC'de (Area under the curve) 0.94 varan artış olmakta ve AMI'yı dışlamada negatif prediktif değeri %99.5'in üzerine çıkmaktadır. Copeptin bir yıllık mortaliteyi belirlemede güçlü ve bağımsız bir değişken olarak bulunmuştur. Düşük copeptin seviyeleri ile beraber kardiyak troponin T'nin

düşük seviyelerinin her ikisinin de artmış olduğu hastalar ile karşılaştırıldığında prognozun çok daha iyi olduğu ve mortalitenin 360 günlük süreçte %23.1-33.8 seviyelerinden %2.8-3.6 civarına düştüğü görülmüştür.^{99,100}

Katan ve ark.⁹ tarafından akut iskemik inme hastalarında copeptinin prognostik değerini araştırmaya yönelik yapılmış prognostik çalışmada 362 hasta değerlendirilmiştir. Ölen hastalarda sağ kalanlara göre copeptin seviyelerinin 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada iskemik inmeli hastalarda copeptinin mortalite için güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.

Neuhold ve ark.¹⁰⁰ tarafından 268 kalp yetmezlikli hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalar ortalama 15.8 ay boyunca takip edilmiş, bu periyotta hastaların 83'ü hayatını kaybetmiş. Hastaların tümünde copeptin değerlerinin serum beyin natriüretik peptid değerlerine kıyasla prognozu belirlemede çok daha değerli olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir.^{101,102}

Yapılan bir çalışmada majör vasküler cerrahi geçiren hastalarda operasyon öncesi copeptin değerlerinin operasyon sonrası sonuçlar için bilgi verici olup olmayacağı incelenmiştir. Çalışmaya majör cerrahi geçiren 198 hasta dahil edilmiş, hastaların copeptin değerlerine operasyon öncesi ve operasyon sonrası olmak üzere 2 kez bakılmış. Operasyon sonrası copeptin değerlerinin operasyon öncesi değerlere kıyasla daha da arttığı tespit edilmiş. Operasyon sonrası hayatını kaybeden 40 hastanın copeptin değerlerinin operasyon öncesi diğer hastalara kıyasla çok daha yüksek olduğu bu durumda majör cerrahi sonrası sağkalımın belirlenmesinde anlamlı olduğu belirtilmiştir.¹⁰¹⁻¹⁰³

Morgenthaler ve ark.¹⁰² babun cinsi maymunlarda yaptıkları çalışmada hemorajik şok oluşturduktan sonra ölçtükleri copeptin değerinin normal değerlerden 30 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kritik hastaları da incelemişler ve

copeptin seviyesinin hastalığın şiddetine göre (SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok) dereceli olarak arttığını tespit etmişlerdir.

Müller ve ark.¹⁰³ copeptin seviyesini alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca toplum kökenli pnömoni olan hastalarda copeptin seviyesini akut bronşit ve KOAH alevlenmesi olan hastalara göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesinin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı yükseldiğini tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesini ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının akibetini ve toplum kökenli pnömonilerin şiddetini tahmin etmede yaygın kullanılan klinik değerlendirme ve laboratuvar parametrelerinden daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir.

Yine yapılan bir çalışmada, acil servise başvuran yaralanma vakalarında copeptin seviyesinin yaralanma şiddeti ile doğru orantılı olduğu, özellikle kafa travmalı yaralanma vakalarında copeptin seviyesinin oldukça yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca acil servise getirilen sonradan ölen yaralıların copeptin seviyesinin, tedavi ile iyileşen hastalara oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁴

ACTH ve Kortizol stres faktörü olarak egzersiz başlangıcından sonra ilk yarım saatle bir saat arasında anlamlı bir şekilde yükselmektedir.¹⁰⁵ Çalışmamızda boksörler ve kick boksörler ise ısınma ve müsabaka toplamında yarım saat antrenmana tabi tutuldular. Bu süre ACTH ve kortizolün litaretürde belirtildiği gibi anlamlı yükselmesi için gereken süreyi içermemektedir. Çalışma sonucumuzda da antrenman sonrası Kortizol değerlerinde antrenman öncesine göre anlamlı bir fark tespit etmedik. ACTH değerleri ise antrenman sonrasında antrenman öncesine göre referans aralıkları dâhilinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler dayanarak copeptin değerindeki bu anlamlı artışın stres faktöründen ziyade bu tür

müسابakalarda kafa içi yaralanmalara sebebiyet verecek darbelerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Copeptin seviyeleri ile şiddetli-kritik hastalıklar ve sonuçları arasında pozitif bir ilişki olduğu ve akut hastalıklarda prognostik bir faktör olarak kullanılabilceği çalışmalarda önerilmektedir.^{9,102} Plazma ve serum copeptin seviyelerinin, travmatik beyin hasarı, intraserebral kanama ve iskemik inme hastalarda yüksek olarak belirlendiği, yine bu hasta gruplarında, yüksek copeptin seviyelerinin kötü prognoz için son derece belirleyici olduğu bildirilmektedir.^{9,10} Bizde çalışmamızda sporcularda stres ve copeptin seviyelerini yükselten diğer klinik durumlar olmadan serum copeptin seviyelerinin alınan kafa darbelerine bağlı olarak yükseldiğini bulduk. Bu tür mücadele sporlarında çoklu yaralanma vakalarının oldukça sık görüldüğünü ve copeptin seviyelerinin takibi ile çoklu yaralanma vakalarında yaralanmanın şiddetini, seyrini ve akıbetini göstermede kullanılabilceğini önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada yer alan boksörler ve kickboksörlerin antrenman sonrasındaki IMA, BNP, Copeptin ve ACTH düzeylerinin antrenman öncesi düzeyleriyle karşılaştırıldığında, anlamlı bir artış olduğu, VA, VKİ düzeylerinde ise anlamlı bir azalma olduğu belirlendi. Kortizol değerlerinde ise anlamlı bir fark belirlenmedi.

Çalışma sonucumuz göstermiştir ki, bu tür spor müsabakalarında kafa bölgesine alınan darbeler ve fiziksel yaralanmalar IMA, BNP ve Copeptin serum seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Antrenman sonrasında Kortizol değerlerinde anlamlı bir fark olmaması, ACTH değerlerinin de referans aralığı dahilinde deyişmesi, yüksek oranda artmış Copeptin değerlerinin stres faktöründen ziyade, alınan darbelere bağlı olarak arttığını söyleyebiliriz.

Önceden de yapılan araştırmalara dayanarak IMA, BNP ve Copeptin değerlerinin yaralanma şiddeti ile (özellikle kafa travmalı bireylerde) doğru orantılı olarak yükseldiğini söyleyebiliriz. Hem akut hem de kronik kafa travması geçiren boksör ve kickboksörlerde bu değerler diğer spor müsabakalarıyla uğraşan sporculara ve sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmaktadır.

Boks ve Kickboks gibi ana hedefin kafa bölgesine indirilen yumruk ve tekme darbelerinin olduğu, yaralanma düzeyinin çok yüksek olduğu spor müsabakalarıyla uğraşan sporcuların düzenli olarak kontrolden geçmesi ve çalışmamızda da yer alan biyomarkerlerin düzeyinin sporcularda takibini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Zazryn TR, Finch CF, McCrory P. A 16 year study of injuries to professional kickboxers in the state of Victoria. Australia. *British Journal of Sports Medicine*, 2003, 37:448-451.
2. Birrer RB. Trauma epidemiology in the martial arts. The results of an eighteen-year international survey. *The American Journal of Sports Medicine*, 1996, 24:72-79.
3. Önal MB, Narin F, Berker M, Palaoğlu ÖS. Sports related brain injury. *Turkiye klinikleri journal of medical sciences*, 2013, 33:37-41.
4. Ryan AJ. In tracraniel in juries resulting from boxing. *Clinics in Sports Medicine*, 1998, 17(1): 155-168.
5. Özçelik E, Orta serebral arter dal infarktlarında iskemik modifiye albümin düzeyi ve prognozla ilişkisi, T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Nöroloji Kliniği Nöroloji. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009.
6. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Fred S, Deniz A. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Advanches in Clinical Chemsitry*, 2005, 39:1-10
7. Marx G, Chevinon M. Site specific modification of albumin by free radicals. *The Journal Biochemistry*, 1985, 236: 397-400.
8. Y Çevik, Durukan P, Erol FS, Yıldız M, İlhan N, Serhatlıoğlu S. Diagnostic Value of Bedside Brain Natriuretic Peptide Measurement in Patients with Head Trauma. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 2010, 9:22-24
9. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, Müller K, Meckel S, Gass A, Kappos L, Steck AJ, Engelter ST, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals Neurology*, 2009, 66:799-808.

10. Cavus UY, Yildirim S, Gurer B, Dibek K, Yılmaz D, Ozturk G, Buyukcam F, Sonmez E. The prognostic value of plasma copeptin levels in patients with isolated traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2013, 39:641-647
11. Savaş S, Uğraş A. Sekiz haftalık sezon öncesi antrenman programının üniversiteli erkek boks, taekwondo ve karate sporcularının fiziksel ve fizyolojik özellikleri üzerine olan etkileri. *Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, Ankara*, 2004, 24 : 257-274.
12. Pala R, Boks milli takımının avrupa şampiyonasına hazırlık kampları süresince bazı fiziksel ve oksidatif stres parametrelerinin incelenmesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2011.
13. Çakmak M. *Amatör Boks II*. Cömertler Matbaacılık A.Ş. İstanbul, 2007: 8-19-348-403.
14. Yurtsever F. *Boks Teknik-Taktik Eğitiminin Esasları*. GSGM Boks Federasyonu Yayınları, Ankara, 1999: 21-22.
15. Öztürk Y, Türk boks antrenörü profilinin sportif başarıyla ilişkisi. Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyoloji bölümü. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya: Sakarya Üniversitesi, 2006.
16. <http://www.articlesbase.com/sports-and-fitness-articles/the-history-of-kickboxing-179982.html>, Erişim Tarihi:17.03.2009.
17. Aykın AG, Kick Boks Federasyonunun İdari ve Mali Yapısının İncelenmesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2010.
18. <http://www.columbia.edu/cu/kickboxing/history.html>, Erişim Tarihi: 18.04.2009.

19. *Amatör Kick Boks Müsabaka Talimatı (AMT) m.18*, Ankara, 2004: 15-16
20. Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H, Unluhizarcı K, Selcuklu A, Casanueva FF. Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004, 27:28-32.
21. Tuna İS, Kronik Kafa Travmalı Boksörlerde Beyin Parankim Değişikliklerinin Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Kadir Has Üniversitesi, 2010.
22. Vagnozzi R, Signoretti S, Tavazzi B, Roberto MD. Hypothesis of the postconcussive vulnerable brain: experimental evidence of its metabolic occurrence. *Neurosurgery*, 2005, 57:164-171.
23. Jordan BD, Bennet A, Gandy S, Alan R, Ravdin RD, Norman R. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Seminars in Neurology Journal*, 2000, 20:179-185.
24. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D, Boxing and the brain. *British Journal of Sports Medicine*, 1989, 298:105-109.
25. Consensus conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons With Traumatic Brain Injury JAMA*, 1999, 282:974-983.
26. Rabadi MH, Jordan BD. The cumulative effect of repetitive concussion in sports. *Clinical Journal of Sports Medicine*, 2001, 11:194-198.
27. Ohhashi G, Tani S, Murakami S, Kamio M, Abe T, Ohtuki J. Problems in health management of professional boxers in Japan. *British Journal of Sports Medicine*, 2002, 36:346-353
28. Ingebrigtsen T, Mortensen K, Romner B. The epidemiology of hospital-referred head injury in northern Norway. *Neuroepidemiology*, 1998, 17:139-146.

29. Kelestimur F. Chronic trauma in sports as a cause of hypopituitarism. *Pituitary*, 2005, 8:259-262.
30. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *European Journal of Endocrinology*, 2005, 152:679-691.
31. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I, et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med* 2008;148:827- 831.
32. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K: Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Engineering Design and Selection- Oxford Journals*, 1999, 12 : 439-460
33. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T. Blood Proteins. *Journal of Biotechnology*, 1993, 227: 293-98.
34. Carter DC, Ho JX: Structure of serum albumin. *Advances in Protein Chemistry*, 1994, 45: 153-203
35. Horowitz G. Establishment and use of Reference Values. In: Carl A. Burtis , Edward R. Ashwood , David E. Bruns (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5nd ed. New York, Elsevier Science 2014:327-330.
36. Marx G, Chevinon M. Site specific modification of albumin by free radicals. *Journal of Biochemistry*, 1985, 236: 397-400.
37. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, voudris V. Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic Journal Cardiology*, 2008, 49: 260-266.
38. Ükinç K, Eminağaoğlu S, Ersöz HO, Karahan C, Hacıhasanoğlu AB, Koçak M. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic

- patients: ischemia-modified albumin. *Endokrinoloji ve Metabolizma Blüteni*, 2009, 36:425-432.
39. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart*, , 2006, 92: 113-14.
40. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt- albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *The Journal of Emergency Medicine*, 2000, 19: 311-315.
41. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry*, 2004, 50 : 1656-1660.
42. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart*, 1996, 76: 129-136.
43. Sağlam İ, Akut Koroner Sendromda Pro-BNP Düzeyinin Ekokardiyografiyle Predikte Edilen İnfarkt Alanı İle İlişlisi, T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü. Uzmanlık Tezi, İstanbul: 2006.
44. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal Clinical Laboratory Investigation*, 1999, 230: 132-142.
45. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with

- possible new heart failure in primary care. *The Journal Lancet*, 1997, 350: 1349-1353
46. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Journal of Hypertension*, 1996; 28: 988-994
 47. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European Journal of Heart Failure*, 2004, 6:261-268
 48. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The Influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*, 2003, 89: 745-751
 49. Levy J, Morgan J, Brown E. SDBH komplikasyonları:Kardiovasküler hastalık, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2002: 474-484
 50. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *Journal of Medical Association of Thailand*, 2003, 86:46-51
 51. Yıldırım E, Sistolik Klap Yetersizliği Olan Hastalarda Plazma Ürokortin 1 ve Pro-BNP Seviyelerinin Karşılaştırılması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2010.
 52. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinology Letters*, 2008, 29: 341-346

53. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Journal of Peptides Science*, 2005, 26:2500–2504.
54. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arjinin vasopressin- neurophysin II precursor. *Nature*, 1982, 295:199-303.
55. Salt Ö, Gastrointestinal Sistem kanamalı Hastalarda Plazma Copeptin Seviyyesinin Araştırılması, T.C Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2013.
56. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock Journal*, 2007, 28:219-226.
57. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *The Journal of Biochemistry*, 2004, 43:8191-8203
58. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Medical Weekly*, 2010, 140: 131-401
59. Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ, Elin RJ. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2008, 38:132-137.
60. Lippi G, Montagnata M, Guidi GC, Franchini M. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin. *International Journal of Cardiology*, 2006, 108: 410-411.

61. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against Potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37:112-119.
62. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 2003, 49:581–585.
63. Keskin S, Behçet Hastalarında Serum İskemik Modifiye Albüminin (IMA) Seviyesi ve Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2011.
64. Bar-OrD, Winkler JV, Vanbenthuysen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty:a preliminary comparison to creatine kinase- MB,myoglobin, and troponin I. *American Heart Journal*, 2001, 141: 985–991.
65. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissueinjury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, 90:1102–1106.
66. McCord JM: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *The New England Journal Of Medicine*, 1985, 312:159–163.
67. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, CollinsonPO, Kaski JC. Role of ischemia-modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emergency Medicine Journal*, 2004, 21:29-34.

68. Türedi S, Gündüz A, Mentese A, Karahan SC, Yılmaz SE, Eroğlu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine*, 2007, 25: 770-773.
69. Kutlu Ö, Mentese A, Türkmen S, Türedi S, Gündüz A, Yulug E, Alver A, Karahan SC. Investigation of the possibility of using ischemia-modified albumin in testicular torsion: an experimental study. *Fertility and Sterility*, 2011, 95:1333-1337.
70. Gunduz A, Turedi S, Mentese A. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *American Journal of Emergency Medicine*, 2008, 26 : 874-878.
71. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallo PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. Ischemia- modified albumin in acute stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, 2007, 23: 216-220.
72. Consuegra-Sanchez L, Bouzas-Mosquera A, Sinha MK. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain. *Heart and Vessels*, 2008, 23:174-180.
73. Burnik C, Akut Pulmoner Tromboembolide D-Dimer BNP ve CRP'nin Prognostik Değeri ve Ekokardiyografi İle İlişkisi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010.
74. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated Levels of Natriuretic Peptides in Patients with Pulmonary Embolism. *Respiratory Medicine*, 2005, 99: 1286-1291.

75. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 Biomarkers for Prediction of Right Ventricular Hypokinesis 6 Month After Submassive Pulmonary Embolism. *American Heart Journal*, 2008, 156: 308- 314.
76. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory Crititcal Care Medicine*, 2008, 178: 425-430.
77. Bonow RO. New insight in to the cardiac natriuretic peptides. *Circulation*, 1996, 93: 1946-1950.
78. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. A prospective hormonal and doppler-echocardiographic study. *Journal of American College of Cardiology*, 2000, 35: 1256-1262.
79. Estrada V, Tellez MJ, Moya J, Fernandez-Durango R, Egido J, Cruz AF. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute istroke. *American Journal of Hypertension*, 1994, 7: 1085-1089.
80. Eguchi K, Kario K, Shimada K, Mori T, Nii T, Ibaragi K. Cirkadien variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2002, 24: 109-114.
81. Sarıtaş A, Hipertansif Serebrovasküler Olay İle BNP (Brain Natriüretik Peptit) Arasındaki İlişki, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2009.
82. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, Lawton MT, Smith W, Foster E, Young WL, Zarrof JG. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Early Cardiac Dysfunction After Subarachnoid

- Hemorrhage. *Stroke Journal of The American Heart Association*, 2005, 36: 1567-1569.
83. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen T, Vuolteenaho JM, Tapanainen K, Ylitalo KA, Sotaniemi HV, Hiukuri V, Myllyla V. Natriuretic Peptides and Mortality After Stroke. *Stroke Journal of The American Heart Association*, 2005, 36: 1016-1020.
84. Scharhag J, Meyer T, Auracher M. Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise induced immune response. *British Journal of Sports Medicine*, 2008, 5: 312-318.
85. Wei T., Zeng C., Tian Y. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2005, 28: 8-11
86. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Peter WF, Vasani RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 2004, 109: 594-600.
87. Ertuğrul DT, Farklı Tiroid Hormon Bozukluklarında Brain Natriuretic Peptide (BNP) Seviyeleri, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2006.
88. Wu X, Sha H, Sun Y, Gao L, Liu H, Yuan Q, Zhang T, Zhu J, Zhou L, Hu J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with isolated traumatic brain injury: a prospective cohort study. *J Trauma*. 2011; 71(4): 820-5; discussion 825.
89. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR, Miranda LS, Santos-Neto RC, Cosme Sde L, Casulari LA. Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(4): 1037-44.
90. Powner DJ, Hergenroeder GW, Awili M, Atik MA, Robertson C. Hyponatremia and comparison of NT-pro-BNP concentrations in blood samples from jugular

- bulb and arterial sites after traumatic brain injury in adults: a pilot study. *Neurocrit Care*. 2007;7(2):119-23.
91. Stewart D, Waxman K, Brown CA, Schuster R, Schuster L, Hvingelby EM, Kam K, Becerra S. B-type natriuretic peptide levels may be elevated in the critically injured trauma patient without congestive heart failure. *J Trauma*. 2007 Oct;63(4):747-50.
 92. Kirchhoff C, Stegmaier J, Bogner V, Buhmann S, Mussack T, Kreimeier U, Mutschler W, Biberthaler P. Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006; 23(6): 943-9.
 93. Svirgi GE1, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; 148(5): 529-33
 94. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S. Clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2008, 19: 43-49.
 95. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. C-Terminal provasopressin (Copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation*, 2007, 115:2103-2110.
 96. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical Chemistry*, 2006, 52: 112-119.
 97. Morgenthaler NG, Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function *Congestive Heart Failure*, 2010, 16:37-44.

98. Alıncak Z, Pulmoner Embolide Copeptinin Tanısal Değeri, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Erciyes Üniversitesi 2013
99. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T inpatients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart*, 2012, 98:558-565.
100. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, Elhenicky M, Pacher R. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure specific therapy. *Clinical Chemistry*, 2010, 51: 1092-1097.
101. Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, Struck J, Squire LB, Davies JE, Ng LL. C-terminalprovasopressin(copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study. *Clinical Science*, 2011, 2: 79-89.
102. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2008, 19: 43-49.
103. Müller B, Morgenthaler NG, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Investigation*, 2007, 37:145–152.
104. İpekci A, Çoklu Yaralanma Hastalarında Kan Copeptin Seviyesi İle Yaralanma Şiddet Ölçekleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2010.
105. Frayn KN. Metabolic Regulation A Human Perspective. In: *Coping With Some Extreme Situations*. Third Edition, Wiley-Blackwell. Oxford, UK, 2010:235-274.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı : Hikmet MEMMEDOV Doğum tarihi : 11.10.1989 Doğum yeri : Azerbaycan/Nahtivan/Şerur Medeni hali : Bekar Uyruđu : Azerbaycan Adres : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel : 05533480976 Faks : E-mail : hikmet_7@yahoo.com.tr</p>
Eğitim
<p>Lise : Ak.Ahmet Mahmudov adına Şerur Türk Lisesi (2006) Lisans : Azerbaycan Tıp Üniversitesi Eczacılık (2006-2010) Yüksek lisans : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tıbbi Biyokimya AD</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce : Orta derecede</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Boks ve Kickboks spor müsabakalarının travmatik beyin hasarı oluşturma riskinin laboratuvar açısından değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI İNVAZİ/ADI/SOYADI	Yüksek Lisans Öğrencisi Hikmet MEMMEDOV			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Kendi imkanları ile			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kendisi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Görzlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz Girişimsel Olmayan Gözlemsel Klinik Araştırmalar				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Kendi İmkanları ile				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YELİK BELDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BELDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BELGELERİ	Karar No:	Tarih: 26.12.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen amaçlarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin tamamının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

ASLI GİBİDİR

12 Kasım 2014

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASLARI: Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BASKANIN UNVANI / ADI * SOYAD:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		KARAR *		İmza
Prof. Dr. Halva AKSOY	Başhekim	Atatürk Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zekariya AŞTÖRK	Aviz Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÜLL	Fizyoloji	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU	Tip Eğitimi / Halk Sağlığı	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zecai HALUET	Farmakoloji	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zeynep ÇAKIR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. Hamidullah UYANIK	Tıbbi Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. M. Etem SAGSOZ	Biyotetik	Atatürk Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Fuat LALOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sağlık Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Aslıhan ÖNAL	Hukuk	Sağlık Bakanlığı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şef Necla TÜLKİDÖĞEN	Selbst	Sağlık Bakanlığı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Bulunan