

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences



El Kavrama Kuvveti ile Periferik Kas Kuvveti Arasındaki İlişki; Kesitsel Çalışma



Effects of Trazodone on Viability in Healthy and Malignant Ovarian Cells



Entegre miRNA/mRNA Düzenleyici Ağ Analizi ile Glioblastomada Temozolomid Direnç Faktörlerinin Belirlenmesi



Postkolesistektomi Sonrası Nadir İleus Vakası: Meckel Divertikülü

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 6 ● Sayı: 3 ● Yıl: 2023

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Bariş Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editör Yardımcıları

Okan Ekinci
Sertaç Ketenci

Ender Salbaş

Mizanpaj Editörü

Ender Salbaş

Son Okuyucu

Sertaç Ketenci

Temel Bilimler Alan Editörleri

Aynur Çiçekcibaşı

Dâhili Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ali Yavuz Karahan

Sibel Akın

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri

Ömer Karahan

Diş Hekimliği Alan Editörleri

Aydan Kanlı

Halil Tolga Yüksel

İstatistik Editörleri

Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer
Prof. Dr. İlker Seçkiner
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir
Prof. Dr. Mine Karagülle
Prof. Dr. Nilay Şahin
Prof. Dr. Suat Şahinler
Doç. Dr. Banu Ordahan
Doç. Dr. Cüneyt Evren
Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel
Doç. Dr. Kemal Erol

Doç. Dr. Kıvanç Yalın
Doç. Dr. Murat Çakır
Doç. Dr. Raşan Ilıkçı Sağlam
Doç. Dr. Oğuz Dikbaş
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun
Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay
Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ
Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri
Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan Ignjatovic
Toplica Stojanovic
Roland Tiltz
Evgeny Lyan
Romain Jacques Forestier

Giovanni Mario Pes
Fatma Begüm Forestier
Almagul Kushugulova
N.A. Uvais
Alireza Heidari

● Aralık 2023

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu" nu imzalamaları istenir: " Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orijinal olduğunu; başka bir dergiye yayınlanmak üzere verilmediğini; daha önce yayınlanmadığını; eğer, tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise yukarıda adı geçen dergide yayınlanabilmesi için gerekli her türlü iznini aldığını ve orijinal telif hakkı devri formu ile birlikte Ege Tıp Bilimleri Dergisi Editörlüğü' ne gönderildiğini garanti ederiz."

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Bilimleri Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabılır.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılmamalıdır, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Yazı Türleri

Yazılar, elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/egtdb> adresine gönderilir.

Orijinal makaleler: 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 15 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup: yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır. b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Özet, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikle olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Özet) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Özet ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki Yazılar

Kim CH, Cheon JS, Choi WY, Son KM. The efficacy of mobile application use on recall of surgical risks in nasal bone fracture reduction surgery. Arch Craniofac Surg. 2018; 19: 41-47.

Henüz yayınlanmamış online makale

Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: a randomized clinical trial. Eur J Pain. 2018 May 13. doi: 10.1002/ejp.1241.

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap Bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet Makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler Ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, pove sc şeklinde yazılabilir.


İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

		Sayfa
Orijinal Araştırma / Original Investigation		
	El Kavrama Kuvveti ile Periferik Kas Kuvveti Arasındaki İlişki; Kesitsel Çalışma	
01	The Relationship Between Hand Grip Strength & Peripheral Muscle Strength; A Cross-Sectional Study Seda Evyapan, AliYavuzKarahan	60
	Effects of Trazodone on Viability in Healthy and Malignant Ovarian Cells	
02	Trazodonun Sağlıklı ve Malignant Ovaryum Kanseri Hücrelerinde Canlılık Üzerindeki Etkileri Hatice Melis Coşgun, Hasan Çobankaya, Arzu Zeynep Karabay, Aslı Koç	68
	Entegre miRNA/mRNA Düzenleyici Ağ Analizi ile Glioblastomada Temozolomid Direnç Faktörlerinin Belirlenmesi	
03	Investigation of the Role of miRNA/mRNA Regulation in Underlying Mechanisms of Temozolomide Resistance in Glioblastoma Yalda Hekmatshoar, Aynur Karadağ Gürel	73
Olgu Sunumu / Case Report		
	Postkolesistektomi Sonrası Nadir İleus Vakası: Meckel Divertiküliti	
04	A Rare Case of Ileus After Postcholecystectomy: Meckel Diverticulitis Muhammed Özdemir	84

El Kavrama Kuvveti ile Periferik Kas Kuvveti Arasındaki İlişki; Kesitsel Çalışma

The Relationship Between Hand Grip Strength & Peripheral Muscle Strength; A Cross-Sectional Study

Seda Evyapan¹ , Ali Yavuz Karahan² 

¹ Uşak Üniversitesi Uşak/Türkiye

² Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı genç erişkin yaş grubunda el kavrama kuvveti (EKK) ile omuz (deltoid), sırt (trapez), kalça ekstansör (gluteus maksimus) ve fleksör (psoas majör) kasları ve diz ekstansör (kuadriseps) kas kuvvetleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kesitsel araştırma niteliğinde yapılan ve 18-25 yaş aralığında 50 katılımcı ile tamamlanan bu çalışmada, el kavrama, pinch, omuz, sırt, kalça ve diz kas kuvveti ölçümleri dinamometre ile yapılmıştır. Her kas grubu için ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer "kg" birimi ile çalışmada kullanılmıştır.

BULGULAR: Erkek katılımcıların kas kuvveti ölçümleri, kadın katılımcılara göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). Yine cinsiyetler kendi içerisinde değerlendirildiğinde dominant ekstremite kas gücü, dominant olmayan tarafa göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0,05$). Erkeklerde EKK ölçümleri dominant tarafta en kuvvetli ilişkiyi trapez kas gücü ($r = 0,709$) ile gösterirken dominant olmayan tarafta ise en kuvvetli ilişki kalça fleksörleri ($r = 0,554$) ile arasında izlendi. Kadın katılımcılar için EKK ölçümleri hem dominant tarafta hem de dominant olmayan tarafta en kuvvetli ilişkiyi pinch kas gücü (sırasıyla $r = 0,787 / 0,533$) ile gösterdi.

SONUÇ: Bu çalışma ile EKK ile vücuttaki farklı kas kuvvetleri arasında orta ve ileri düzeyde ilişkiler olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda el kavrama kuvveti, genel kas kuvveti için genel bir gösterge olarak kullanılabilir. Global gövde, alt ve üst ekstremitenin spesifik kas gücünü temsil edebilmesi için el kavrama gücünün klinik kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır, çünkü cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite düzeyi ve komorbidite sayısı aradaki ilişkiyi etkileyebilen faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: kavrama, kas gücü, direnç, dayanıklılık, el, diz

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to reveal the relationship between hand muscle strength and shoulder (deltoid), back (trapezoid), hip extensor (gluteus maximus), and flexor (psoas major) muscles and knee extensor (quadriceps) muscle strength in the young adult age group.

MATERIALS AND METHODS: In this cross-sectional study, which was completed with 50 participants between the ages of 18-25, hand grip, pinch, shoulder, back, hip and knee muscle strength were measured with a dynamometer. For each muscle group, the measurement was applied 3 times in 10 seconds intervals, and the average value was used in the study in the "kg" unit.

RESULTS: Muscle strength measurements of male participants were statistically higher than female participants ($p<0.05$). When the genders were evaluated within themselves, the muscle strength of the dominant extremity was found to be statistically higher than the non-dominant side ($p<0.05$). In men, hand-muscle strength measurements showed the strongest relationship with trapezius muscle strength ($r = 0.709$) on the dominant side, while the strongest relationship was observed with hip flexors ($r = 0.554$) on the non-dominant side. Hand-muscle strength measurements for female participants showed the strongest association with pinch muscle strength ($r = 0.787 / 0.533$, respectively) on both the dominant and non-dominant sides.

CONCLUSION: This study showed that there are moderate and advanced relationships between handgrip strength and different muscle strengths in the body. In this context, handgrip strength can be used as a general indicator of overall muscle strength. Clinical use of handgrip strength should be done with caution so that the global trunk can represent specific muscle strength of the lower and upper extremities. Because gender, age, body mass index, physical activity level, and the number of comorbidities are factors that can affect the relationship.

Keywords: grip, muscle strength, resistance, endurance, hand, knee



GİRİŞ

El kas gücü ve kavrama kuvveti, kişinin ön kol ve el kasları tarafından üretilen maksimum kuvvetin ve aynı zamanda dayanıklılığın bir ölçüsüdür (1,2). Genellikle üst vücut kuvveti ve genel kuvvet ölçümü için bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır (1,2). Atletik performansı izlemek içinde kullanılabilir. Zaman içerisinde birden fazla ölçüm yapıldığında daha tutarlı veriler elde edilebilir (1,2). Yapılan araştırmalarda orta yaş grubunda ölçülen el kas gücü ile ileri yaşlardaki fiziksel engelliliğin tahmin edilebileceği ve bu ölçümlerin kişilerin genel sağlık değerlendirmesinde yardımcı bir ölçüt olarak kullanılabileceğini göstermektedir (1-3). El kas gücüne ve kavrama kabiliyetine katkıda bulunan cinsiyet, yaş ve el tercihi gibi çok sayıda faktör vardır ve bunlar klinik ölçümler yapılırken dikkate alınmalıdır. Kadınların ortalama kavrama gücü, erkeklerinkinin yaklaşık %60'ı kadardır ve her iki cinsiyet için de kavrama gücü, yaşamın dördüncü on yılında maksimuma ulaşır ve daha sonra artan yaşla birlikte azalmaktadır (1-3). Günümüzde el kavrama kuvveti (EKK) başta olmak üzere kas gücü testleri zayıflığın rol oynadığı birçok sorunu teşhis etmeye yardımcı olmaktadır ancak geçerli ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamak için doğru ölçüm tekniğini kullanmak önemlidir (1-3).

Genç yetişkinlerde kas gücü değerlendirmesini belirlemek için günümüzde çok farklı protokoller kullanılmaktadır. Bununla birlikte özellikle aktif fiziksel aktivite alışkanlığı olanlarda sıklıkla dinamometrik EKK ve diz ekstansiyon gücü ölçümleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır (3-5). Ayrıca bu ölçümlerin tekrarlanabilir olması ve değerlendiriciler arası tutarlılığının yüksek olması ve geçerlilik çalışmalarının yapılmış olması yine önemli avantajlardır (3-5). Özellikle de egzersiz alışkanlığı olan gençlerde üst ekstremité kas grubunun bir parçası olan EKK ölçümlerinin alt ekstremité kas güçlerini ne ölçüde yansıttığı ve hatta fonksiyonel kapasite ve düşme riski ile ilişkisi üzerinde çalışılan güncel konular arasındadır (3-8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle el kas gücü ile izometrik veya izokinetik olarak ölçülen diz ekstansör kas gücü arasındaki ilişki incelenmiştir ve genellikle sonuçlarda yüksek derecede korelasyon bildirilmiştir (7,8). Kalça ve ayak bileği gibi diğer eklemleri kapsayan kas güçlerinin, EKK ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır ve bu çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir. Doymaz ve Cavlak'ın genç erişkinlerde yaptığı çalışmada ise EKK ile gövde kas güçleri arasında orta düzeyde ($r=.40$) pozitif ilişki ortaya konmuştur

(9). Ancak bu çalışmada da katılımcılar fiziksel aktivite düzeyine göre değerlendirilmemiştir (9).

Bu çalışmanın birincil amacı genç erişkin yaş grubunda EKK ile omuz (deltoid), sırt (trapez), kalça ekstansör (gluteus maksimus) ve fleksör (psoas majör) kasları ve diz ekstansör (kuadriseps) kas güçleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Ayrıca ikincil amacı ise cinsiyetin ve el dominansının bu ilişkiler üzerindeki etkinliğini incelemektir.

Bu amaç doğrultusunda çalışmanın H0 (Null) hipotezleri aşağıdaki şekliyle kurulmuştur.

- EKK ile omuz, gövde, kalça ve diz kas güçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamaktadır.

- EKK ve diğer vücut kas güçleri ilişkisi cinsiyet ve el dominansından bağımsızdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel araştırma niteliğinde yapılan bu çalışma Ocak 2020 ila Ocak 2022 tarihleri arasında Uşak Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Uşak Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (No:39-39-13) alınmıştır ve Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak tamamlanmıştır. Katılımcılar Uşak Üniversitesi öğrencileri arasından duyuru usulü gönüllüler arasından seçilmiştir. Gönüllüler çalışmaya alınmadan önce yazılı onam formunu imzalamışlardır. Çalışmaya alınacak gönüllülerin sayısına literatürde yer alan benzer çalışmalar örnek alınarak karar verilmiştir ve 50 katılımcı ile çalışma tamamlanmıştır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır ancak çalışma sonrasında hesaplanan istatistiksel güç analizi istatistiksel analiz kısmında sunulmuştur.

Aşağıda bahsedilen kriterler çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir:

- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak,
- 18-25 yaş aralığında bulunmak,
- Herhangi bir uzuv kaybının olmaması,
- Verilen komutları takip edebilecek düzeyde kognitif düzeye sahip olmak,
- Türkçe dilini ana dil olarak kullanıyor olmak,
- Son altı ay içerisinde düzenli (haftanın en az üç günü, günde en az 45 dakika) bir egzersiz, spor veya orta düzeyin üzerinde fiziksel aktivite alışkanlığının olmaması.

Aşağıda bahsedilen kriterler çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri olarak belirlenmiştir:

- Araştırmaya katılmayı kabul etmemek,
- Herhangi bir fonksiyonel kayba yol açacak düzeyde bir yeti yitimi (özürüllük) varlığı,
- Üst ve alt ekstremiteleri veya spinal omurgayı fonksiyonel düzeyde etkileyecek ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA) vb. romatolojik hastalıkların varlığı,
- Üst ve alt ekstremiteleri veya spinal omurgayı fonksiyonel düzeyde etkileyecek Multipl skleroz (MS) vb. nörolojik hastalıkların varlığı

Veri Toplama Araçları

Antropometrik ölçümler:

Katılımcılardan çalışmaya başlamadan önce boy ve ağırlık ölçümleri alınmıştır.

Boy; Katılımcıların boy ölçümü ayakları çıplak olarak, topuklar birleşik pozisyonda beden dik ve baş ön düzleminde tutulup, "Mesilife" marka boy ölçer kullanılarak santimetre biriminde ölçülmüştür.

Vücut Ağırlığı; Katılımcıların vücut ağırlığı ayaklar çıplak olarak, topuklar cihazın topuk kısmına yerleştirilerek, beden dik ve baş ön düzleminde katılımcıların üzerinde hafif bir giysi varken 0,1 hassaslıkta Tanita vücut analizörü (Model BC-730) kullanılarak ölçülmüştür.

Kas Kuvvet Ölçümleri;

El Kavrama Kuvveti Ölçümü: Çalışmada bireylerin el kas kuvvetinin ölçümü "Jamar Hidrolik El Dinamometresi" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında: Amerikan El Terapistleri Derneği (AETD) tarafından önerilen pozisyon olan; katılımcının dik bir şekilde oturur pozisyonda olması sağlanmış ve oturulan yüzeyde kol desteğine izin verilmemiştir. Dirsek ve diz açısı 90° olarak ayarlanmıştır (10). El bileği deviasyon olmadan tutulmuştur. Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır. Ölçülen kuvvet 'kg' cinsinden kaydedilmiştir.

Başparmak yan tutuş (Pinch) kas kuvveti ölçümü: Başparmak yan tutuş kas gücü ölçümü "Jamar Pinchmetre" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında: AETD tarafından önerilen pozisyon olan; katılımcının dik bir şekilde oturur pozisyonda olması sağlanmıştır ve oturulan yüzeyde kol desteğine izin verilmemiştir. Dirsek ve diz açısı 90° olarak ayarlanmıştır. El bileği deviasyon olmadan tutulmuştur. Başparmak ile tam kası sağlanması için katılımcıya sözlü motivasyon sağlanmıştır (10). Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış

ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır. Ölçülen kuvvet 'kg' cinsinden kaydedilmiştir.

Trapez kas kuvveti ölçümü: Çalışmada bireylerin trapez kas kuvvetinin ölçümü "MicroFet2 manuel dinamometre" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında: AETD tarafından önerilen pozisyon olan; katılımcının pron (yüz üstü) pozisyonda uzanması sağlanmış ve omuzu 90° abduksiyona alınmıştır. Dirsek tam ekstansiyonda tutulmuştur. Ön kol pronasyona alınmıştır. Bilek deviasyon olmayacak şekilde tutulmuştur (10-11). MicroFet2 manuel dinamometre ön kolun distal ucuna yerleştirilerek, katılımcıya kolunu yukarıya kaldırması söylenmiştir. Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır. Ölçülen kuvvet 'kg' cinsinden kaydedilmiştir.

Deltoid kas kuvveti ölçümü: Çalışmada bireylerin Deltoid kas kuvvetinin ölçümü "MicroFet2 manuel dinamometre" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında: AETD tarafından önerilen pozisyon olan; Katılımcının dik bir şekilde oturur pozisyonda olması sağlanmış ve oturulan yüzeyde kol desteğine izin verilmemiştir. Diz açısı 90° olarak ayarlanmıştır. Omuz açısı 90° olarak ayarlanmıştır. Dirsek açısı 90° olarak ayarlanmıştır. Bilek deviasyon olmadan tutulmuştur. MicroFet2 manuel dinamometre ön kolun proksimal ucuna yerleştirilerek katılımcıya ön koluna dış rotasyon (omuz hareket ettirmeden kolu yukarı kaldırması) yaptırmayı söylenmiştir (10-11). Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır. Ölçülen kuvvet 'kg' cinsinden kaydedilmiştir.

Psoas majör kas kuvveti ölçümü: Çalışmada bireylerin Psoas kas kuvvetinin ölçümü "MicroFet2 manuel dinamometre" ile yapıldı. Ölçüm esnasında: AETD tarafından önerilen pozisyon olan; katılımcının dik bir şekilde oturur pozisyonda olması sağlandı ve oturulan yüzeyde kol desteğine izin verilmedi. Diz açısı 90° olarak ayarlandı. Omuz ve kollar gövde yanında serbest, bir yerden güç alamayacak şekilde yerleştirildi. MicroFet2 manuel dinamometre femurun distal ucuna yerleştirilerek, katılımcıya bacağına yukarıya kaldırması söylenmiştir. Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır.

Gluteus maksimus kas kuvveti ölçümü: Çalışmada bireylerin Gluteus maksimus kas kuvvetinin ölçümü "MicroFet2 manuel dinamometre" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında; AETD tarafından önerilen pozisyon olan; katılımcının pron (yüz üstü) pozisyonda uzanması sağlanmıştır. Kollar gövde yanında bir yerden güç alamayacak şekilde

pozisyonlandırılmıştır. Diz ekstansiyonda tutulmuştur. MicroFet2 manuel dinamometre femurun distal ucuna yerleştirilerek, katılımcıya bacağına yukarıya kaldırması söylenmiştir. Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır.

Kuadriseps kas kuvveti ölçümü: Çalışmada bireylerin Kuadriseps kas kuvvetinin ölçümü "MicroFet2 manuel dinamometre" ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında; AETD tarafından standart pozisyon kabul edilen, katılımcının dik bir şekilde oturur pozisyonunda olması sağlanmış ve oturlan yüzeyde kol desteğine izin verilmemiştir. Diz açısı 90° olarak ayarlanmıştır. Omuz ve kollar gövde yanında serbest, bir yerden güç alamayacak şekilde yerleştirilmiştir. MicroFet2 manuel dinamometre tibianın distal ucuna yerleştirilerek, katılımcıya uyluğunu hareket ettirmeden bacağına yukarıya kaldırması söylenmiştir. Ölçüm 10 saniye arayla 3 kez uygulanmış ve ortalama değer çalışmada kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.). Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan kadın ve erkeklerde sağ ve sol grip kas kuvvetinin diğer ölçümlerle ilişkisi için korelasyon analizi yapılmış ve pearson korelasyon katsayısı elde edilmiştir. Cinsiyete göre ayrıştırılan grupların verilerinin karşılaştırılmasında ise bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde %95 güven düzeyinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın güç analizi:

Çalışmanın gücü çalışmada belirlenen gruplardan (kadın $n=24$, erkek $n=26$) elde edilen ve istatistiksel olarak fark saptanan iki ortalamaların değerleri üzerinden hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü belirlenirken kadın ve erkek olarak oluşturulan grupların EKK değerleri seçilmiştir ve ortalamalarının fark değerleri (erkek grubunda ort.;7,4, kadın grubunda ort.;5,2) alınmıştır. Yine bu gruplardan elde edilen standart sapma değerleri (2,4 ve 2,1 değerleri olarak) hesaplamada kullanılmıştır. Tip 1 hata 0,05 düzeyinde tutularak %95 güven oranı seçilmiştir. Bu değerler kullanıldığında bu çalışmanın gücü %95,7 olarak hesaplanmıştır (<http://w4w.p005.net/analiz/guc-analizi>).

BULGULAR

Çalışmaya katılan 26 erkeğin yaş ortalaması; 21,04 ve kadınların yaş ortalaması ise 21,85 idi. Erkeklerin vücut kitle indeksi, kadınların ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1: Katılımcıların demografik verileri

	Erkek (ort.)	Kadın (ort.)	Toplam (ort.)	p
Yaş (yıl)	21,04	21,85	21,44	0,235
VKI (kg/m ²)	24,75	20,76	22,7	0,001
DT (Sağ) %	96	100	98	

VKI: vücut kitle indeksi, DT: dominant, baskın taraf, kg: kilogram, m2: metrekare, ort: ortalama, p: istatistiksel anlamlılık

Erkek katılımcıların kas gücü ölçümleri, kadın katılımcılara göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p < 0,05$). Yine cinsiyetler kendi içerisinde değerlendirildiğinde dominant ekstremiteler kas gücü, dominant olmayan tarafa göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların ortalama kas gücü değerleri

	ELKG (ort.)	PKG (ort.)	OKG (ort.)	TKG (ort.)	KFKG (ort.)	KEKG (ort.)	DKG (ort.)
Erkek							
D	7,42	42,08	47,51	47,9	64,4	77,4	67,5
ND	7,25	41,42	49,17	47,05	64,6	75,2	65,2
Kadın							
D	5,5	26,8	39,4	37,5	57,7	65	57,3
ND	5,2	24,6	37,6	36,5	56,5	64,3	56,4

ELKG: el kas gücü, PKG: pinch kas gücü, OKG: omuz kas gücü, TKG: trapez kas gücü, KFKG: kalça fleksör kas gücü, KEKG: kalça ekstansör kas gücü, DKG: diz kas gücü, D: dominant taraf, ND: non dominant taraf, ort: ortalama

Erkeklerde EKK ölçümleri dominant tarafta en kuvvetli ilişkiyi trapez kas gücü ($r = 0,709$) ile gösterirken non-dominant tarafta ise en kuvvetli ilişki kalça fleksörleri ($r = 0,554$) ile arasında izlendi. Dominant tarafta EKK ile omuz ve diz kas güçleri (sırasıyla $r = 0,410 / 0,40$) arasında orta düzeyde bir ilişki bulundu. Ancak dominant olmayan taraf için kalça ve diz kas güçleri (sırasıyla $r = 0,275 / 0,275$) ile arasındaki ilişki zayıf düzeyde bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Erkek katılımcılarda el kavrama kuvveti ile diğer kas güçlerinin ilişkisi (r değerleri)

D	PKG	OKG	TKG	KFKG	KEKG	DKG
El KG	,512	,410	,709	,512	,453	,407
ND	PKG	OKG	TKG	KFKG	KEKG	DKG
El KG	,398	,433	,448	,554	,275	,275

ELKG: el kas gücü, PKG: pinch kas gücü, OKG: omuz kas gücü, TKG: trapez kas gücü, KFKG: kalça fleksör kas gücü, KEKG: kalça ekstansör kas gücü, DKG: diz kas gücü, D: dominant taraf, ND: non dominant taraf

Kadın katılımcılar için EKK ölçümleri hem dominant tarafta hem de dominant olmayan tarafta en kuvvetli ilişkiyi pinch

kas gücü (sırasıyla $r = 0,787 / 0,533$) ile gösterdi. Yine hem dominant hem de dominant olmayan tarafta EKK ile omuz güçleri (sırasıyla $r = 0,177 / 0,215$) arasındaki ilişki zayıf düzeyde bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Kadın katılımcılarda el kavrama kuvveti ile diğer kas güçlerinin ilişkisi (*r* değerleri)

D	PKG	OKG	TKG	KFKG	KEKG	DKG
El KG	,787	,177	,450	,393	,505	,404
ND	PKG	OKG	TKG	KFKG	KEKG	DKG
El KG	,533	,215	,356	,359	,307	,253

ELKG: el kas gücü, PKG: pinch kas gücü, OKG: omuz kas gücü, TKG: trapez kas gücü, KFKG: kalça fleksör kas gücü, KEKG: kalça ekstansör kas gücü, DKG: diz kas gücü, D: dominant taraf, ND: non dominant taraf

Erkek ve kadın katılımcılar için EKK ile ilişkilendirilen diğer kas güçlerinin arasındaki ilişkiyi gösteren serpilme (scatter plot) diyagramları Figür 1' de verilmiştir.

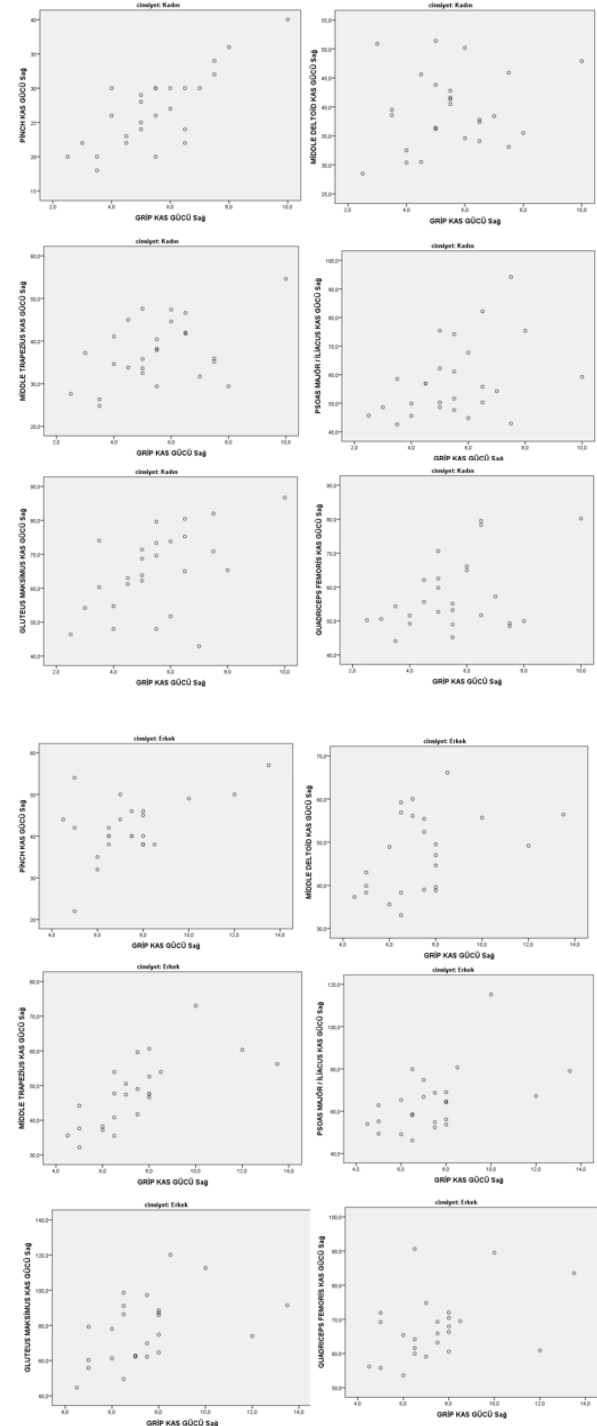
TARTIŞMA

Bu çalışmanın birincil amacı, el kavrama kuvvetinin cinsiyet ayrımı yapılarak vücuttaki diğer bölgelerdeki; omuz, gövde, kalça ve diz kas kuvveti için bir öngörücü olup olmadığını belirlemektir. Çalışma sonuçlarında ise el kavrama kuvveti ile özellikle erkek cinsiyetin dominant tarafı için kas kuvveti arasındaki korelasyon katsayıları güçlüydü. Kadın cinsiyet ve dominant olmayan taraf değerlendirmelerinde ise korelasyon katsayıları ise nispeten daha zayıf bulundu.

Literatürde yapılan çalışmalarda EKK ile antropometrik ölçümlerin ve ekstremita kas güçlerinin ilişkilerinin araştırılması oldukça popülerdir. Yapılan üç çalışmada el kavrama kuvveti ile kol çevresi ve kol kuvveti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir ve yine iki çalışmada el kavrama kuvveti ile sıçrama kuvveti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (11-16). Ayrıca, birkaç çalışma kavrama gücü ile fiziksel uygunluk veya sağlık durumu arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (13-16). Wang ve ark. sağlıklı kadınlarda kavrama kuvveti ile sırt kas kuvveti ve kuadriseps kas kuvveti arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri kesitsel çalışmada el kavrama kuvveti ile sırt kuvveti arasında ($r = 0,501$) ve kuadriseps kuvveti arasında ($r = 0,536$) arasında anlamlı bir korelasyon katsayısı bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da kadınların dominant tarafında sırt ve diz kas güçleri benzer korelasyon oranları (sırasıyla $r = 0,450 / 0,404$) saptanmıştır. Ancak dominant olmayan tarafta ise aynı bölgeler için korelasyon (sırasıyla $r = 0,356 / 0,253$) daha zayıf bulunmuştur. Benzer bir şekilde Singla ve Hussain'in

yaptıkları kesitsel çalışmada yetişkin ve ergen kriket oyuncularında el kavrama gücü ile sırt gücü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir ve sonucunda yetişkin kriketçilerde el kavrama gücü ile sırt gücü arasında önemli ölçüde büyük bir ilişki bulunurken, nispeten daha zayıf kas gücüne sahip ergen kriketçiler için böyle bir ilişki bulunmamıştır (18).

Figür 1. El kavrama kuvveti ve diğer ölçülen kas güçlerinin ilişkilerini erkek ve kadın katılımcılarda ayrı ayrı gösteren serpilme diyagramları



Porto ve ark.'nın geriatrik popülasyonda el kavrama gücü ile global vücut kas güçleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları kesitsel çalışmanın sonuçlarında ise el kavrama kuvveti ile gövde, kalça, diz ve ayak bileği izometrik tepe torku arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (19). Araştırmacılar el kavrama gücünün, toplum içinde bağımsız yaşayan yaşlı insanlarda genel kas gücündeki bozulmalar için bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Rantanen ve ark.'nın 295 yaşlı katılımcıda dirsek fleksörlerinin, diz ekstansörlerinin ve gövde fleksörlerinin ve ekstansörlerinin, el kavrama gücü ile düşük ila orta düzeyde bir korelasyonu olduğunu göstermiştir (4). Ancak diğer yandan Felicio ve ark. ortalama yaşı 71 olan 221 yaşlı katılımcıda diz fleksörleri ve ekstansörleri için el kavrama kuvveti ile kas fonksiyonu parametrelerinin çoğu (izokinetik tepe tork, iş ve kas kuvveti) arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (20). Yine Jenkins ve ark. diz ekstansörlerinin izometrik/izokinetik tepe torku ile kavrama kuvveti arasında bir ilişki olmadığını gözlemlemiştir (21). Literatürdeki yayınlarda genellikle üst ekstremite kas grupları global kas kuvvetine dâhil edilmemiştir ve çalışmalarda incelenmemiştir. Ancak üst ekstremite kas gücünün global kas kuvveti ile ilişkisini açıklayan çalışmalarda ise üst ekstremite fonksiyonlarının, gövde ve alt ekstremite kas fonksiyonu kadar, hareket aktiviteleri de dahil olmak üzere insanlar tarafından gerçekleştirilen motor aktivitelerin çoğu için gerekli olduğu gerçeği üzerinde durulmuştur (15,17,21). Bizim çalışmamızda pinch ve omuz kuşağı kas gücü ölçümü de global ölçümlere dâhil edilmiştir ve el kavrama gücü ile orta düzeyde ilişki gösterdiği ortaya konmuştur.

White ve ark. yaptıkları çalışmada yaşları 18 ila 35 arasında değişen katılımcılarda dayanıklılık testini tekrarlayan EKK ve kuadriseps kas gücü ölçümleri ile değerlendirmişlerdir. Yorulma indeksi değerleri her iki kas grubu için 12 tekrar ile elde edilen maksimum efor ile yapılan kas gücü ölçümleri üzerinden hesaplanmıştır (22). Elde edilen sonuçlarda kuadriseps kası, el kaslarına göre daha hızlı bir yorulma göstermiştir ve yazarlar dayanıklılık ölçütü olarak kullanılacağı zaman el kas gücü ölçümlerinin dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (22). Bu ve benzeri çalışmalarda kas gücünün ve dayanıklılığının temelde kasın içerdiği kas lifi tipinin belirlediği vurgulanmaktadır (22-24). Yapılan çalışmalarda el ve kavrama gücünden sorumlu olan kaslarda daha çok Tip I kas lifi varlığı, omuz kuşağı ve trapez kaslarının özellikle Tip I kas lifinden zengin olduğu ve

yine de Tip IIb' de içerdiği ve kuadriseps kasında yarı yarıya Tip I ve Tip II kas lifi içerdiği gösterilmiştir. Bu durumda yapılan çalışmaların bir kısmı EKK ölçümlerinin ancak benzer yapıdaki kas grupları için sağlıklı bir değerlendirme verebileceği ve farklı kas lifi içeren kas gruplarının gücünü aynı şekilde yansıtmayacağını savunmuşlardır (23-25). Bizim çalışmamızda sadece gücün ölçülmesi ve dayanıklılığın ölçülmemiş olması bir eksiklik iken farklı kas lifi içeren kas gruplarından ölçümler alınmış olması bir avantajdır. Yine bizim çalışmamızın sonuçlarında kas gücü ortalama değer olarak daha düşük olan kadın cinsiyette EKK ve diğer kas güçleri ile daha zayıf ilişki gösterdi. Zayıf olan kas güçlerinde ilişkinin azalması, yine kas liflerinin yapısındaki değişiklikler ile açıklanabilir.

Yapılan bu çalışmanın belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıkların başında çalışma dizaynının tek merkezli, kesitsel bir çalışma olmasıdır ve elde edilen bu sonuçlar genellemeye uygun değildir. Çalışmaya alınan katılımcıların yaş grubunun kısıtlanmış olması ve cinsiyete göre ayırım yapılmış olması yaş ve cinsiyet değişkenlerinin ölçümler üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmıştır, ancak katılımcıların fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme ile ilgili değişkenleri bu çalışmada incelenmemiştir ve sonuçlar üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın olumlu yanları arasında ise global kas gücü içerisinde üst ve alt ekstremitelerin ve gövde kas güçlerinin ayrı ayrı değerlendirilmiş olması ve değerlendirmenin kas gruplarını objektif olarak değerlendirmek için geçerli bir araç olan el dinamometresi ile yapılmış olması sayılabilir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma, el kavrama kuvveti ile vücuttaki farklı kas kuvvetleri arasında orta ve ileri düzeyde ilişkiler olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda el kavrama kuvveti, genel kas kuvveti için genel bir gösterge olarak kullanılabilir. Global gövde, alt ve üst ekstremitenin spesifik kas gücünü temsil edebilmesi için el kavrama gücünün klinik kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır, çünkü cinsiyet, yaş, VKİ, fiziksel aktivite düzeyi ve komorbidite sayısı aradaki ilişkiyi etkileyebilen faktörlerdir. Tüm yaş aralığındaki sağlıklı erkek ve kadın grupları için hem referans verileri sağlamak hem de net ilişkilerin ortaya konabilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Maksimum güç ölçümleri ile birlikte kas dayanıklılığının ölçülmesi, kas fonksiyonlarının ve birbirleri arasındaki ilişkilerin daha doğru tespitini

sağlayabilir ve rehabilitasyon için objektif bir belirteç görevi görebilir

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (no: 39-39-13).

Ethics committee approval had been taken (no: 39-39-13).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; SE, AYK, dizaynı; SE, AYK, Literatür taraması; SE, AYK, verilerin toplanması ve işlenmesi; SE, AYK, istatistik; SE, AYK, yazım aşaması; SE, AYK.

Author contribution status; The concept of the study; SE, AYK, design; SE, AYK, literature review; SE, AYK, collecting and processing data; SE, AYK, statistics; SE, AYK, writing phase; SE, AYK.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1118199>





KAYNAKLAR

1. Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(1):5-20. doi: 10.1111/ggi.12508.
2. Riviati N, Setiati S, Laksmi PW, Abdullah M. Factors Related with Handgrip Strength in Elderly Patients. *Acta Med Indones*. 2017;49(3):215-219.
3. Cronin J, Lawton T, Harris N, Kilding A, McMaster DT. A Brief Review of Handgrip Strength and Sport Performance. *J Strength Cond Res*. 2017;31(11):3187-3217. doi: 10.1519/JSC.0000000000002149.
4. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(3):M168-73. doi: 10.1093/gerona/55.3.m168.
5. Lee SY, Jin H, Arai H, Lim JY. Handgrip strength: Should repeated measurements be performed in both hands? *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(5):426-432. doi: 10.1111/ggi.14146.
6. Chan J, Lu YC, Yao MM, Kosik RO. Correlation between hand grip strength and regional muscle mass in older Asian adults: an observational study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):206. doi: 10.1186/s12877-022-02898-8.
7. Alahmari KA, Silvian SP, Reddy RS, Kakaraparthi VN, Ahmad I, Alam MM. Hand grip strength determination for healthy males in Saudi Arabia: A study of the relationship with age, body mass index, hand length and forearm circumference using a hand-held dynamometer. *J Int Med Res*. 2017;45(2):540-548. doi: 10.1177/0300060516688976.
8. Davies BN, Greenwood EJ, Jones SR. Gender difference in the relationship of performance in the handgrip and standing long jump tests to lean limb volume in young adults. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;58(3):315-20. doi: 10.1007/BF00417269.
9. Doymaz F, Cavlak U. Relationship between thigh skinfold measurement, hand grip strength, and trunk muscle endurance: differences between the sexes. *Adv Ther*. 2007;24(6):1192-201. doi: 10.1007/BF02877765.
10. Shin H, Moon SW, Kim GS, Park JD, Kim JH, Jung MJ, et al. Reliability of the pinch strength with digitalized pinch dynamometer. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(3):394-9. doi: 10.5535/arm.2012.36.3.394.
11. Karahan AY, Yildirim P, Kucuksarac S, Ordahan B, Turkoglu G, Soran N. et al. 'Effect of Kinesio Taping on Elbow Muscle Strength in Healthy Individuals: A Randomized Trial 1 Back Musculoskeletal Rehabil. 2017;30(2):317-323.
12. Anakwe RE, Huntley JS, McEachan JE. Grip strength and forearm circumference in a healthy population. *J Hand Surg Eur Vol*. 2007;32(2):203-9. doi: 10.1016/J.JHSB.2006.11.003.
13. Palamar D, Er G, Terlemez R, Ustun I, Can G, Saridogan M. Disease activity, handgrip strengths, and hand dexterity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2201-2208. doi: 10.1007/s10067-017-3756-9.
14. Mohammadian M, Choobineh A, Haghdoost AA, Hashemi Nejad N. Investigation of grip and pinch strengths in Iranian adults and their correlated anthropometric and demographic factors. *Work*. 2015;53(2):429-37. doi: 10.3233/WOR-152180.
15. Hock N, Lindstrom D. Normative data for the Baseline® 5 position hydraulic pinch meter and the relationship between lateral pinch strength and pinch span. *J Hand Ther*. 2021;34(3):453-462. doi: 10.1016/j.jht.2020.03.007.
16. McQuiddy VA, Scheerer CR, Lavalley R, McGrath T, Lin L. Normative Values for Grip and Pinch Strength for 6- to 19-Year-Olds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(9):1627-33. doi: 10.1016/j.apmr.2015.03.018.
17. Wang M, Leger AB, Dumas GA. Prediction of back strength using anthropometric and strength measurements in healthy females. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2005;20(7):685-92. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2005.03.003.
18. Singla D, Hussain ME. Association between handgrip strength and back strength in adolescent and adult cricket players. *Int J Adolesc Med Health*. 2018;32(4):j/ijamh.2020.32.issue-4/ijamh-2017-0177/ijamh-2017-0177.xml. doi: 10.1515/ijamh-2017-0177.
19. Porto JM, Marques NR, Freire RC, Abreu DCC. The effect of foot support on trunk strength assessment using isokinetic dynamometry. *Isokinetics and Exercise Science*, 2015;23, 283-289. doi:10.3233/IES-150589.
20. Felicio DC, Pereira DS, Assumpção AM, de Jesus-Moraleida FR, de Queiroz BZ, da Silva JP, et al. Poor correlation between handgrip strength and isokinetic performance of knee flexor and extensor muscles in community-dwelling elderly women. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(1):185-9. doi: 10.1111/ggi.12077.
21. Jenkins ND, Buckner SL, Bergstrom HC, Cochrane KC, Goldsmith JA, Housh TJ, et al. Reliability and relationships among handgrip strength, leg extensor strength and power, and balance in older men. *Exp Gerontol*. 2014;58:47-50. doi:10.1016/j.exger.2014.07.007.

- 22.** White C, Dixon K, Samuel D, Stokes M. Handgrip and quadriceps muscle endurance testing in young adults. Springerplus. 2013;2:451. doi: 10.1186/2193-1801-2-451.
- 23.** Samuel D, Wilson K, Martin HJ, Allen R, Sayer AA, Stokes M. Age-associated changes in hand grip and quadriceps muscle strength ratios in healthy adults. Aging Clin Exp Res. 2012;24(3):245-50. doi: 10.1007/BF03325252.
- 24.** Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty six human muscles: An autopsy study. J Neurol Sci. 1973; 18:111–29.
- 25.** Schmidt M, Schilling N. Fiber type distribution in the shoulder muscles of the tree shrew, the cotton-top tamarin, and the squirrel monkey related to shoulder movements and forelimb loading. J Hum Evol. 2007 Apr;52(4):401-19. doi: 10.1016/j.jhevol.200611.005.

Effects of Trazodone on Viability in Healthy and Malignant Ovarian Cells

Trazodonun Sağlıklı ve Malignant Ovaryum Kanseri Hücrelerinde Canlılık Üzerindeki Etkileri

Hatice Melis Coşgun^{1,2} , Hasan Çobankaya^{1,3} , Arzu Zeynep Karabay¹ , Aslı Koç¹ 

1. Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Ankara/Turkey

2. Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Ankara/Turkey

3. Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Interdisciplinary Forensic Sciences, Ankara/Turkey

ÖZET

AMAÇ: Trazodon, dizaynı 1980'li yıllara dayanan triazol piridin türevi bir antidepresandır. Başlıca, major depresyon tedavisi olmak üzere, anksiyete, uykusuzluk, şizofreni gibi psikolojik bozukluklarda kullanılmaktadır. Antidepresan kullanımının ne derece yaygın olduğu düşünüldüğünde bu grup ilaçların, hedefledikleri hastalık grubu dışında farklı patolojilerdeki etkilerinin değerlendirilmesi de anlam kazanmaktadır. Kanseri, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada en sık olan ölüme yol açan hastalık grubudur. Kanseri hastalarında trazodon kullanımı ve kullanımının kanser gelişimi ile ilişkisi çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. Ancak bu çalışmalar daha çok gözlemsel ve popülasyon temelli çalışmalardır ve trazodonun kanser modelindeki moleküler etkileri net olarak bilinmemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada trazodon belli bir doz aralığında (0.1-20 µM) sağlıklı over hücreleri ve over kanser hücre hatlarına uygulanmıştır. Trazodon uygulanan ve uygulanmayan hücrelerde canlılık MTT testi ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: Elde edilen sonuçlar trazodon (0.1-20 µM) tedavisinin sağlıklı ve kanseröz over hücre canlılığı üzerinde anlamlı etki göstermediğini ortaya koymuştur.

SONUÇ: Trazodon (0.1-20 µM), hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinin yaşayabilirliğini önemli ölçüde etkilememiştir.

Anahtar Kelimeler: trazodon, OVCAR-3, A2780, over, kanser, canlılık

ABSTRACT

OBJECTIVE: Trazodone is a triazole pyridine derivative antidepressant, the design of which dates back to the 1980s. It is mainly used in the treatment of major depression, as well as in psychological disorders such as anxiety, insomnia, and schizophrenia. Considering how widespread the use of antidepressants is, it is sensible to evaluate the effects of this group of drugs in different pathologies other than the disease group they target. Cancer is the most common cause of death in the world after cardiovascular diseases. The use of trazodone in cancer patients and the relationship between the use of trazodone and the development of cancer have been reported in various studies. However, these studies are mostly observational and population-based and the molecular effects of trazodone in the cancer model are not clearly known.

MATERIALS AND METHODS: Trazodone was applied to healthy ovarian cells and OVCAR-3 and A2780 ovarian cancer cell lines at a certain dose range (0.1-20 µM). Viability in cells treated and untreated with trazodone was analyzed by MTT assay.

RESULTS: The results revealed that trazodone treatment (0.1-20 µM) did not have a significant effect on healthy and cancerous ovarian cell viability.

CONCLUSION: Trazodone (0.1-20 µM) does not significantly affect the viability of both healthy and cancer cells.

Keywords: trazodone, OVCAR-3, A2780, ovarian, cancer, viability

INTRODUCTION

Ovarian cancer is a fatal disease with poor prognosis, which is more common in women over 65 years of age (1,2). In a study evaluating the relative survival findings between 2000 and 2007, 38% survival was reported for ovarian cancer and it was stated that survival decreased with increasing age (3). In studies investigating the epidemiology of ovarian cancer, familial occurrence of this disease has been shown as an

important risk factor (4). Various gene mutations, including the BRCA1 and BRCA2 genes, have also been associated with ovarian cancer (5,6). Today, surgical options and chemotherapy are used in the treatment of ovarian cancer. Although carboplatin and paclitaxel combined therapy is the primary chemotherapy approach in ovarian cancer, PARP inhibitors such as olaparib are also used in the period following primary chemotherapy, especially in patients with



germline BRCA1 and BRCA2 or DNA repair genes mutations (7,8). Since cancer is a life-threatening fatal disease, depressive state increases in cancer patients and the use of antidepressants is on the agenda (9). From another point of view, considering the influence of antidepressant drugs on multiple signaling events, reports on the effects of antidepressant drugs against cancer have gained momentum in recent years (10). Trazodone is the first antidepressant with a triazole pyridine derivative structure designed to have different structural features from other antidepressants (11). It is used in a wide range of disorders such as anxiety, schizophrenia, insomnia and mainly major depressive disorders (12,13). In addition, antipruritic and analgesic effects have also been reported for this drug in some studies (14). Trazodone has also been suggested in the treatment of Bulimia due to its lesser side effects associated with anticholinergic signals (15). When the mechanism of action of trazodone is searched in the literature; studies elucidating the mechanisms mediating its hypnotic effects have shown that trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, exhibit a partial agonistic effect at 5HT_{1A} receptors (16) and weak antagonist activity at 5HT₂ receptors (17). It has also been reported that trazodone suppresses the reuptake of 5HT to the pre-synaptic neuron, but has a low effect on norepinephrine and dopamine, which are among other catecholamines (11). There are various but limited studies in the literature on the effects of trazodone in cancer patients most of which are observational clinical studies and do not investigate the effects of trazodone on cancer cell viability and related mechanisms. In some of these studies, beneficial effects against delirium, bulimia, hot flashes, anxiety and depression in various cancers have been reported for this drug (18,19). On the other hand, some other studies reported negative effects for trazodone in cancer such as toxicity in liver, association with hepatocellular carcinoma, higher breast cancer recurrence and slightly increased cervical cancer risk (20-23). Based on these literature findings and because it is an antidepressant used in cancer patients due to several beneficial effects, we investigated the preliminary effects of trazodone on healthy and cancerous ovarian cells.

MATERIAL & METHODS

Cell Culture

OVCAR-3 (Human Ovarian cancer), IHOEC (Immortalized Human Ovarian Epithelial Cells- SV40), A2780 (Human Ovarian cancer) cell lines were grown in RPMI 1640 medium supplemented with %1 L-Glutamine, 1% penicillin/streptomycin, 10% heat inactivated fetal bovine serum at 37°C, 5% CO₂ incubator. IHOEC SV40 cell line was taken from Prof. Dr. Fulya Tekşen (Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology).

Cell Viability

To determine the effect of trazodone on the cell viability of OVCAR-3, A2780 and IHOEC cell lines, MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) test was performed with some modifications of our previous study (24). For this purpose, A2780, OVCAR-3 and IHOEC cell lines were seeded to 96 well plates (5000 cell/well). Cells were stained with trypan blue and counted on a Neubauer counting chamber in order to seed an equal number of cells in the wells.

The next day, different concentrations of trazodone (0.1-20 µM) were applied to cells. Trazodone was dissolved in DMSO to prepare stock solutions. Further dilutions were made with cell culture medium. Cells not treated with trazodone were used as control group and were considered as 100% viable. The equal amount of DMSO was applied to the control group as the drug-treated cells. The DMSO concentration applied to the cells did not exceed 0.5%.

After 72 hour incubation, 20 µl MTT solution was added to the wells. MTT was dissolved in PBS and 5mg/ml MTT solution was prepared and cells were incubated with MTT solution for 4 hours at 37 °C and 5%CO₂. Then, the MTT-cell culture medium mixture was discarded and the formazan crystals were dissolved by adding 100 µl of DMSO. Absorbance at 550 nm was measured by microplate reader (Spectramax, Molecular Devices).

Statistical Analysis

One-way Anova variance analysis test and Tukey post hoc test was used to compare groups using GraphPad prism 9 program. Shapiro Wilk normality test was performed to determine whether the data were normally distributed. Data were expressed as the mean ± standard deviation. p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Effects of Trazadone on the cell viability of IHOEC cells

IHOEC cells were incubated with trazadone (0.1-20 μ M) and trazadone did not significantly affect cell viability between 0.1-20 μ M concentration range (Figure 1).

Effects of Trazadone on the cell viability of A2780 cells

A2780 cells were incubated with trazadone (0.1-20 μ M) and trazadone did not significantly affect cell viability between 0.1-20 μ M concentration range (Figure 2).

Effects of Trazadone on the cell viability of OVCAR-3 cells

OVCAR-3 cells were incubated with trazadone (0.1-200 μ M) and trazadone did not significantly affect cell viability between 0.1-20 μ M concentration range (Figure 3).

Figure 1. Effect of Trazadone on the cell viability of IHOEC cells. 0.1-200 μ M Trazadone did not significantly affect IHOEC cell viability. (C: Control; 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 depict groups treated with 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 μ M concentrations of trazadone).

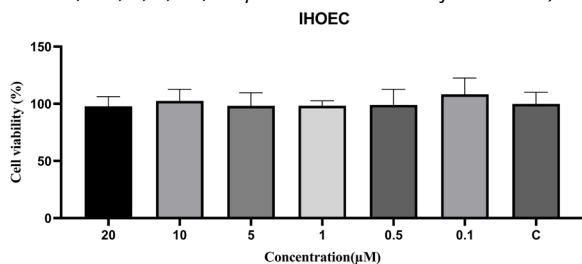


Figure 2. Effect of Trazadone on the cell viability of A2780 cells. 0.1-20 μ M Trazadone did not significantly affect A2780 cell viability. (C: Control; 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 depict groups treated with 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 μ M concentrations of trazadone).

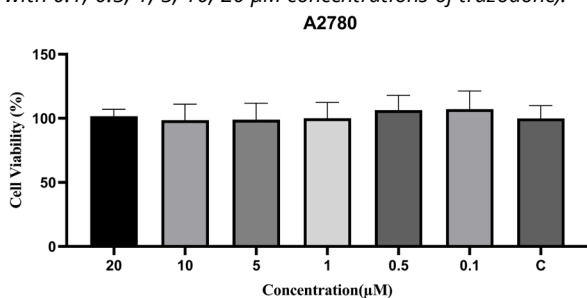
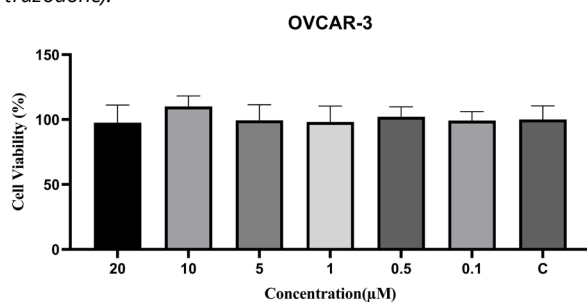


Figure 3. Effect of Trazadone on the cell viability of OVCAR-3 cells. 0.1-200 μ M Trazadone did not significantly affect OVCAR3 cell viability. (C: Control; 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 depict groups treated with 0.1; 0.5; 1; 5; 10; 20 μ M concentrations of trazadone).



DISCUSSION

In this study, the effects of trazadone on healthy IHOEC and cancerous OVCAR-3 and A2780 ovarian cells were investigated. With the findings, it was determined that trazadone did not have a significant effect on healthy and cancerous ovarian cells in the concentration range of 0.1-20 μ M. There are very few studies in the literature investigating the effects of trazadone on cell lines. In one of these studies, trazadone was tested for its effect on P-gp (P-glycoprotein) activity and expression in Caco-2 colon cancer cell line. The dose of trazadone used in this study was reported as 25 μ M, however its effect on cell viability has not been reported. In another study trazadone was tested on mouse B16 melanoma cells to test its effects on pigmentation and reported to exhibit toxicity at 140 μ M concentration (25) which is higher than the highest dose we applied. On the other hand, in a study using human astrocytes, trazadone was tested at a dose range of 1nM-10 μ M, and it was reported that it did not reduce unstimulated astrocyte proliferation and reversed the decrease in proliferation in LPS-TNF- α stimulated astrocytes (26). In parallel with this literature finding, we also did not find a cytotoxic effect for trazadone up to 20 μ M concentration. It should be noted that the cell lines used in our study are different than astrocytes which are glial cells responsible for responses against various stimulus in the nervous system. In another study, the effects of trazadone together with doxorubicin through the eIF2 α -P signaling pathway on A549 lung cancer cell line were investigated. Trazadone was used in this study because of its effect as a translational repressor in the eIF2 signaling pathway. The aforementioned signaling pathway interacts with another important signaling component, mTOR, and exhibits processes such as stimulation of cell migration and cell survival. Therefore, it was aimed to test the possible anti-cancer activity of trazadone in A549 cancer cells. The findings obtained in the study revealed that trazadone can exhibit anti-cancer activity with the potential to prevent migration and metastasis by suppressing the interaction between eIF2 and mTOR. Also they reported that there was no significant change between the viability of A549 cells treated with doxorubicin and doxorubicin/trazadone combination (27). This finding may suggest that trazadone preferentially effects cancer cell migration than cell viability. We also did not report anti-proliferative activity for trazadone. In addition, the concentration of trazadone used

in this study was reported to be 50 µM which is higher than our highest applied concentration. We did not test the effect of trazodone on cell migration which can be tested in further studies.

CONCLUSION

In conclusion, the findings obtained in our study revealed that trazodone did not show any toxic effect on healthy IHOEC ovarian cells at doses up to 20 µM. In addition, no anti-cancer or cancer-promoting effects were observed in A2780 and OVCAR-3 ovarian cancer cells at doses up to 20 µM of trazodone. Effects of trazodone on molecular mechanisms and specific signaling pathways may be revealed in the future.

Etik: Hücre hatları üzerinde yapılan bir çalışma olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Since it is a study on cell lines, ethics committee approval is not required..

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; AK, tasarım; AK, Süpervizyon; AK, Veri Toplama ve/veya İşleme; AK, AZK, HMC, HÇ, Analiz ve/veya Yorum; AK, AZK, HMC, HÇ, Literatür Tarama; AK, AZK, HMC, HÇ, El Yazması Yazma; AK, AZK.

Author contribution status; The concept of the study; AK, design; AK Supervision; AK, Data Collection and/or Processing, AK, AZK, HMC, HÇ, Analysis and/or Interpretation; AK, AZK, HMC, HÇ, Literature Search; AK, AZK, Writing Manuscript; AK, AZK.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1332111>

REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013; 49 (6):1374-1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, De Angelis R, Mangone L, Sant M, Group EW Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta oncologica*. 2012; 51 (4):441-453
3. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleccek B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*. 2015; 51 (15):2191-2205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022
4. Nguyen HN, Averette HE, Janicek M Ovarian carcinoma: a

review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer*. 1994; 74 (2):545-555

5. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, Godwin AK Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular oncology*. 2009; 3 (2):97-137

6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *The Lancet*. 1994; 343 (8899):692-695

7. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernardis SS, Casadei S, Burger RA, Tewari KS Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24 (4):777-783

8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology*. 2003; 21 (17):3194-3200

9. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4 (4):Cd011006. doi:10.1002/14651858.CD011006.pub3

10. Zheng Y, Chang X, Huang Y, He D The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 157:113985. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113985

11. Jackson EA, Cardoni AA, Rawls WN Trazodone (Desyrel, Mead-Johnson Pharmaceutical Division). *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1982; 16 (1):7-13. doi:10.1177/106002808201600102

12. Haria M, Fitton A, McTavish D Trazodone. *Drugs & Aging*. 1994; 4 (4):331-355. doi:10.2165/00002512-199404040-00006

13. Earl DC, Van Tyle KM New pharmacologic agents for insomnia and hypersomnia. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26 (6):629-633. doi:10.1097/mcp.0000000000000722

14. Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, Vanchakova NP, Shestakova NN Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12 (2). doi:10.3390/ph12020099

15. Pope HG, Jr., Hudson JI Antidepressant medication in the treatment of bulimia nervosa. *Psychopathology*. 1987; 20 Suppl 1:123-129. doi:10.1159/000284531

16. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [35S] GTPγS binding. *Journal of Psychopharmacology*. 2005; 19 (3):235-241

17. Marek GJ, McDougale CJ, Price LH, Seiden LS A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 109 (1-2):2-11. doi:10.1007/bf02245475

18. Maeda I, Inoue S, Uemura K, Tanimukai H, Hatano Y,

Yokomichi N, Amano K, Tagami K, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S Low-Dose Trazodone for Delirium in Patients with Cancer Who Received Specialist Palliative Care: A Multicenter Prospective Study. *J Palliat Med.* 2021; 24 (6):914-918. doi:10.1089/jpm.2020.0610

19. Tanimukai H, Murai T, Okazaki N, Matsuda Y, Okamoto Y, Kabeshita Y, Ohno Y, Tsuneto S An observational study of insomnia and nightmare treated with trazodone in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013; 30 (4):359-362. doi:10.1177/1049909112452334

20. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry.* 2014; 171 (4):404-415. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13050709

21. Chen VC-H, Lin C-F, Hsieh Y-H, Liang H-Y, Huang K-Y, Chiu W-C, Lee Y, McIntyre RS, Chan H-L Hepatocellular carcinoma and antidepressants: a nationwide population-based study. *Oncotarget.* 2016; 8 (18)

22. Chubak J, Bowles EJ, Yu O, Buist DS, Fujii M, Boudreau DM Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. *Cancer Causes Control.* 2016; 27 (1):125-136. doi:10.1007/s10552-015-0689-y

23. Chan H-L, Hsieh Y-H, Lin C-F, Liang H-Y, Huang K-Y, Chiu W-C, Lee Y, McIntyre RS, Chen VC-H Invasive Cervical Cancer and Antidepressants: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine.* 2015; 94 (42)

24. Ozkan T, Hekmatshoar Y, Karabay AZ, Koc A, Altinok Gunes B, Karadag Gurel A, Sunguroglu A Assessment of azithromycin as an anticancer agent for treatment of imatinib sensitive and resistant CML cells. *Leuk Res.* 2021; 102:106523. doi:10.1016/j.leukres.2021.106523

25. Chang TS, Lin VC Melanogenesis inhibitory activity of two generic drugs: cinnarizine and trazodone in mouse B16 melanoma cells. *Int J Mol Sci.* 2011; 12 (12):8787-8796. doi:10.3390/ijms12128787

26. Daniele S, Zappelli E, Martini C Trazodone regulates neurotrophic/growth factors, mitogen-activated protein kinases and lactate release in human primary astrocytes. *J Neuroinflammation.* 2015; 12:225. doi:10.1186/s12974-015-0446-x

27. Harvey RF, Pöyry TAA, Stoneley M, Willis AE Signaling from mTOR to eIF2 α mediates cell migration in response to the chemotherapeutic doxorubicin. *Sci Signal.* 2019; 12 (612). doi:10.1126/scisignal.aaw6763

Entegre miRNA/mRNA Düzenleyici Ağ Analizi ile Glioblastomada Temozolomid Direnç Faktörlerinin Belirlenmesi

Investigation of the Role of miRNA/mRNA Regulation in Underlying Mechanisms of Temozolomide Resistance in Glioblastoma

Yalda Hekmatshoar¹ , Aynur Karadağ Gürel² 

¹ Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul/Türkiye

² Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Glioblastoma multiforme (GBM), beyin tümörünün en yaygın ve agresif türüdür. Prognozu genellikle kötüdür ve çoğu hasta yalnızca bir yıl kadar hayatta kalır. Hastaların sadece %5'i 5 yıldan daha uzun süre hayatta kalabilmektedir. Temozolomid (TMZ), GBM ve astrositomları tedavi etmek için kullanılan oral alkilleyici bir ajandır ve hastaların en az %50'si TMZ'ye yanıt vermemektedir. TMZ dirençli GBM'de direnci geliştiren moleküler mekanizmaları anlamak, daha iyi teşhis ve tedavi stratejileri geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, glioblastomada TMZ'ye direncin altında yatan mekanizmaların düzenlenmesinde miRNA/mRNA'ların rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: TMZ dirençli GBM hücreleri ve dirençli olmayan hücreler arasındaki miRNA ve gen ekspresyonunu karşılaştırmak amacıyla GSE100736 ve GSE100775 numaralı iki veri seti Gen Expression Omnibus'tan (GEO) veri tabanından elde edilmiştir. Diferansiyel olarak eksprese edilen genler miRNA'lar ve mRNA'lar GEO2R analiz programı ile tanımlanmıştır. Analizler sonucunda seçilen genler ve miRNA'lar $P < 0.05$ ve $|\log_2 FC| > 1$ olarak seçilmiştir. İfade artan ve azalan miRNA'ların hedef genleri ifadesi değişen genler ile karşılaştırılarak GO, KEGG analizleri yapılmıştır. Daha sonra protein-protein etkileşimi (PPI) ağı oluşturmak için STRING 11.5 ve Cytoscape 3.9.1 kullanılmıştır.

BULGULAR: Bu ağ analizi yoluyla anahtar genler tanımlanmıştır. GSE100736 numaralı veri analizi sonrasında 5257 genin ifadesinin azaldığı 1705 genin ifadesinin arttığı, GSE100775 nolu miRNA analizinde 150 miRNA'nın ifadesi artarken 97 miRNA'nın ifadesi azalmıştır. Önemli ölçüde zenginleştirilen ana yollar, kanserde en yüksek sayıda hedef gen, ardından fokal adezyon, PI3K-Akt sinyali, kanserde mikroRNA'lar içeren yolları içermektedir. Kanserdeki yollar, kritik rol oynayan Wnt, p53, VEGF, kalsiyum, HIF-1, PPAR, Notch, PI3K-Akt, MAPK, Östrojen, cAMP, TGF beta, Hedgehog, Jak-STAT ve mTOR yolları gibi farklı sinyal yollarını içermektedir.

SONUÇ: GBM direnç patogenezinde yer alan anahtar genlerin belirlenmesi, hastalığın tam olarak anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Önerilen miRNA'lar GBM için yeni terapötik hedefler ve prognostik biyobelirteçler olarak tahmin edilebilir.

Anahtar Kelimeler: glioblastoma, ilaç direnci, mikroRNA, mRNA, biyoinformatik analiz

ABSTRACT

OBJECTIVE: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive type of brain tumor. The prognosis is generally poor, with most patients surviving only about a year. Only 5% of patients can survive beyond five years. Temozolomide (TMZ) is an orally administered alkylating agent used to treat GBM and astrocytomas, but at least 50% of patients do not respond to TMZ. Understanding the molecular mechanisms underlying TMZ resistance in GBM is of critical importance for developing better diagnostic and treatment strategies. This study investigates the role of miRNA/mRNA regulation in the modulation of resistance mechanisms to TMZ in glioblastoma.

MATERIALS AND METHODS: Two datasets, GSE100736 and GSE100775, were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database to compare miRNA and gene expression between TMZ-resistant and non-resistant GBM cells. Differentially expressed genes and miRNAs were identified using the GEO2R analysis tool, with selected genes and miRNAs having a significance level of $P < 0.05$ and $|\log_2 FC| > 1$. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses were conducted by comparing the target genes of upregulated and downregulated miRNAs with genes showing altered expression. Subsequently, STRING 11.5 and Cytoscape 3.9.1 were used to create a protein-protein interaction (PPI) network.

RESULTS: Key genes were identified through network analysis. After analyzing the GSE100736 dataset, 5257 genes were found to be downregulated, and 1705 genes were upregulated. In the GSE100775 miRNA analysis, the expression of 150 miRNAs increased, while 97 miRNAs decreased. Significantly enriched pathways included pathways with the highest number of target genes in cancer, followed by focal adhesion, PI3K-Akt signaling, and pathways involving microRNAs in cancer. Cancer pathways

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aynur Karadağ Gürel, Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Uşak/ Türkiye

E-Posta/E-Mail: aynur.karadag@usak.edu.tr || Tel: +90 532 682 1113

Received/Geliş Tarihi: 04.12.2023 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 27.12.2023

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticarî 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



encompassed various signaling pathways critical in cancer, such as Wnt, p53, VEGF, calcium, HIF-1, PPAR, Notch, PI3K-Akt, MAPK, estrogen, cAMP, TGF-beta, Hedgehog, Jak-STAT, and mTOR pathways.

CONCLUSION: Identification of key genes involved in GBM resistance pathogenesis is crucial for a comprehensive understanding of the disease and the development of targeted therapies. The proposed miRNAs could be predicted as new therapeutic targets and prognostic biomarkers for GBM.

Keywords: glioblastoma, drug resistance, microRNA, mRNA, bioinformatic analysis

GİRİŞ

Glioblastoma multiforme (GBM), beyin kanseri ölümünün ana nedenini oluşturan, en yaygın ve kötü huylu glioma türüdür ve tanıdan itibaren ortalama hasta sağ kalımı yaklaşık 15 ay olarak bildirilmiştir (1). ABD'de kansere bağlı ölümlerin 12. önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir (2). GBM'nin tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyasyon terapilerini içermektedir, ancak kemoterapötik ajanlara direnç ve ameliyat sonrası yüksek nüks sıklığı, bu hastalığın terapötik müdahalesinde zorluk oluşturmaktadır (3). Son birkaç on yılda GBM araştırmalarında ilerlemeler olmasına rağmen GBM'nin moleküler belirleyicileri tam olarak anlaşılabilmiştir. Bu nedenle, erken tanıya ve bu hastalıkla mücadele için yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilecek GBM'nin başlangıcı ve ilerlemesine ilişkin açık bir mekanizmanın tanımlanması ve oluşturulması önemlidir. mikroRNA'lar (miRNA'lar) 1993'te keşfedilmiş olsa da, kanser ile olan ilişkileri ilk kez 2002'de rapor edilmiştir. MiRNA'lar, mRNA'nın 3' çevrilmemiş bölgelerindeki bağlanma bölgelerinin kısmi tamamlayıcılığı yoluyla gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol oynayan, 17-25 bp arasında değişen, kodlamayan küçük RNA'lardır (4). mikroRNA'lar, mRNA bölünmesi veya transkripsiyonel baskılama yoluyla gen ekspresyonunu düzenleyebilir (5). Bazı miRNA'lar, onkogenleri aşağı doğru düzenleyerek tümör baskılayıcı olarak görev yapabilirken, oncomir olarak adlandırılan diğerleri, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyon seviyelerini düşürerek tümör oluşumunu teşvik etme görevi görmektedir (6). MirBase'e göre insanlarda 1.917 öncü ve 2.654 olgun miRNA bulunmaktadır; her bir miRNA, birkaç mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu mRNA'ların her biri, farklı miRNA'lar tarafından düzenlenir; bu, mRNA'ları ve onun miRNA düzenleyicilerini haritalamak için odaklanmış bir çalışma gerektiren çok karmaşık bir düzenleyici mekanizmanın varlığına işaret eder. Düzensiz miRNA ekspresyon modelleri, pankreas, meme, kolon, akciğer ve cilt kanserleri gibi çok çeşitli insan malignitelerinde ve hastalıklarında gözlemlenmiştir (7, 8, 9, 10).

GBM modellerinde miRNA paternlerinin oluşturulmasına yönelik çalışmalar devam etse de tanı ve prognostik amaçlarla kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi henüz karşılanmamış çok önemli bir ihtiyaçtır. Bu nedenle mevcut çalışma, GEO veri tabanından toplanan TMZ dirençli GBM hücrelerinde miRNA ekspresyon profili ve mRNA veri setlerinin araştırılmasına ve ardından ilaca direnç gösteren ve göstermeyen ve GBM hücreleri arasında farklı şekilde eksprese edilen miRNA'ların tanımlanmasına odaklanmıştır. Ayrıca, bu çalışma aynı zamanda GBM gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan mekanizmanın daha iyi anlaşılması için hedeflerinin araştırılmasını ve hedef gen etkileşim ağlarının inşasını da ayrıntılarıyla anlatmaktadır. Son zamanlarda biyoinformatik analiz, çeşitli hastalıkların potansiyel moleküler mekanizmalarını ve terapötik hedeflerini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 9, 10). Artan sayıda miRNA/mRNA çiftinin, yüksek verimli mikrodizin ve biyoinformatik analiz yoluyla çeşitli kanser süreçlerinde önemli roller oynadığı bulunmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mikrodizi verileri

Glioblastoma multiforme (GBM), en sık görülen ve ölümcül malign primer beyin tümörüdür. Temozolomid (TMZ), GBM'yi tedavi etmek için umut verici bir kemoterapötik ajandır. Ancak TMZ'ye karşı direnç yüksek sıklıkta hızla gelişir. GBM hücrelerinin TMZ'ye direncinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılabilmiştir. Kodlamayan RNA'lar birçok kanserde anormal bir şekilde eksprese edilir ve ilaca direnç de dâhil olmak üzere patogenezinde oldukça rol oynamaktadır. GBM hücrelerinin TMZ'ye direncinde miRNA'ların rolünü sistematik olarak incelemek için, miRNA gen ekspresyonu mikrodizilerini kullanarak TMZ'ye dirençli hücre hattının ve TMZ'ye duyarlı hücre hattının gen ekspresyon profillerini oluşturduk. Analiz için GEO veri kümesinden GSE100775 ve GSE100736 erişim numarasına sahip GBM miRNA ekspresyon verileri ve gen ekspresyon verileri seçilmiştir. Mikrodiziler üzerinde RNA ekstraksiyonu ve hibridizasyonu için TMZ'ye dirençli hücreler ve TMZ'ye

duyarlı hücreler kullanılmıştır. Mevcut analizler için GSE100775 nolu veri Phalanx Human miRNA OneArray v7.1 platformuna dayalı olarak gerçekleştirilen miRNA ekspresyon verileri alınmıştır. GSE100736 verisinde, Phalanx Human lncRNA OneArray v1_mRNA (Agilent-074432) çipini temel alan bir platformda gerçekleştirilmiştir.

Mikrodizin veri analizi

GEO2R (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>), normal örneklerle karşılaştırıldığında GBM örneklerindeki ifadesi değişen miRNA'ları tanımlamak için GEO veri setindeki iki örnek grubunu karşılaştıran çevrimiçi bir araçtır. R platformundaki Bioconductor projesinin iki paketi olan GEOquery ve limma, GEO veri kümelerinden miRNA'ları tespit etmek için sağlanan işlenmiş mikro dizi verilerinin doğru analizini sağlar. Yanlış keşif oranı (FDR), Benjamini-Hochberg yöntemine dayalı olarak düzeltilmiş P değerleri (adj P değeri) uygulanarak en aza indirildi. $|\log_2 \text{Kat artış Değişimi (logFC)}| > 1$ ve adj P-değeri $< 0,05$, örneklerdeki ifadesi artmış veya azalmış miRNA'ların tespiti için kesme değerleri olarak alınmıştır (9,10).

MiRNA'ların hedef genlerinin belirlenmesi

MiRNA'ların doğrulanmış hedef genleri, literatürden elde edilen, manuel olarak kütürlüğünde miRNA hedef gen etkileşimlerinin bir veri tabanı olan miRDB (<https://mirdb.org/>) ve MirTarbase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw>) kullanılarak ortak olan hedef genler belirlendi (8).

Gen ontolojisi (GO) ve yolak analizi

Ek Açıklama, Görselleştirme ve Entegre Keşif Veritabanı (DAVID) (<http://david.ncicf.gov/>), genomik deneylerden elde edilen, gen fonksiyonunun yüksek verimli analizine yönelik bir web aracıdır. Bu çalışmada DAVID, gen ontolojisi (GO) ve Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) yolu analizini gerçekleştirmek için kullanıldı (11). GO, ontoloji terimlerini moleküler fonksiyon, hücresel bileşenler ve biyolojik süreçler halinde sınıflandırır. Belirli yollara haritalanabilecek düzensiz miRNA hedef genlerinin zenginleşmesini tanımlamak için KEGG yolu veri tabanı analizi yapıldı. Hem GO hem de KEGG yolu analizi, önemli zenginleşmenin seçimi için (FDR) $< 0,05$ olarak seçildi.

Hedef genlerin protein etkileşim ağı (PPI) analizi ve küme seçimi

PPI, tahmin edilen ve bilinen protein-protein etkileşimlerinin bir veri tabanı olan Etkileşimli

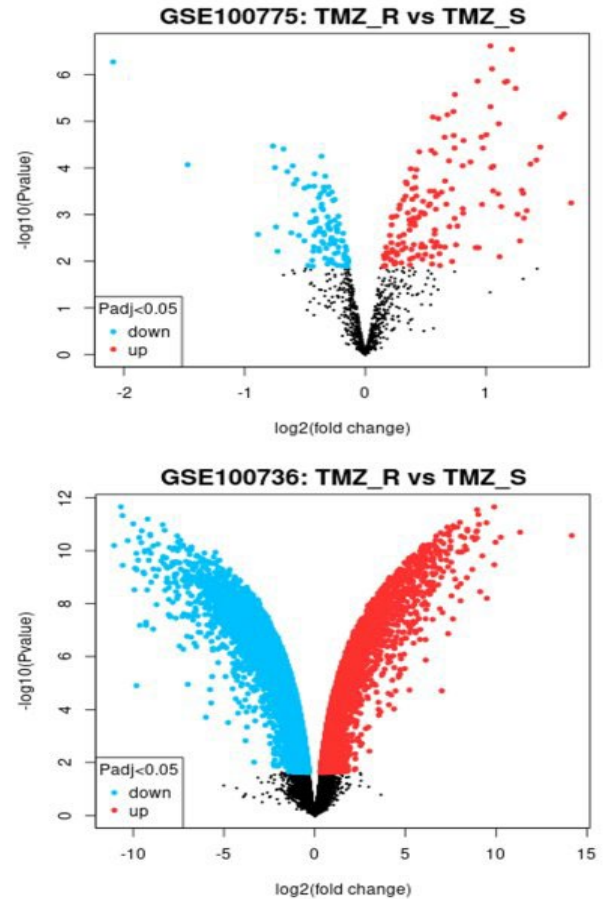
Genlerin/Proteinlerin Alınması için Arama Aracı (STRING, <http://string.embl.de/>) (12) kullanılarak oluşturuldu. PPI ağı yüksek güven puanıyla (güven puanı ≥ 7) oluşturuldu ve Cytoscape 3.9.1 yazılımıyla görselleştirildi. Ağdaki işlevsel modülleri tespit etmek için bir Cytoscape eklentisi olan Cytohubba kullanıldı (13). Hub gen olarak ilk 10 gen MCC skoruna göre belirlendi.

BULGULAR

İfadesi değişen miRNA ve Genler

Analizler sonucunda seçilen genler ve miRNA'lar $P < 0.05$ ve $|\log_2 \text{FC}| > 0$ olarak seçilmiştir. (Tablo 1). GSE100736 nolu veri analizi sonrasında 5257 genin ifadesinin azaldığı 1705 genin ifadesinin GSE100775 nolu miRNA analizinde 247 miRNA ifadesinde değişiklik olmuştur. MiRNA ve mRNA verilerine ait volkanoblot şekilleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Bunlardan 150 miRNA'nın ifadesi artarken 97 miRNA'nın ifadesi azalmıştır arttığı görülmüştür. İfadesi en çok artan ve azalan ilk 10 miRNA Tablo 1'de verilmiştir. GSE100736 nolu veri analizi ile ifadesi en çok değişen ilk 20 gen Tablo 2'de verilmiştir.

Şekil 1. GSE100775 ve GSE100736 nolu verilere ait volkanoblot şekilleri. Kırmızı noktalar artan mavi noktalar azalan gen ve miRNA'ları göstermektedir.



MiRNA gen düzenleyici ağının tanımlanması

MiRNA'lar translyasyon sonrası gen ekspresyonunun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığından, artan ve azalan 3 miRNA'nın (Tablo 1) hedef genlerine bakılmıştır. MiRNA'ların hedef genlerine miRDB ve MirTarbase'in veri tabanlarının ortak genleri ile ulaşılmıştır ve GSE100736 nolu veri analizi sonucu elde edilen artan azalan gen verileri ile

karşılaştırılmıştır. MiRNA'lar ve hedef gen sayıları Tablo 3'de verilmiştir. Daha sonra hedef genler ile mRNA datasında ifadesi artan ve azalan genler karşılaştırılmıştır. MiRNA ve hedef mRNA arasındaki ifadenin ters bir ilişkisi vardır. İfadesi artan miRNA'ların hedef genleri ile ifadesi azalan genler ve ifadesi azalan miRNA'ların hedef genleri ile de ifadesi artan genler karşılaştırılmıştır. İfadesi artan ve azalan ilk 3 miRNA'nın hedef gen sayıları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo1. İfadesi en çok değişen ilk 10 miRNA

İfadesi azalan miRNA'lar				İfadesi artan miRNA'lar			
miRNA_ID	adj.P.Val	P.Value	logFC	miRNA_ID	adj.P.Val	P.Value	logFC
hsa-miR-9-5p	0,000169	5,29E-07	-2	hsa-miR-106b-5p	0,006619	5,67E-04	1,7
hsa-miR-4259	0,002271	8,54E-05	-1,4	hsa-miR-193b-3p	0,000518	6,95E-06	1,6
hsa-miR-4632-5p	0,017284	2,64E-03	-0,8	hsa-miR-17-5p	0,000518	8,10E-06	1,6
hsa-miR-9-3p	0,001384	3,39E-05	-0,7	hsa-miR-92a-3p	0,001384	3,56E-05	1,4
hsa-miR-92b-5p	0,002316	9,85E-05	-0,7	hsa-miR-19b-3p	0,002031	6,78E-05	1,4
hsa-miR-3665	0,013367	1,84E-03	-0,7	hsa-miR-6765-3p	0,008164	8,27E-04	1,3
hsa-miR-4530	0,030175	6,11E-03	-0,7	hsa-miR-1260b	0,010126	1,19E-03	1,3
hsa-miR-138-5p	0,00139	3,92E-05	-0,6	hsa-miR-20a-5p	0,004936	3,53E-04	1,3
hsa-miR-1908-5p	0,002622	1,20E-04	-0,6	hsa-miR-106a-5p	0,00465	3,02E-04	1,2
hsa-miR-22-3p	0,016412	2,45E-03	-0,6	hsa-miR-3175	0,022019	3,66E-03	1,2

Tablo2. İfadesi en çok artan ve azalan ilk 20 gen

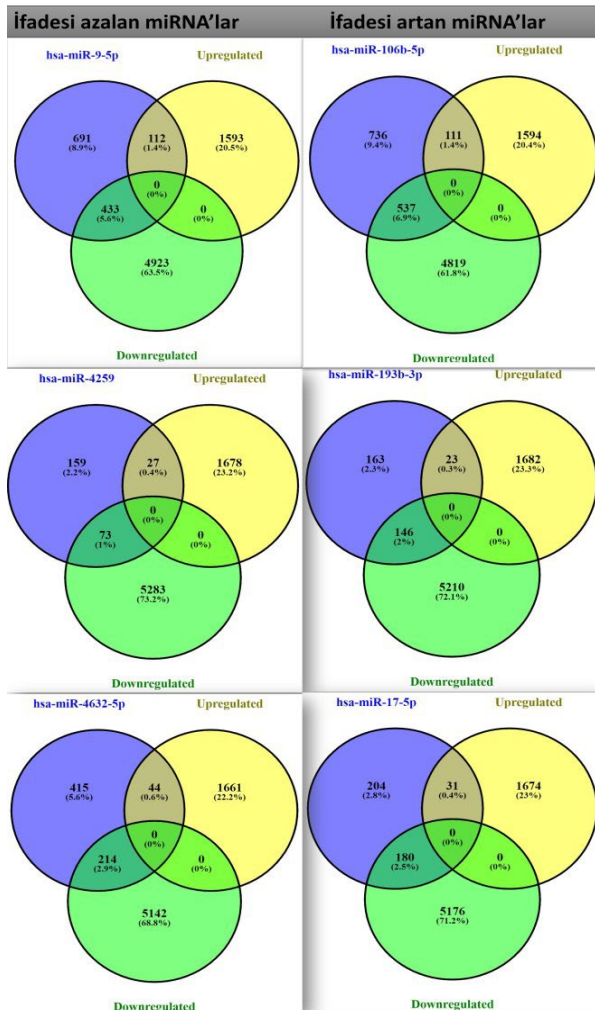
İfadesi azalan genler				İfadesi artan genler			
Gen sembolü	adj.P.Val	P.Value	logFC	Gen Sembolü	adj.P.Val	P.Value	logFC
SOX2	6,13E-08	6,34E-11	-11	H19	4,68E-08	2,66E-11	14
SPP1	4,66E-08	2,17E-12	-10	C4BPB	4,66E-08	2,00E-11	11
UCHL1	4,66E-08	-10	-10	CDKN2C	4,73E-08	3,09E-11	10
GJA1	1,07E-07	3,55E-10	-10	KRT17	5,73E-08	4,80E-11	9,9
COL1A2	4,66E-08	9,54E-12	-10	S100P	4,66E-08	2,19E-12	9,9
IRX1	3,38E-07	3,00E-09	-9,94	CDA	1,04E-07	3,37E-10	9,9
LYPD1	1,25E-07	4,58E-10	-9,9	MAOB	5,30E-07	6,29E-09	9,49
IGFBP2	7,00E-08	1,26E-10	-9,83	STEAP4	4,66E-08	8,69E-12	9,47
EPHA3	4,73E-08	3,17E-11	-9,67	CHCHD10	8,11E-08	1,56E-10	9,24
KHDRBS3	2,63E-06	6,64E-08	-9,64	FAF1	3,77E-07	3,53E-09	9,12
PLAU	5,77E-08	4,93E-11	-9,56	MIF	4,66E-08	1,01E-11	9,05
TENM2	4,66E-08	1,76E-11	-9,54	WISP2	4,66E-08	4,23E-12	9,01
RARB	1,49E-07	6,41E-10	-9,44	MARC1	4,66E-08	2,79E-12	8,95
AUTS2	6,76E-08	1,12E-10	-9,38	SERPINB1	4,66E-08	1,76E-11	8,94
NRN1	6,66E-08	9,91E-11	-9,37	SLPI	4,73E-08	3,27E-11	8,94
BCHE	2,64E-06	6,68E-08	-9,29	ALPP	4,66E-08	1,94E-11	8,9
GPM6A	3,40E-07	3,03E-09	-9,24	HSPA1A	5,31E-08	3,82E-11	8,82
NEFL	4,66E-08	6,33E-12	-9,21	SLC43A3	4,73E-08	3,12E-11	8,69
CNN3	6,47E-08	9,29E-11	-9,16	EREG	1,30E-07	5,09E-10	8,69
PTN	9,03E-08	2,27E-10	-9,15	KYNU	4,66E-08	1,53E-11	8,42

Tablo 3. İfadesi değişen ilk 3 miRNA'ların hedef gen sayısı

İfadesi azalan miRNA'lar		İfadesi artan miRNA'lar	
miRNA_ID	Hedef gen sayısı	miRNA_ID	Hedef Gen sayısı
hsa-miR-9-5p	1236	hsa-miR-106b-5p	1384
hsa-miR-4259	259	hsa-miR-193b-3p	332
hsa-miR-4632-5p	673	hsa-miR-17-5p	1333

En çok ifadesi artan hsa-miR-106b-5p'nin hedef genleri ile ifadesi azalan genler karşılaştırıldığında 1384 hedef gen 537 tanesinin ifadesi azalan genler olduğu ortaya çıkmıştır. Hsa-miR-193b-3p'nin 332 hedef geninden 146'sı yine ifadesi azalan genlerle örtüşürken hsa-miR-17-5p'in 415 hedef genin 180'i ifadesi azalan genlerle örtüşmüştür. İfadesi azalan miRNA'lardan hsa-miR-9-5p'in 1236 hedef gen 112 ifadesi artan genle, hsa-miR-4259'un 259 hedef geninden 27'si ve hsa-miR-4632-5p'nin 673 hedef geninden 44'ü ifadesi artan genlerle örtüşmüştür. MiRNA'ların hedef genlerinin ifadesi artan ve azalan genler ile karşılaştırılması Şekil 2'de verilmiştir.

Şekil 2. İfadesi azalan miRNA'ların Hedef genlerinin ifadesi artan ve azalan genler ile karşılaştırılması ve ortak genler



Gen ontolojisi (GO) fonksiyonel açıklaması ve hedef genlerin yol zenginleştirilmesi

Hedef genlerin ifadesi değişen genlerle örtüşen genlerin biyolojik yollar hakkında bilgi edinmek için, genomik deneylerden elde edilen genlerin işlevsel açıklamalarına yönelik internet üzerinden erişilebilen bir program olan DAVID yazılımını kullanarak GO kategorileri ve yolak zenginleştirme analizi yapıldı. Gen listesi, biyolojik süreç (BP), hücresel bileşen (CC) ve moleküler fonksiyon (MF) gibi alt ontolojiler halinde gruplandırılan farklı GO terimlerinde zenginleştirme açısından analiz edildi. Hsa-miR-4259 (27 örtüşen gen) ve hsa-miR-4632-5p (44 örtüşen gen) yollara dağılmamıştır. Hsa-miR-9-5p'nin gen sayısının azlığından dolayı KEGG yollarına ayrılmamıştır. GO:0031012~extracellular matrix, GO:0030198~extracellular matrix organization, GO:0005788~endoplasmic reticulum lümen, GO:0030199~collagen fibril organization, GO:0005178~integrin binding GO terimlerinde zenginleştiği görülmüştür. Analiz sonuçları hedef genler için önemli GO terimi ve KEGG yolları Tablo 4, 5 ve 6'da verilmiştir.

Önemli ölçüde zenginleştirilen ana yollar, kanserde en yüksek sayıda hedef gen, ardından fokal adezyon, PI3K-Akt sinyali, kanserde mikroRNA'lar içeren yolları içermektedir. Kanserdeki yollar, kritik rol oynayan Wnt, p53, VEGF, kalsiyum, HIF-1, PPAR, Notch, PI3K-Akt, MAPK, Östrojen, cAMP, TGF beta, Hedgehog, Jak-STAT ve mTOR yolları gibi farklı sinyal yollarını içermektedir. İnvazyon ve metastaz, hücre proliferasyonu, adezyon, anjiyogenez, apoptoz ve kemoterapiye dirençteki rolleri vardır. PI3K-Akt sinyali GBM'nin gelişiminde ve ilerlemesinde hayati bir rol oynar. Yolak zenginleştirme analizi böylece GBM gelişiminde bu miRNA'ların önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Farklı ifade edilen miRNA hedef genlerinin PPI ağ yapısı ve modül analizi

Hedef genler arasındaki etkileşimi anlamak için, gerekli minimum etkileşim puanı kriteri yüksek güven (0,4) olarak ayarlanan STRING veritabanı kullanılarak PPI ağı

oluşturuldu. PPI zenginleştirilmesi, miRNA'ların hedef genleriyle ifadesi değişen genlerin ortak olanları üzerinden yapıldı. PPI etkileşim ağı, Cytoscape tabanlı bir eklenti olan

cytohubba kullanılarak hub genlerin tanımlanması için araştırıldı. Her miRNA için 10 hub gen tanımlandı (Şekil 3-4).

Tablo 4 .Hsa-miR-17-5p 2'nin miRNA -mRNA örtüşen genlerin zenginleştiği GO ve KEGG yolları

Kategori	Gen Ontolojisi	Gen sayısı	Genler
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006468~protein phosphorylation	14	MAP3K2, EPHA5, EPHA4, BMPR2, LIMK1, PIK3R1, SMAD5, TGFB2, RPS6KA4, CREB1, STK17B, WNK3, MKNK2, AAK1
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0005905~clathrin-coated pit	4	BMPR2, AAK1, VLDLR, LDLR
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0030229~very-low-density lipoprotein particle receptor activity	3	VLDLR, LRP8, LDLR
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004672~protein kinase activity	10	MAP3K2, EPHA4, PDK, CCND1, STK17B, LIMK1, WNK3, MKNK2, AAK1, MAP3K14
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0005041~low-density lipoprotein receptor activity	3	VLDLR, LRP8, LDLR
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0046872~metal ion binding	37	MTMR3, BMPR2, BNC2, PRDM6, GLIS3, ZBTB20, ZBTB4, ZBTB41, ZC3H12C, LASP1, SALL1, MKNK2, ZNF800, ANKDY1, ITGB8, USP46, ZBTB18, MAP3K2, ANKIB1, ITGA4, OSR1, LIMK1, MEX3D, SMAD5, PGM2L1, TOPORS, TGFB2, CNOT4, REST, RUFY2, MKRN1, CAPRN2, RLIM, TRIM36, ADAM9, WDFY3, CREB5
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004674~protein serine/threonine kinase activity	10	RPS6KA4, MAP3K2, BMPR2, STK17B, LIMK1, WNK3, MKNK2, AAK1, MAP3K14, TGFB2
KEGG_PATHWAY	hsa04360:Axon guidance	11	EPHA5, EPHA4, SEMA7A, FZD3, BMPR2, DPYSL2, SEMA4B, LIMK1, PIK3R1, SSH2, SSH1
KEGG_PATHWAY	hsa04668:TNF signaling pathway	6	RPS6KA4, CREB1, IRF1, PIK3R1, MAP3K14, CREB5
KEGG_PATHWAY	hsa05165:Human papillomavirus infection	9	RBL2, FZD3, CREB1, CCND1, ITGA4, IRF1, ITGB8, PIK3R1, CREB5
KEGG_PATHWAY	hsa04810:Regulation of actin cytoskeleton	7	TIAM1, ITGA4, LIMK1, ITGB8, PIK3R1, SSH2, SSH1
KEGG_PATHWAY	hsa04068:FoxO signaling pathway	5	RBL2, CCND1, S1PR1, PIK3R1, TGFB2
KEGG_PATHWAY	hsa04380:Osteoclast differentiation	5	CREB1, CTSK, PIK3R1, MAP3K14, TGFB2
KEGG_PATHWAY	hsa05203:Viral carcinogenesis	6	RBL2, KAT2B, CREB1, CCND1, PIK3R1, CREB5
KEGG_PATHWAY	hsa04550:Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	5	FZD3, REST, BMPR2, PIK3R1, SMAD5

Tablo 5. Hsa-miR-193b-3p miRNA -mRNA örtüşen genlerin zenginleştiği GO ve KEGG yolları

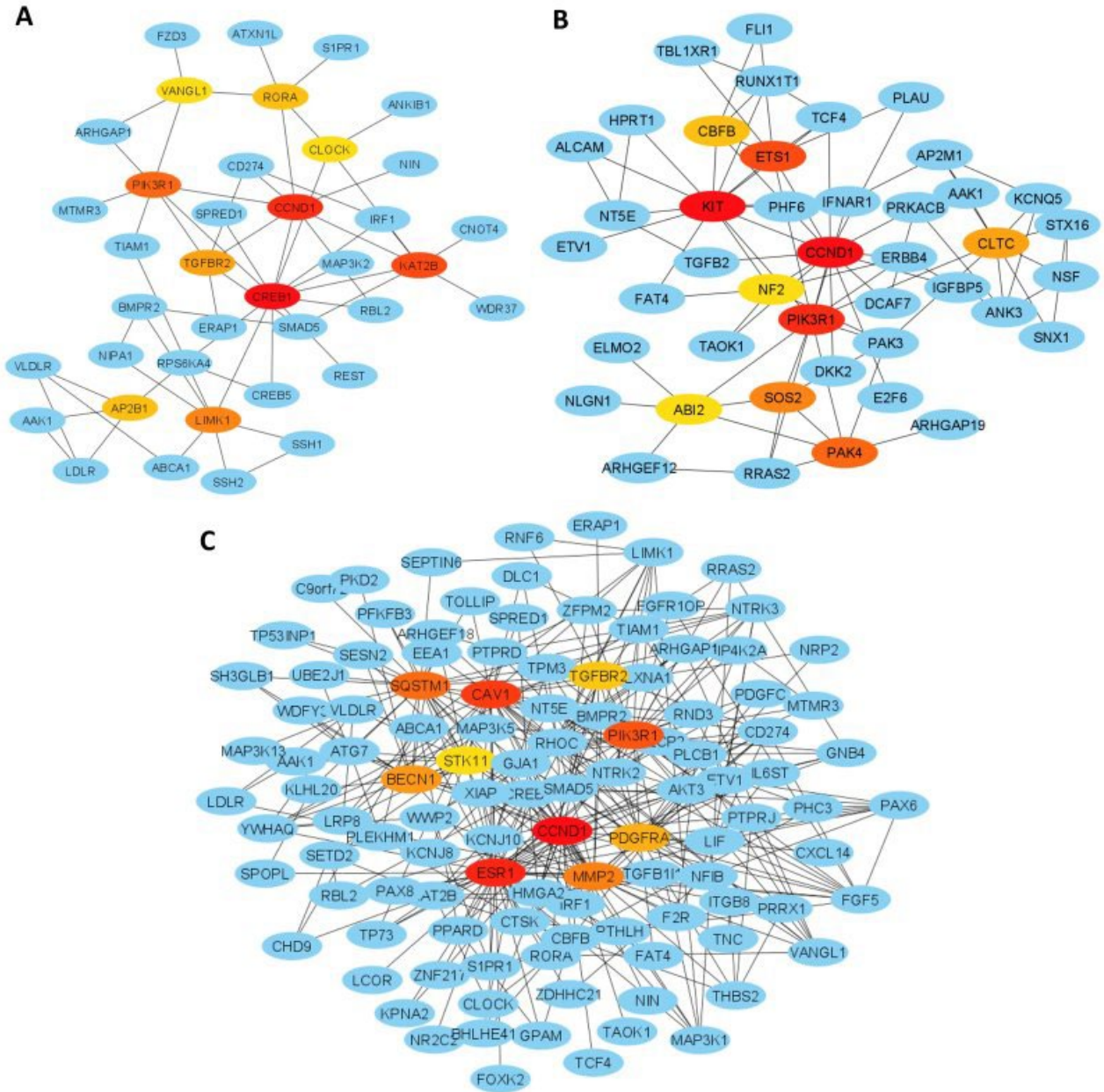
Kategori	Gen Ontolojisi	Gen sayısı	Genler
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006468~protein phosphorylation	11	MAPK10, EPHA5, TGFB2, TAOK1, AAK1, TESK2, PIK3R1, PAK3, PRKACB, ACVR2A, PAK4
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0005634~nucleus	55	CLSTN1, UBP1, TESK2, ETS1, PHF6, DCAF7, ING5, ALKBH5, CCND1, ZNF385B, PRKACB, HSBP1, ETV1, SIRT7, HNRNPUL2, SYF2, TBL1XR1, SPOPL, TRIB2, CLOCK, USP13, INO80D, CBF, ARHGAP19, PIK3R1, ZBTB5, LPP, ATXN1, ERBB4, DHRS7B, TP53INP1, CAMTA1, SF3B1, E2F6, RUNX1T1, CBX7, ZNF582, HACE1, PLEKHA2, MDH2, SIAH1, MICAL2, ARID3B, FLI1, MAPK10, ZBTB6, PER3, ZNF37A, ABI2, ZNF71, NOVA1, TCF4, PDCD2, NF2, CCNJL
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004712~protein serine/threonine/tyrosine kinase activity	9	EPHA5, ERBB4, TAOK1, KIT, AAK1, TESK2, PAK3, PRKACB, PAK4
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004672~protein kinase activity	8	MAPK10, CCND1, TAOK1, AAK1, TESK2, TRIB2, PRKACB, PAK4
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004674~protein serine/threonine kinase	8	MAPK10, TAOK1, AAK1, TESK2, PAK3, PRKACB, ACVR2A, PAK4

activity			
Kategori	Gen Ontolojisi	Gen sayısı	Genler
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006357~regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	20	ZNF582, CBF, UBP1, ETV1, HOXD13, CTDSPL2, SIRT7, ARID3B, ZBTB5, ETS1, PHF6, FLI1, ZBTB6, ZNF37A, ZNF71, TBL1XR1, CAMTA1, TCF4, CLOCK, E2F6
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0046777~protein autophosphorylation	5	ERBB4, TAOK1, KIT, AAK1, PRKACB
KEGG_PATHWAY	hsa04014:Ras signaling pathway	11	MAPK10, RALGAPB, KIT, RRAS2, PIK3R1, PAK3, RGL1, ETS1, PRKACB, SOS2, PAK4
KEGG_PATHWAY	hsa05200:Pathways in cancer	11	MAPK10, TGFB2, ARHGEF12, CCND1, KIT, PIK3R1, ETS1, PRKACB, SOS2, RUNX1T1, IFNAR1
KEGG_PATHWAY	hsa05205:Proteoglycans in cancer	10	TGFB2, ARHGEF12, CCND1, PLAU, ERBB4, RRAS2, ANK3, PIK3R1, PRKACB, SOS2
KEGG_PATHWAY	hsa04010:MAPK signaling pathway	9	MAPK10, TGFB2, ERBB4, TAOK1, STMN1, KIT, RRAS2, PRKACB, SOS2
KEGG_PATHWAY	hsa04310:Wnt signaling pathway	7	MAPK10, CCND1, TBL1XR1, DAAM2, SIAH1, PRKACB, DKK2
KEGG_PATHWAY	hsa04810:Regulation of actin cytoskeleton	7	ARHGEF12, ABI2, RRAS2, PIK3R1, PAK3, SOS2, PAK4
KEGG_PATHWAY	hsa05211:Renal cell carcinoma	6	TGFB2, PIK3R1, PAK3, ETS1, SOS2, PAK4
KEGG_PATHWAY	hsa04012:ErbB signaling pathway	6	MAPK10, ERBB4, PIK3R1, PAK3, SOS2, PAK4
KEGG_PATHWAY	hsa04510:Focal adhesion	6	MAPK10, CCND1, PIK3R1, PAK3, SOS2, PAK4

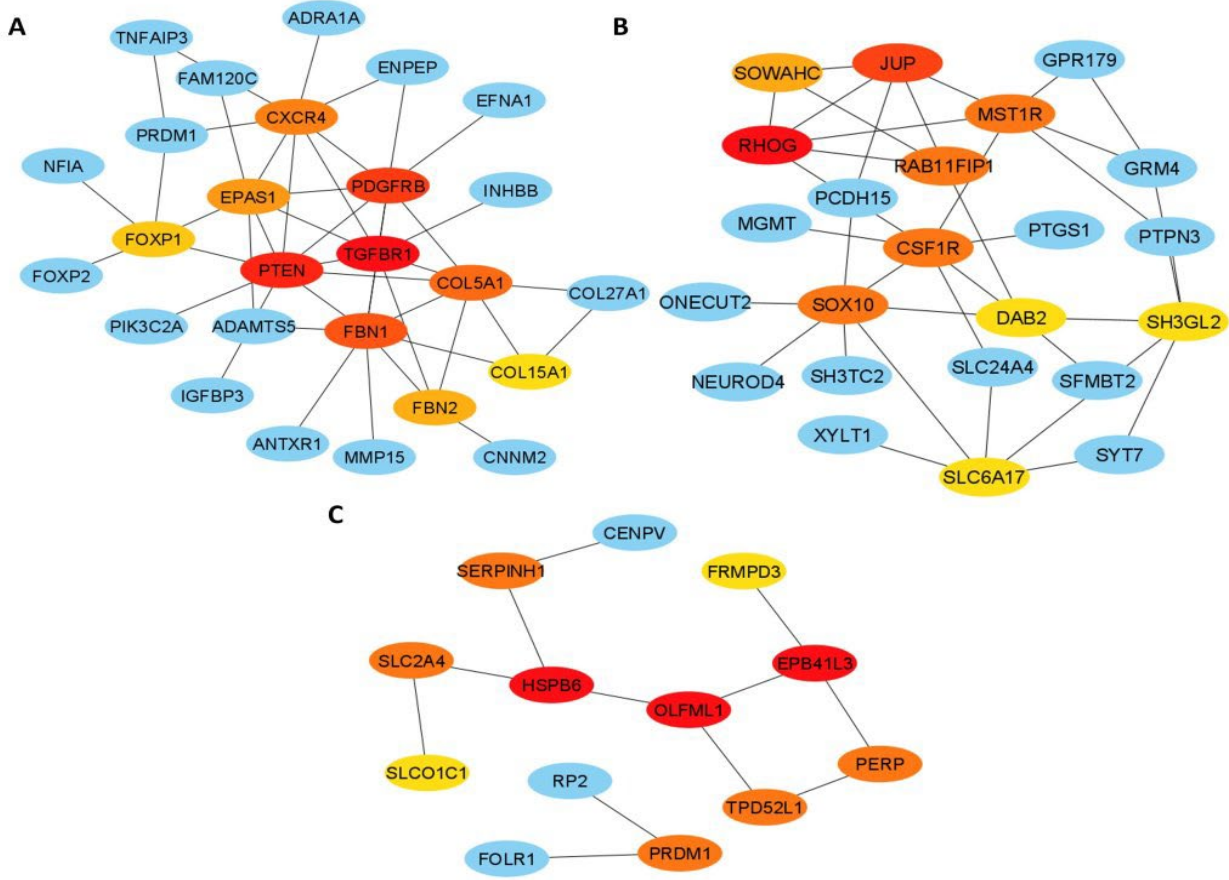
Tablo 6. Hsa-miR-106b-5p miRNA -mRNA örtüşen genlerin zenginleştiği GO ve KEGG yolları

Kategori	Gen Ontolojisi	Gen sayısı
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0000122~negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	49
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006357~regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	66
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006468~protein phosphorylation	26
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006914~autophagy	10
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0000785~chromatin	41
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0046872~metal ion binding	90
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0005524~ATP binding	59
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0003677~DNA binding	52
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0000981~RNA polymerase II transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	49
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0003700~transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	29
GOTERM_MF_DIRECT	GO:1990837~sequence-specific double-stranded DNA binding	24
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004712~protein serine/threonine/tyrosine kinase activity	23
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0001228~transcriptional activator activity, RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific binding	20
KEGG_PATHWAY	hsa04151:PI3K-Akt signaling pathway	20
KEGG_PATHWAY	hsa04010:MAPK signaling pathway	17
KEGG_PATHWAY	hsa04810:Regulation of actin cytoskeleton	15
KEGG_PATHWAY	hsa04140:Autophagy - animal	13
KEGG_PATHWAY	hsa04510:Focal adhesion	12
KEGG_PATHWAY	hsa05207:Chemical carcinogenesis - receptor activation	12
KEGG_PATHWAY	hsa04668:TNF signaling pathway	10
KEGG_PATHWAY	hsa04550:Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	10

Şekil 3. Birlikte ifade edilen DEG'lerin protein-protein etkileşimi. İfadesi artan genlerin Cytoscape cytohubba analizi sonucu öne çıkan 10 hub gen. A. hsa-miR-17-5p'nin cytoscape Cytohubba analizi. B. hsa-miR-193b-3p Cytoscape Cytohubba analizi C. Hsa-miR-106b-5p2nin cytoscape analizi



Şekil 4. Birlikte ifade edilen DEG'lerin protein-protein etkileşimi. İfadesi azalan genlerin Cytoscape cytohubba analizi sonucu öne çıkan 10 hub gen. A. hsa-miR-9-5p'nin cytoscape Cytohubba analizi. B. hsa-miR-4632-5p Cytoscape Cytohubba analizi C. Hsa-miR-4259'nin cytoscape analizi



TARTIŞMA

GBM, hayatta kalma oranının azalması ve yüksek derecede nüksetme ile son derece ölümcül bir beyin kanseri türüdür. Etkili tedavi stratejileri bulmak için önemli çabalar sarf edilmiş olmasına rağmen, hastanın hayatta kalmasında anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir (11). Bu nedenle hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynayan moleküler belirteçlerin anlaşılmasını gerektiren yeni tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine acil ihtiyaç vardır. Tümör baskılayıcı genlerin veya onkogenlerin endojen düzenleyicileri olan miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler, kanserin ilerlemesinde veya gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (9, 12). GEO'dan alınan mikrodizin ekspresyon verilerinin analizi, GSE100736 nolu veri analizi sonrasında 5257 genin ifadesinin azaldığı 1705 genin ifadesinin GSE100775 nolu miRNA analizinde 247 miRNA ifadesinde değişiklik olmuştur. Bunlardan 150 miRNA'nın ifadesi artarken 97miRNA'nın ifadesi azalmıştır.

İfadesi değişen miRNA'lar arasında en yüksek ortalama azalmış regülasyonu gösteren hsa-miR-9-5p, hsa-miR-4259 ve hsa-miR-4632-5p, artmış regülasyon gösteren ise hsa-miR-106b-5p, hsa-miR-17-5p ve hsa-miR-193b-3p'nin farklı kanser türlerinin düzenlenmesinde yer aldığı zaten rapor edilmiştir. İfadesi azalan miRNA'lardan hsa-miR-9-5p'nin yüksek oranda korunmuş bir miRNA'dır ve miR-9 ekspresyonunun anormal düzenlenmesinin hastalık patolojisi üzerinde çeşitli etkileri vardır. MiR-9, çeşitli kanserlerde ikili bir tümör baskılayıcı veya oncomiR aktivitesi oynayabilir. Çalışmamızda daha önce GBM ile ilişkili olarak söylenen TGFBR1, PTEN, PDGFRB, FBN1 COL5A1, CXCR4, EPAS1, FBN2, COL15A1,FOXP1 genleri hub genler olarak öne çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda SOX2, PTCH1, FOXP1, CAMTA1 genleri miR-9-5p'nin proliferasyon, stemness, kemorezistansa etkili genler olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz öne çıkan yeni genler daha önce çalışılmamış ilk kez önerilmektedir (13-16). Gen ontoloji analizlerinde ise hücre dışı matrikste önemli genler

zenginleşmiştir. Hsa-miR-4259 ise daha önce GBM de çalışılmamış ilk kez çalışmamızda öne çıkan miRNA'lar arasında çıkmıştır. Hsa-miR-4259 Yanlış eşleşme onarımında görev alan MLH3 ve P53 sinyal yolağında rol alan PERP genlerinin düzenlenmesinde rol alarak hücre çoğalmasını ve metastazını etkileyebilir. GBM TMZ direncinde rol oynayabilir ve prognostik bir biyobelirteç ve terapötik aday olarak hizmet edebilir. Bu çalışmada belirlenen düzensizleşmiş miRNA'lar, gliomaların tümörogenezine ve malign ilerlemesine katkıda bulunur ve ileri düzeydeki glioma patolojik sınıflandırması ve prognozu için kullanışlı işaretçiler olarak hizmet edebilir. Zhu ve ark. 2015, yaptıkları bir çalışmada (17) hsa-miR-4632-5p'nin ifadesi değişen miRNA'lar arasında olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada belirlenen düzensizleşmiş miRNA'lar, gliomaların tümörogenezine ve malign ilerlemesine katkıda bulunacağı ve ileri düzeydeki glioma patolojik sınıflandırması ve prognozu için kullanışlı işaretçiler olarak hizmet edebileceği önerilmiştir. Hsa-miR-4632-5p'nin GBM TMZ direncinde rol oynadığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

İfadesi artan miRNA'lardan hsa-miR-106b-5p Shi ve ark., 2022' de (18) yaptıkları çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde ifadesi artan miRNA'lar arasında çıkmıştır. Glioblastoma kök hücrelerinin serum kaynaklı farklılaşmasının, bu kümeye ait miRNA'ların ekspresyon seviyelerini azalttığı daha önce gösterilmiştir (19). Brett ve ark., 2011 yetişkin fare nöronal kök/progenitor hücrelerinde miR-106b~25 kümesinin tamamının ekspresyonunun, bunların yeni nöronlar üretme yeteneklerini arttırdığını göstermiştir (20). CD44+ mide kanseri kök benzeri hücrelerinde, kümenin tamamı önemli ölçüde yukarı doğru düzenlenmiştir ve miR-106b'nin inhibisyonu, TGF-β/Smad sinyal yolunun baskılanması yoluyla kendini yenileme kapasitesinin ve hücre istilasının azalmasına yol açmıştır (20). Çalışmamızda yapılan entegre analiz sonucunda CCND1, ESR1, CAV1, PIK3R1, SQSTM1, MMP2, BECN1, PDGFRA2 ve STK11 genlerinin düzenlenmesinde rol almaktadır. hsa-miR-17-5p ise en düzensiz miRNA olup GBM'de bilinen bir onko-miRNA'dır (21). Diğer çalışmalarla tutarlı olarak miR-17-5p, GSC proliferasyonunu uyardığı için GSC'lerde yüksek oranda eksprese edilmiştir (22-24). GBM'de miR-17-92 kümesi yüksek oranda eksprese edilir ve kötü prognozla ilişkilidir (21). Düzenlediği hub genler ise KIT, CCND1, PIK3R1, ETS1, PAK4, SOS2, CLTC, CFBF, ABI2 ve NF2

genleri olarak öne çıkmıştır. TMZ direncinde rol oynadıkları önerilmektedir. Son olarak ifadesi artan bir diğer miRNA hsa-miR-193b-3p'dir. hsa-miR-193b-3p'nin, glioma ve kolorektal kanserde daha yüksek ekspresyonunun keşfedilmesine rağmen bir tümör baskılayıcı olduğu görülmektedir (25-26) . Hsa-miR-193b'nin azalmış ekspresyon seviyeleri prostat, akciğer, pankreas, mide ve karaciğer kanserlerinin yanı sıra kanser hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu, invazivliği veya metastazı üzerinde inhibe edici bir etki gösterdiği melanomda da gözlenmiştir (27-29). Çalışmamızda hsa-miR-193b'nin ifadesinin arttığı ve özellikle hücre canlılığı hem de çoğalması üzerinde etkili yollarda zenginleştiği görülmüştür.

SONUÇ

TMZ, DNA'nın alkalileştirici bir maddesidir ve erken insan glioma gelişimi olasılığını azaltır. GBM'yi tedavi etmek için olası bir ilaçtır, ancak günümüzde TMZ kullanmanın hastaların ilaca direnç geliştirmesi gibi bir dezavantajı vardır. Bu nedenle, ilaç direncinde yer alan önemli düzenleyicilerin ve düzenleyici süreçlerin tutarlı bir şekilde anlaşılması önemlidir. Bu çalışma, mRNA'ların ekspresyonunu düzenleyen miRNA'ların önemini ortaya koymaktadır. Bu mRNA'lar, kanser hücrelerinin işlevinde ve ilaca dirençli hale gelmesinde önemli rol oynamaktadırlar.

Etik: Metodolojik olarak bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; YH, AKG, dizaynı; YH, AKG, Literatür taraması; YH, AKG, verilerin toplanması ve işlenmesi; YH, AKG, istatistik; YH, AKG, yazım aşaması; YH, AKG.

Author contribution status; The concept of the study; YH, AKG, design; YH, AKG, literature review; YH, AKG, collecting and processing data; YH, AKG, statistics; YH, AKG, writing phase; YH, AKG.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/ajeetbd.1400022>


KAYNAKLAR

1. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:1985-96.

2. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15
3. Nicholas MK. Glioblastoma multiforme: evidence-based approach to therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:S23-7.
4. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136:215-33.
5. Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: processing, maturation, target recognition and regulatory functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011;3:83-92.
6. Luo JW, Wang X, Yang Y, et al. Role of micro-RNA (miRNA) in pathogenesis of glioblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1630-9.
7. Chou CH, Shrestha S, Yang CD, et al. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res* 2018;46:D296-302.
8. Karadağ Gürel A, Gürel S. To detect potential pathways and target genes in infantile Pompe patients using computational analysis. *Bioimpacts*. 2022;12(2):89-105. doi: 10.34172/bi.2022.23467. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35411297; PMCID: PMC8905584.
9. KARADAĞ A, GÜREL S (August 1, 2022) Pediatrik Obezite ile ilişkili Anahtar Genlerin ve Yolakların Tanımlanması. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi* 5 2 51-57.
10. Gürel AK, Gürel S. Identification of novel potential molecular targets associated with pediatric septic shock by integrated bioinformatics analysis and validation of in vitro septic shock model. *J Surg Med*. 2022;6(12):932-938.
11. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 2009;4:44-57.
12. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res* 2015;43:D447-52.
13. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003;13:2498-504.
14. Sun Q, Dong H, Li Y, Yuan Fe, Xu Y, Mao S, Xiong X, Chen Q, Liu B. Small GTPase RHOE/RND3, a new critical regulator of NF- κ B signalling in glioblastoma multiforme? *Cell Prolif*. 2019; 52(5):e12665.
15. Yuan Y, Li J, Xiang W, Liu Y, Mao Q. Analyzing the interactions of mRNAs, miRNAs, lncRNAs and circRNAs to predict competing endogenous RNA networks in glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;137(3):493-502.
16. Malzkorn B, Wolter F, Liesenberg M, Grzendowski K, Stuhler H, E. Meyer, et al. 2010. Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas. *Brain Pathol*. 20: 539-550.
17. Munoz, J. L., S. A. Bliss, S. J. Greco, S. H. Ramkissoon, K. L. Ligon, and P. Rameshwar. 2013. Delivery of functional anti-miR-9 by mesenchymal stem cell-derived exosomes to glioblastoma multiforme cells conferred chemosensitivity. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 2: e126.
18. Jeon, H. M., Y. W. Sohn, S. Y. Oh, S. H. Kim, S. Beck, S. Kim, et al. 2011. ID4 imparts chemoresistance and cancer stemness to glioma cells by derepressing miR-9*-mediated suppression of SOX2. *Cancer Res*. 71: 3410-3421.
19. Schraivogel, D., L. Weinmann, D. Beier, G. Tabatabai, A. Eichner, J. Y. Zhu, et al. 2011. CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9* in glioblastoma stem cells. *EMBO J*. 30: 4309-4322.
20. Zhu, X., P., Mou K. J., Xu O.F., et al. Microarray analysis of the aberrant microRNA expression pattern in gliomas of different grades *ONCOLOGY REPORTS* 34: 318-324, 2015.
21. Shi Y, Zhang B, Zhu J, Huang W, Han B, Wang Q, Qi C, Wang M, Liu F. miR-106b-5p Inhibits IRF1/IFN- β Signaling to Promote M2 Macrophage Polarization of Glioblastoma. *Onco Targets Ther*. 2020 Jul 30;13:7479-7492.
22. Aldaz, B. et al. Involvement of miRNAs in the differentiation of human glioblastoma multiforme stem-like cells. *PLoS One* 8, e77098 (2013).
23. Brett, J. O., Renault, V. M., Rafalski, V. A., Webb, A. E. & Brunet, A. The microRNA cluster miR-106b-25 regulates adult neural stem/progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *Aging* 3, 108-124 (2011).
24. Gruszka R., Zakrzewska M. The Oncogenic Relevance of miR-17-92 Cluster and Its Paralogous miR-106b-25 and miR-106a-363 Clusters in Brain Tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:879.
25. Ernst A., Campos B., Meier J., Devens F., Liesenberg F., Wolter M., Reifenberger G., Herold-Mende C., Lichter P., Radlwimmer B. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma spheroid cultures. *Oncogene*. 2010;29:3411-3422.
26. Schraivogel D., Weinmann L., Beier D., Tabatabai G., Eichner A., Zhu J.Y., Anton M., Sixt M., Weller M., Beier C.P., et al. CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9* in glioblastoma stem cells. *EMBO J*. 2011;30:4309-4322.
27. Li H., Yang B.B. Stress response of glioblastoma cells mediated by miR-17-5p targeting PTEN and the passenger strand miR-17-3p targeting MDM2. *Oncotarget*. 2012;3:1653-1668. doi: 10.18632/oncotarget.810.
28. Khordadmehr, M.; Shahbazi, R.; Sadreddini, S.; Baradaran, B. MiR-193: A New Weapon against Cancer. *J. Cell. Physiol*. 2019, 234, 16861-16872.
29. Zhong, Q.; Wang, T.; Lu, P.; Zhang, R.; Zou, J.; Yuan, S. MiR-193b Promotes Cell Proliferation by Targeting Smad3 in Human Glioma. *J. Neurosci. Res*. 2014, 92, 619-626.

Postkolesistektomi Sonrası Nadir İleus Vakası: Meckel Divertiküliti

A Rare Case of Ileus After Postcholecystectomy: Meckel Diverticulitis

Muhammed Özdemir¹ 

1. Siverek Devlet Hastanesi, Siverek, Şanlıurfa /Türkiye

ÖZET

Meckel divertiküliti, toplumda en sık görülen konjenital gastrointestinal anomalidir. Çoğu zaman operasyon sırasında tesadüfen tanı almakla beraber bağırsak tıkanıklığı, iltihaplanma ve kanama gibi hayatı tehdit eden birçok ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu çalışmamızda 54 yaşında erkek hastanın laparoskopik kolesistektomi sonrası 3. Günde Meckel divertikülitine bağlı internal herniasyonu ve takibinde gelişen ileus hastası sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meckel divertikülü, postkolesistektomi, ileus

ABSTRACT

Meckel's diverticulitis is the most common congenital gastrointestinal anomaly in the community. Most of the time, it is diagnosed incidentally during the operation, but it can cause many serious life-threatening complications such as intestinal obstruction, inflammation and bleeding. In this study, we present a 54-year-old male patient with internal herniation due to Meckel's diverticulitis on the 3rd day after laparoscopic cholecystectomy and ileus developing during follow-up.

Keywords: Meckel's diverticulum, postcholecystectomy, ileus

GİRİŞ

Laparoskopik kolesistektomi, hastalıklı bir safra kesesinin çıkarılması için gerekli minimal invaziv bir cerrahi prosedürdür. Bu teknik esas olarak 1990'ların başından beri rutin kolesistektomiler için açık tekniğin yerini almıştır (1). Mevcut literatür neredeyse tamamen bu prosedürün biliyer komplikasyonlarına odaklanmıştır, ancak zamanında fark edilip tedavi edilmezse ani ölümle sonuçlanan kanama, bağırsak yaralanması ve ileus gibi önemli diğer komplikasyonlarla karşılaşılabilir (2).

Meckel divertikülü, konjenital vitello-intestinal kanalın kalıcılığına bağlı olarak gastrointestinal sistemin en yaygın konjenital malformasyonudur ve popülasyonun %2-4'ünde bulunur. Tipik olarak anti-mezenterik sınırdaki yer alan gerçek bir divertiküldür ve vitellinden ayrı vasküler beslemesi ile bağırsak duvarının üç katını da içerir (3). Erişkinde çoğu kez tesadüfen laparotomi esnasında ya da akut batın tablosundaki hastalarda ciddi komplikasyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu vaka sunumuzda laparoskopik kolesistektomi operasyonu sonrası tesadüfi olarak Meckel divertikülitine bağlı ileus tablosu gelişen hastamızı sunmak istedik.

OLGU

Semptomatik kolelitiazis nedeniyle tarafımıza başvuran 54 yaşındaki erkek hastamıza laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Postoperatif muayenesinde aktif şikâyeti olmayan hastanın oral alımına izin verildi. Hastanın operasyonun 2. Gününde distansiyonunun olması üzerine takibine devam edildi. Postoperatif 3. Günde kusması olan ve distansiyonu artan hastaya nazogastrik sonda uygulaması gerçekleştirildi. Oral alımı kapatıldı. Hastaya ayakta direk batın grafisi çekildi (Resim 1). Grafide hava sıvı seviyeleri görülen hastaya tüm abdomeni görüntüleyecek intravenöz kontrastlı batın tomografisi çekildi. Radyoloji hekimimiz tarafından tüm abdomen batın tomografisi incelendiğinde; ince bağırsaklar arasında geçiş zonunun görüldüğü, ancak bu durumu açıklayacak patolojinin tam olarak bulunamaması nedeniyle öncelikli olarak postoperatif ileus tanısının düşünüldüğü değerlendirildi (Resim 2 ve Resim 3). Hastanın mobilizasyonu sağlandı. Oral alımı kapatıldığı için parenteral beslenme desteği sağlanarak konservatif takibe alındı. Postoperatif 5. Günde distansiyonu gerilemeyen ve nazogastrik sondasından yüksek debili, safralı geleni olan hasta operasyona alındı. Yapılan eksplorasyonda kolesistektomi lojunun temiz, kliplerin salim ve yerinde olduğu görüldü. Meckel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhammed Özdemir, Siverek Devlet Hastanesi, Siverek, Şanlıurfa/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drmuhammedozdemir@hotmail.com || Tel: +90 536 478 27 37

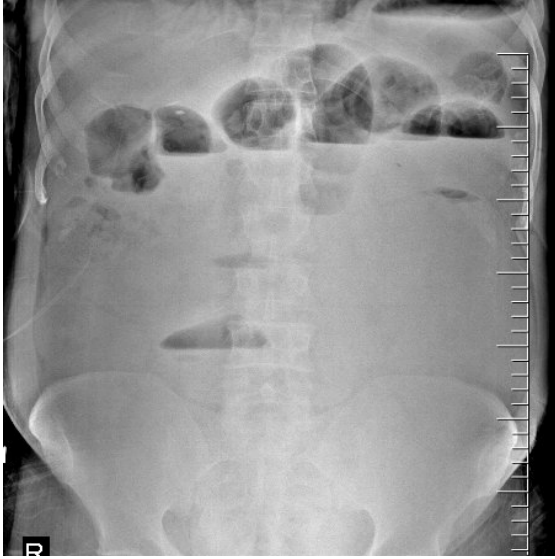
Received/Geliş Tarihi: 10.10.2022 || Accepted/Kabul Tarihi: 03.07.2023

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



divertikülünün enfekte olup sağ alt kadrana yapıştığı, divertikülle yan duvar arasındaki boşluktan ince bağırsak segmentinin internal herniasyon yaparak ileusa neden olduğu görüldü. Meckel divertülü sağ alt kadrana yapıştığı yerden ayrıldı. Yaklaşık 10 cm uzunluğundaki divertikül eksize edilerek çıkartıldı (resim 4). Postoperatif takiplerinde komplikasyon yaşanmayan hasta postoperatif 6. Gününde taburcu edildi.

Resim 1. Ayakta direk batın grafisi



Resim 2 ve Resim 3. İleusa olan hastanın intravenöz kontrastlı tüm abdomen tomografisindeki geçiş zone



Resim 4. İleusa neden olan Meckel divertikülü



SONUÇ

Gastrointestinal sistemi etkileyen en yaygın rahatsızlıklardan biri safra taşlarıdır. Erişkin popülasyonun %10 ile %15'inde safra kesesi taşı mevcuttur (4). Laparoskopik kolesistektomi, daha az postoperatif ağrı ve rahatsızlık, daha iyi kozmetik görünüm, daha kısa hastanede kalış süresi ve işe erken dönme şansı ile ilişkili olduğu için kolelitiazisli hastalar için tercih edilen bir operasyon haline geldi. Bununla birlikte, zaman zaman, prosedür ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla bizi karşı karşıya bıraktı. Bunlar; safra ağacının bir kısmının yaralanması (safra komplikasyonları) veya diğer organların prosedürle ilgili yaralanması (safra dışı komplikasyonlar) şeklinde sınıflandırılır. Safra dışı yaralanmalar, birçok seride ve olgu sunumunda değişken insidansla bildirilmesine rağmen, biliyer muadilleri kadar tehlikeli ve yıkıcı olan laparoskopik kolesistektomi komplikasyonları olarak 'hakkını' almamıştır. Bu yaralanmalar bağırsak, mesane, diyafram ve intraabdominal safra damarlarında minörden majöre kadar değişebilir ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olma potansiyeline sahiptir (5) . Nitekim sunduğumuz olguda olduğu gibi kann içi başka organ patolojilerine bağlı patolojilerin postoperatif komplikasyonlara neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Meckel divertikülü toplumda görülme sıklığı %23 olup, en sık görülen konjenital gastrointestinal anomalidir. Erişkinlerde Meckel divertikülünün en sık görülen komplikasyonları sıklık sırasına göre bağırsak obstrüksiyonu, divertikülit ve kanamadır (6) . Olgumuzda bağırsak tıkanması ve divertikülit aynı anda ortaya çıkmıştır. Meckel divertikülünün preoperatif tanısı çokça mümkün olmamakla birlikte, tanısı daha çok başka bir nedenden

ameliyata alınan olgularda yapılan laparotomi ve laparoskopilerde konabilmektedir (7). Olgumuzda tüm abdomen intravenöz kontrastlı batın tomografide de net ortaya konulmadığı için ameliyat öncesi Meckel divertikülüti ayırıcı tanıda düşünülmemiştir.

Meckel divertikülünde divertikül büyüklüğü ile komplikasyon gelişmesi arasında sıkı bir ilişki mevcut olup, 2 cm den uzun divertiküllerde komplikasyon oranı daha fazladır (8). Olgumuzda divertikül uzunluğunun 10 cm olması komplikasyon gelişmesini kolaylaştırmıştır.

Olgumuzda güvenli laparoskopik kolesistektomi kurallarına uygun olarak operasyon gerçekleştirilmiş ve biliyer sistem içeriğinin batına teması olmamıştır. Hastamızın ikinci operasyonunda yapılan eksplorasyon sırasında ilk operasyonla ilişkili safra ya da intestinal içeriğin batına sirayet etmediği görülmüştür.

Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi tanımlanmış güvenli teknikle yapılmalı ve sonrasında gelişecek komplikasyonlar açısından dikkatle takip edilmeli. Takip sürecinde karşılaşılabilecek komplikasyonlarda, bizim olgumuzda olduğu gibi, Meckel divertikülünün veya batın içi başka organ patolojisinin de akut batın tablosuna neden olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1202155>

KAYNAKLAR

1. Kapoor T, Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Cost Analysis and Supply Utilization of Laparoscopic Cholecystectomy. *Minimal Invasive Surg*. 2018;2018:7838103.
2. Kaushik R. Bleeding complications in laparoscopic cholecystectomy: incidence, mechanisms, prevention and management. *J Minim Access Surg*. 2010; 6:59-65.
3. R. Kassir, T. Debs, C. Boutet et al., "Intussusception of the

Meckel's diverticulum within its own lumen: unknown complication," *International Journal of Surgery Case Reports*, vol. 10, pp. 111-114, 2015.

4. NIH consensus statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, September 14-16, 1992.

5. Kaushik, Robin. Bleeding complications in laparoscopic cholecystectomy: Incidence, mechanisms, prevention and management. *Journal of Minimal Access Surgery* 6(3):p 59-65, Jul-Sep 2010.

6. R. J. Lindeman, K. Søreide, The Many Faces of Meckel's Diverticulum: Update on Management in Incidental and Symptomatic Patients. *Curr Gastroenterol Rep* 22, 3 (2020).

7. Miele V, De Cicco ML, Andreoli C, et al. US and CT findings in complicated Meckel diverticulum. *Radiol Med (Torino)* 2001; 101: 230-234.

8. Kamal E. Bani-Hani, Nawaf J. Shatnawi. Meckel's Diverticulum: Comparison of Incidental and Symptomatic Cases. *World J Surg* 2004; 28: 917-920.