



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



FUTBOLCULARDA DOLAŞIMDAKİ MİKRORNA İLE KAS YARALANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doktora Tezi

Mustafa HAYRAN

Spor Hekimliği Anabilim Dalı
Sporda Biyomedikal Uygulamalar Doktora Programı

İzmir
2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

FUTBOLCULARDA DOLAŞIMDAKİ MİKRORNA İLE KAS YARALANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Mustafa HAYRAN

Danışman
Doç. Dr. Seçkin ŞENİŞİK

Spor Hekimliği Anabilim Dalı
Sporda Biyomedikal Uygulamalar Doktora Programı

İzmir
2024

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Doç. Dr. Seçkin ŞENİŞİK

(Danışman)

Üye : Doç. Dr. Emin KARACA

(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Cengizhan ÖZGÜRBÜZ

Üye : Prof. Dr. Berkant MUAMMER
KAYATEKİN

Üye : Doç. Dr. Hüseyin GÜNAY

Üye : Doç. Dr. Oğuz YÜKSEL

Yedek Üye : Doç. Dr. Melekper Elcil KAYA
BİÇER

Yedek Üye : Dr. Öğr. Üyesi Adnan BİLGE

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih:

Önsöz

Tıp Fakültesi ve tıpta uzmanlık eğitimimi bitimini takiben, yurdumuzda yer alan çoğu doktorun yaptığından farklı olarak, kendi mesleki gelişimimi devam ettirmek maksatıyla Ege Üniversitesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı'na doktora programına kaydoldum. Doktora programın sürecinde çok saygın hocalarımdan birçok yeni bilgiler öğrendim. Öğrendiğim bilgiler spora ve insan fizyolojisine olan ilgimi daha da artmasına sebep oldu. Ayrıca acil serviste uzman hekim olarak çalıştığım için birçok sporcu yaralanması ile karşılaştım. Bu dönemde yaralanan sporcuların, yaralanma ile genetik yapısı arasında ilişki olup olmadığı sorusu hep aklımda idi. Klinik tecrübem, aldığım eğitimler ve gözlemimin de etkisiyle yaralanma ile MikroRNA arasındaki ilişkiyi araştırmak ile ilgili tezimi yapmak istedim. Yaptığımız bu çalışmanın bilime yeni bir katkı sunması ve gelecekte birçok insanın bu sonuçları kullanması en temel amacımdır. Yorucu fakat harika 100 sporcu ile bu yolculuğa çıkmak klinik anlamda ve kişisel anlamda çok keyifliydi. Tez çalışması sürecimin sonuna gelip bu verileri paylaşmamın heyecanı içindeyim. Umut ediyorum ki bu çalışma birçok bilim insanına yol gösterici bir kaynak olacaktır.

İzmir, 17.12.2023

Mustafa HAYRAN
Uzman Doktor

Özet

Futbolcularda Dolaşımdaki Mikrorna İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki

Amaç: Kas yaralanması ile miRNA arasındaki ilişkiyi saptayarak sporcularda meydana gelebilecek kas yaralanmaları önceden öngörülebilmek. Kas yaralanması riski taşıyan sporcuların antrenman programlarına kas yaralanmasına karşı preventif egzersizler ekleyerek ekonomik ve sportif kayıpların önüne geçmektir.

Yöntem: Araştırma, Ege Üniversitesi Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı (A.B.D) Polikliniğe başvuran profesyonel sağlıklı futbolcular ile profesyonel kas yaralanması olan sporcular çalışmaya dahil edildi. Çalışma kesitsel prospektif olarak planlandı.

Bulgular : Çalışma grubu 50, kontrol grubu 50 sporcu şeklinde tamamlandı. Çalışma sonucunda kas yaralanması olan grup ile olmayan grubun miRNA 1 ve miRNA 133b seviyeleri arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p:0,46; p:0,36). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba göre miRNA 16 düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (p<0,05). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba göre miRNA 133a düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (p < 0,05)

Sonuç : Araştırmamıza göre kas yaralanması olan ve olmayan profesyonel futbol oyuncularında kan miRNA 16 ve miRNA 133a düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur.

Anahtar Kelimeler; Futbol; kas yaralanması; miRNA düzeyi,

Abstract

Relationship Between Circulating MicroRNA and Muscle Injury in Football Players

Aim: The aim is to determine the relationship between muscle injury and miRNA (microRNA) to predict potential muscle injuries in athletes beforehand. The goal is to enhance preventive exercises against muscle injuries in the training programs of athletes at risk, thereby mitigating economic and sporting losses.

Method: The research was conducted with professional healthy football players attending the Department of Sports Medicine at Ege University along with 100 volunteers who had professional muscle injuries. It was planned as a cross-sectional prospective study.

Results: The study was completed with 50 participants in the study group and 50 in the control group. Following the study, no statistical difference was found between the levels of miRNA 1 and miRNA 133b in the group with muscle injury and the group without muscle injury ($p: 0.46$; $p: 0.36$). It was demonstrated that the expression levels of miRNA 16 significantly decreased in the group with muscle injury compared to the group without muscle injury ($p < 0.05$). Additionally, in the group with muscle injury, the levels of miRNA 133a were statistically shown to increase in expression to a different degree compared to the group without muscle injury ($p < 0.05$)

Conclusion: According to our research, there exists a significant difference in the levels of circulating miRNA 16 and miRNA 133a between professional football players with and without muscle injuries

Keywords; Football; muscle injury; miRNA levels

İçindekiler

Önsöz	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler	V
Tablolar Dizini.....	VI
Şekiller Dizini	VII
Grafikler Dizini	IX
Kısaltma Listesi	X
Giriş	1
1.1. Araştırmanın Problemi.....	2
1.2. Araştırmanın Sorusu	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	2
1.4. Araştırmanın Varsayımları.....	2
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	2
1.6. Araştırmanın Amacı	2
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	8
Bulgular.....	13
Tartışma	31
Sonuç ve Öneriler	39
Kaynaklar	40
Ekler	45
Teşekkür	54
Özgeçmiş	55

Tablolar Dizini

Tablo 1: Kas yaralanmalarının sınıflandırılması.....	5
Tablo 2: cDNA eldesi için PCR koşulları.....	9
Tablo 3: Vaka Kontrol Grubu kilo-VKİ-Yaş ortalamaları.....	15
Tablo 4: Gruplar arası MiRNA Karşılaştırılması.....	29



Şekiller Dizini

Şekil 1: Kas-tendon bağlantı bölgesi ve kas yapısı.....	3
Şekil 2: MiRNA'ların keşfedilme süreci.....	7
Şekil 3: MiRNA'ların biyogenezi.....	7
Şekil 4: RT - PCR "TaqMan probe"metodu	11
Şekil 5: Vaka-kontrol grubu katılımcı sayısı.....	13
Şekil 6: Sporcuların Yaralanma Sebebi.....	14
Şekil 7: Sporcuların Yaralanma Zamanı.....	15
Şekil 8: Yaralanması Olan Sporcuların Oynadıkları Pozisyonlar.....	15
Şekil 9: Sporcuların Yaralanma Bölgeleri	16
Şekil 10: Kas Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Geçmişi	16
Şekil 11: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Zamanları	17
Şekil 12: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Oynadıkları Pozisyonlar..	17
Şekil 13: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Bölgeleri.....	18
Şekil 14: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Geçmişi.....	18
Şekil 15: Yaralanması Darbeye Bağlı Olmayan Sporcuların Yaralanma Zamanı..	19
Şekil 16: Yaralanması Darbeye Bağlı Olmayan Oyuncuların Oynadıkları Pozisyonlar.....	19
Şekil 17: Yaralanması Darbeye Bağlı Olmayan Sporcuların Yaralanma Bölgeleri.	20
Şekil 18: Yaralanması Darbeye Bağlı Olmayan Sporcuların Yaralanma Geçmişi	20
Şekil 19: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Sebebi	21
Şekil 20: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Zamanı	22
Şekil 21: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri	22
Şekil 22: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Geçmişi	23
Şekil 23: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Sebebi	23
Şekil 24: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Zamanı	24
Şekil 25: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri	24
Şekil 26: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Geçmişi	25
Şekil 27: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Sebebi	26
Şekil 28: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Zamanı.....	26
Şekil 29: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri	27

Şekil 30: İlgili miRNA'ların log2 ekspresyonlarına göre kat değişiminin Box plots ile gösterilmesi.....	29
Şekil 31: Isı haritası ile miRNA ekspresyonlarının gösterilmesi.....	30



Grafikler Dizini



Kısaltma Listesi

MiRNA	: MikroRNA
Nt	: nükleotit
RNA	: Ribonükleik asid,
UEFA	: Union Of European Football Association
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
Ca	: Kalsiyum
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rözenans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CK	: Kreatin Kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
TnI	: Troponin I
RICE	: İstirahat, Soğuk Uygulama, Kompresyon ve Elevasyon
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
mRNA	: Messenger RNA
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
Pri-miRNA	: Primer miRNA
HDAC4	: Histon Deasetilaz 4
RISC	: RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi

MEF2	:	Miyosit Güçlendirici Faktör-2
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT	:	Reverse Transcriptase
VO ₂ Max	:	Maksimum Oksijen Tüketimi



1. Giriş

Futbol, antrenman ve/veya maç sırasında, profesyonel, amatör ve genç oyuncularında yüksek yaralanma riski içeren, 11 sporcudan meydana gelen 2 takım ile oynanan katı kuralları olan temas sporudur (Carlo Biz, 2021).

Futbolcuların karşılaştığı en büyük sorunlardan birisi kas yaralanmalarıdır. Profesyonel futbolcularda, yaralanmalara bağlı zaman kayıplarının %20-%37'sini kas yaralanmaları oluşturmaktadır. Kas yaralanmaları diğer yaralanmalara kıyasla (kemik kırıkları, deri yaralanmaları vs.) daha fazla görülmektedir (Carlo Biz, 2021).

Profesyonel futbolda kas yaralanmaları, futbolcu performansı ve kulüp ekonomisi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği ayrıca, sonraki yaralanma riskinin artması potansiyeli nedeniyle takımlar için büyük endişe kaynağıdır (Baoge, 2012). Bu sebepten dolayı kas yaralanmasını önlemek, sporcular ve spor kulüpleri için çok önemlidir.

Hangi sporcuda daha fazla kas yaralanması olabileceğini tahmin etmek ve özellikle bu yüksek riske sahip sporcuların antrenman programlarına, diğer sporculara kıyasla daha fazla olmak üzere, kas yaralanmasını önleyici egzersizler eklemek hem sporcu sağlığı ve performansı hem de spor kulüplerinin maddi kayıplarını engellemek için elzemdir. MikroRNA'lar (miRNA) 18-25 nükleotit (nt) uzunluğunda genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgelerindeki ribonükleik asid (RNA) genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleştirilmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. Genel olarak translasyonun baskılanmasına veya messenger RNA'nın yıkılmasına neden olurlar.

Şu ana kadar insan genomunda 700'den fazla miRNA, gelişim, çoğalma ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli sinyal yolları aracılığıyla farklı hücresel süreçlerin önemli düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (Daria Domańska-Senderowska, 2019).

Son zamanlarda, miRNA'ların, egzersiz ve antrenmana yanıt ve adaptasyonda yer alan çeşitli sinyal yollarında önemli bir düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı miRNA'ların, egzersizle ilişkili kardiyak ve iskelet hipertrofileri gibi süreçlerin modülasyonuna etkisi olduğu bilinmektedir. MiRNA'lar hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve protein sentezinin düzenlenmesi gibi birçok sinyal yollarının düzenlenmesinde etkilidir (Hao Sun, 2015).

1.1. Araştırmanın Problemi

Yapılan literatür incelemelerinde, direnç egzersizleri veya endurans egzersiz sonrasında miRNA düzeyindeki değişiklik ile ilgili birçok çalışmaya rastlanılmasına rağmen miRNA düzeyi ile kas yaralanmaları arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya saptanmamıştır. MiRNA düzeyi ile kas yaralanması arasındaki ilişkiye açıklık getirmek bu sporcularda meydana gelebilecek olası yaralanmaların önüne geçmek açısından önemli bir adım olacaktır.

1.2. Araştırmanın Sorusu

MiRNA düzeyi ile kas yaralanması arasında ilişki var mıdır?

MiRNA düzeyi ile hangi kas yaralanması arasında ilişki mevcuttur?

MiRNA düzeyi, kas yaralanması sonrasında spora dönüş zamanıyla ilişkili midir?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H0: MiRNA düzeyi ile kas yaralanması arasında ilişki yoktur.

H1: MiRNA düzeyi ile kas yaralanması arasında ilişki vardır.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Evrenin ve örneklemin araştırmanın amacını kapsayacak özellikte belirlendiği, araştırmada kullanılan veri toplama yönteminin, çalışmanın amacına, konusuna ve hipoteze uygun olduğu, kas yaralanması tanısı koyan hekimler arasında farklılığın olmadığı varsayılmıştır.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar ile sınırlı kalmıştır.

1.6. Araştırmanın Amacı

Kas yaralanması ile miRNA arasındaki ilişkiyi saptamak sporcularda meydana gelecek yaralanmaları önceden öngörmek önemlidir. Kas yaralanması riski taşıyan sporcuların antrenman programlarına kas yaralanmasına karşı önleyici egzersizler eklemek yaşanacak ekonomik ve sportif kayıpların önüne geçecektir.

2. Genel Bilgiler

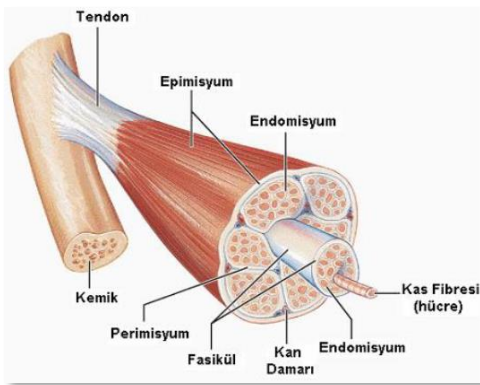
Kas yaralanmaları tüm spor dallarında ve her seviyede meydana gelmektedir. Sporcuların mümkün olan en kısa sürede spora geri dönme isteği, sporcuya ait risk faktörleri ve rehabilitasyon konusundaki sınırlı katkımız nedeniyle yeniden yaralanma oranları da yaygındır (Dönmez, 2018).

Kas yaralanmaları, profesyonel futboldaki tüm yaralanmaların %35'ini oluşturur ve toplam kayıpların %25 sebebidir. Tüm kas yaralanmalarının %92'si dört kas grubu (hamstring, kuadriseps (esas olarak rektus femoris), addüktör ve gastroknemius - soleus kaslarını)'unda meydana gelir (Şule, 2019). UEFA elit çalışmasına göre (2001–2013 yılları) toplam 2287 uyluk kası yaralanması (tüm yaralanmaların %25'i) bildirildi, bunların %11,5'i kontüzyon ve %88,5'i dolaylı yaralanmalar idi. (Hägglund, Walden, & Ekstrand, 2013).

2.1 İskelet Kası

2.1.1 İskelet Kası yapısı

İskelet kasları temel olarak “kas lifi” ve “bağ dokusu” denilen 2 farklı yapıdan oluşur. Tendonlar “Sharpey” lifleri isminde oluşumlar ile kemik içerisine kadar ilerlerler. Her kas lifinde endomisyum, perimisyum ve epimisyum isimli bağ dokusu elemanları bulunmaktadır. Epimisyum iskelet kasını çevreler ve kas içerisine girerek kası bölümlere ayırır. Kas yapısında bulunan bağ dokusu elemanları, kas hücrelerine koruma ve destek sağlar (Şekil 1). (Guyton, 2001).



Şekil 1: Kas-tendon bağlantı bölgesi ve kas yapısı (Guyton, 2001)

Sarkolemma: Kas lifinin hücre zarıdır. Polisakarit tabakadan oluşur ve kollejen fibril içerir, plazma membranı da denilebilir.

Sarkoplazma: intraselüler sıvıdır ve miyofibriller asılı bir şekilde bulunur. Bu sıvı içerisinde, protein yapısında enzimler, magnezyum, fosfat ve potasyum, bulunur.

Sarkoplazmik retikulum: Endoplazmik retikuluma sarkoplazma içerisinde sarkoplazmik retikulum (SR) adı verilir. Kas kasılmasında önemli görevi mevcuttur. Hücre zarına doğru olan yapılarına T-tübülü denir ve kasılma için gerekli kalsiyumun hücre içine salınımında önemli görevi vardır.

Mitokondriler: Kas hücrelerinin enerji birimleridir. Mitokondri iç membran kıvrımında oksidatif enzimler bulunmaktadır. Matriks kısmında ise enerji elde edilmesi için gerekli enzimler vardır. Bu enzimler iç membrandaki enzimler ile koordineli olarak çalışırlar. Oksidasyon sonrasında su, karbondioksit ve enerji meydana gelir (Guyton, 2001).

2.1.2 Kas Kasılması Mekanizması

Kasılma nöronda meydana gelen aksiyon potansiyeliyle başlar. Oluşan bu aksiyon potansiyeli sarkolemmayı polarize eder. Bu durum SR'daki kalsiyumun (Ca) sarkoplazmaya salınmasına neden olur. Bu serbest kalsiyum kas kasılma görev alan kimyasal reaksiyonların başlamasına neden olur. Kalsiyon ayrıca troponin C'ye bağlanır ve troponin molekülünde değişiklik meydana gelir. Sonrasında tropomyozin yer değiştirir ve aktinlerin arasında yer alır, bu durumda aktin üzerinde yer alan aktif bölgeler serbestlenir. Serbest bölgeler miyozinler ile birleşerek kas kasılmasına neden olur. Z disklerinin birbirine yaklaşmış olmasıyla ve sarkomerin boyu kısalmır. Bu durum kas lifinin kısılmasına ve kas kasılmasını sağlar (Guyton, 2001).

2.1.3 İskelet kası hasarının mekanizması

Futbolcularda en fazla görülen yaralanma kas yaralanmasıdır. Yapılan çalışmalara göre, görülme olasılığı % 11-56 gibi geniş bir aralıkta çıkmaktadır. Kas yaralanmaları temel olarak 3 şekilde (gerilme, laserasyon, kontüzyon veya şeklinde olabilir (McCarty, 2018).

Strain, en sık görülen kas yaralanması çeşididir. Bütün kas yaralanmalarının %85-95'ini kontüzyon ve gerilme yaralanmaları oluşturmaktadır. Bu yaralanma çeşitleri içerisinde en az laserasyonlar görülmektedir.

Strain yaralanmalarında kasa fazla gerilme gücü verilmiştir. Bu güç kasın dayanabileceği gerim kuvvetini aştığından dolayı miyotendinöz bağlantı dolaylarında

rüptüre neden olmaktadır. Strain yaralanmaları daha çok semitendinosus, gastroknemius ve rectus kasında görülmektedir. Bu durum kas-tendon bileşkesinde %97, epimisyal bölgede %3 görülmektedir. Kontüzyon yaralanması ise genellikle kasa uygulanan künt bir darbeye bağlı olarak meydana gelir. Bu durumda kasın bütünlüğü bozulmaz ama kasın içinde veya interstisyel bölgede kanama gelişir. Bu yaralanmalar kasa ani, ağır bir güç sonrasında oluşur. Daha çok temas sporlarında görülmektedir. Sprint ve zıplama sporlarında ise daha fazla strain tarzı yaralanmalar görülmektedir (Şule, 2019).

2.1.4 Kas yaralanmalarının sınıflandırılması

Şu ana kadar kas yaralanmasının sınıflaması ile ilgili ortak bir sınıflama bulunmamaktadır. Ama genel olarak tablo 1’de yer alan McCarty sınıflaması kullanılmaktadır. (McCarty, 2018)

Tablo 1: Kas yaralanmalarının sınıflandırılması ((McCarty, 2018)

Seviye	Doku hasarı	Semptom
Seviye 1	Birkaç kas lifinin yırtılması	Aktiviteyle ağrı, minimal şişlik ve ağrı
Seviye 2	Orta derecede kas lifinin yırtılması Fasya complet	Ağrı var, yara yeri palpasyonla hassas
Seviye 3	Çok sayıda kas lifinin yırtılması Fasya incomplet	Ağrı var, yara yeri palpasyonla hassas kas fonksiyonunun tamamında kayıp
Seviye 4	Kas lifi ve fasyanın tamamı yırtılmış	Ağrı, ekimozun palpasyonunda defekt

2.1.5 Kas yaralanmalarının tanısı

Kas yaralanmalarının tanısı yaralanma şeklinin öğrenilmesi ile başlar. Tanı inspeksiyon ve palpasyon ile devam eder. Daha sonra ise yaralanan kas bölgesinin fonksiyonlarının test edilmesi gerekir. Kas hasarını tespit etmek için çeşitli radyolojik tetkikleri kullanılır. Kas yaralanmalarında, MR kas hasarının gösterir ve lezyonu en iyi lokalize eder (Dönmez, 2018). Ayrıca kas hasarını tanımlamada kastan biyopsi ile histokimyasal yöntemlerde kullanılabilir. Ancak bu yöntem invaziv olduğu için sporcularda genellikle kullanılmamaktadır (Dönmez, 2018).

Kas hasarının tanısında biyokimyasal parametrelerden kreatin kinaz (CK), dışında diğer parametrelerin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Son zamanlarda ise troponinI(TnI) ve alfaaktin gibi markerler kas yaralanması tespitinde kullanılmaya başlamıştır (Dönmez, 2018).

2.1.6 Kas yaralanmalarında tedavi prensipleri

Kas yaralanmasının ilk olarak rest-ice-kompres-elevate (RICE) çok önemlidir. Buradaki amaç kas yaralanması bölgesindeki kanamaya azaltmak veya önlemektir. Fakat son zamanlarda bu yöntemde tartışmalı bir pozisyon vardır. (Steven Gonzales Farrell, 2023)

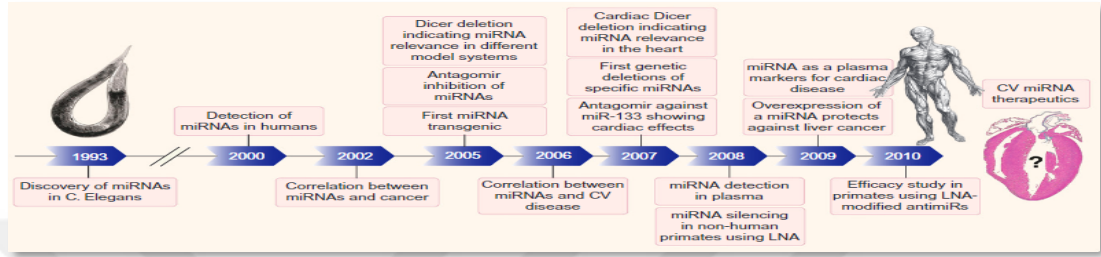
Sporcularda erken evrede harekete başlamak, bu bölgede daha fazla ve yoğun damar desteğine neden olmaktadır. Dolayısıyla erken mobilizasyon yaralı kas liflerinin daha hızlı ve düzenli organize olmasına fayda sağlamaktadır. Fakat ne kadar sürede ve nasıl erken mobilizasyon tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca bazı çalışmalar akut dönemde yapılan erken mobilizasyonun daha fazla bağ dokusu skarına neden olduğunu göstermiştir. Buda ilerleyen dönemlerde kas kasılmasında azalmaya neden olabilmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda erken dönemde yapılan mobilizasyonun tekrarlayan yaralanmalara da sebep olacağı bulunmuştur. Fakat ilk birkaç gün dışında yapılacak olan immobilizasyonun genel olarak kas iyileşmesindeki remodeling fazını kötü yönde etkilediği bilinmemektedir ve tavsiye edilmemektedir (Garrett, 1990).

İyileşme döneminin başlarında nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanmak inflamasyonu azaltmaktadır. (Jurdan Mendiguchia, 2013). Fakat NSAİİ'lar sadece erken dönemde kullanılmalıdır. Geç fazda kullanımı iskelet kası rejenerasyonunu bozmaktadır (Edouard, 2023). Kas yaralanması tedavisinde akut dönem sonrasında bazı fizik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Terapötik ultrason ısıtmaya neden olmakta, ödem ve enflamasyon azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Bu yöntem rutin olarak birçok ülkede kullanılmaktadır (Tidball, 2011).

2.1 MikroRNA

MiRNA'lar bir nematod olan *Caenorhabditis elegans*ta ilk kez 1993 yılında Lee tarafından tanımlanmıştır. İnsanlardaki keşfi ise 2000'li yıllara ulaşmaktadır (Saydam F, 2011). Reinhart ve ark.'ları tarafından 2003 yıllarında ise let-7'nin insanlarda dahil olmak üzere bütün canlılarda bulunduğu keşfedilmiştir (Reinhart BJ, 2000)(Şekil 2). Daha sonra yapılan örneklemelerde bu yapılara benzer moleküller çoğu canlılarda bulunmuş, bu bulunan moleküllere miRNA adı konmuştur. Mevcut virüs, bitki ve hayvan hücrelerinde toplam şu ana kadar yaklaşık 25.000 miRNA bulunmuş olup bunlarında 2154'ünün insanlarda bulunduğu keşfedilmiştir (Tunalı, 2010).

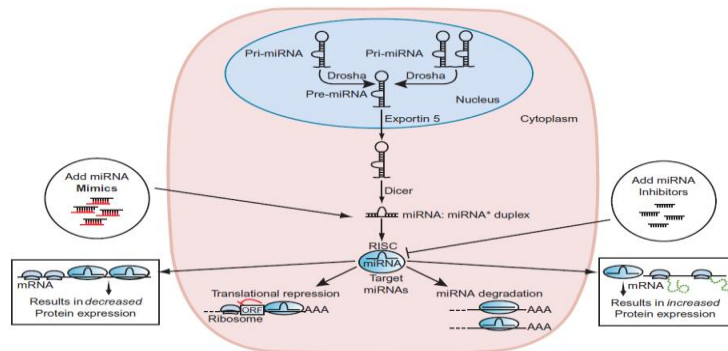
MiRNA'lar temel olarak küçük endojen RNA kümeleridir. Bunlar endojen kodlama yapmazlar, tek sarmalıdır, etkilerini messenger RNA (mRNA) üzerinden gösterir ve uzunlukları 19-25 nükleotid arasında değişmektedir. MiRNA'lar hedef bölge genine bağlantı yaparak, bağlantı özgülüğünün azalmasına neden olur (vanRooij, 2012). Ayrıca bu durum, mRNA parçalanmasına ve transkripsiyonel inhibisyona neden olmaktadır (Lagos-Quintana M, 2001). MiRNA'lar etkilerini hem transkripsiyon sırasında hem de transkripsiyon sonrasında düzenlemektedir (DP., 2007).



Şekil 2: MiRNA'ların keşfedilme süreci (vanRooij, 2012)

2.1.1 MiRNA'ların oluşumu

MiRNA temel olarak üç seviye işleminden sonra, aktif miRNA'ya dönüşür (Şekil 3). Bu basamaklardan iki tanesi hücre çekirdeğinde oluşurken üçüncü basamak ise hücrenin sitoplazmasında meydana gelir. (Amin Safa, 2020). MiRNA'lar esas olarak hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezini düzenlemektedir (Gregory RI, 2005). MiRNA 1, miRNA 133 ve miRNA 206, kalp ve iskelet kaslarında oldukça zengindir ve bu nedenle miyomiR'ler olarak bilinir. MiRNA 1 ve miRNA 133 iskelet ve kalp kasında eksprese edilirken miRNA 206 iskelet kasıyla sınırlıdır (Hao Sun, 2015).



Şekil 3: MiRNA'ların biyogenezini (vanRooij, 2012)

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Olgu Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, kas yaralanması tanısı alan 18 yaş üstü, erkek profesyonel futbol oyuncusu olan hastalar yaralanma grubu olarak, herhangi bir şikâyeti olmayan, rutin kontrol için polikliniğe başvuran 18 yaş üstü, erkek profesyonel futbol oyuncusu sporcular ise çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edildi.

Çalışmamız etik kurul alımını takiben başlatılmış olup, Aralık 2021-Ekim 2023 tarihlerinde polikliniğe başvuran uygun sporcular araştırmaya alındı. Bu süreçte çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya katılma kriterlerine uygun olan 50 kas yaralanması tanısı alan profesyonel futbolcu ve 50 kontrol grubu sporcu araştırmaya alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara kas yaralanması ve yapacağımız çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Yapacağımız araştırma ile ilgili bilgiler verildi, örneklerin nasıl alınacağı, bu işlem sırasında veya sonrasında oluşabilecek durumlar ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Çalışmanın ayrıntısının yazılı olduğu bilgilendirilmiş onam formları katılımcılara verildi ve her birinden yazılı onamları alındı.

Olguların, yaş, oynadıkları mevki, yaralanma geçmişi, yaralanan bölgeleri, yaralanma sebebi, geçmiş yaralanmaları, boy, kilo bilgileri kaydedildi.

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu çalışma esaslarına göre değerlendirilmiştir. 23.11.2021 tarihinde 21-11.1T/26 onay kararıyla araştırmamızın yapılmasında etik yönden bir problem görülmediği sonucu çıkmıştır. Ege Üniversitesi BAP tarafınca (Proje ID:23611) çalışmamızın maddi olarak tüm giderleri karşılandı.

Kas yaralanması olan futbolcular ve kas yaralanması olmayan sporculardan vakumlu kan alma yöntemiyle ön koldan yaklaşık 6 mililitre kan örneği alındı. Alınan kanlar 2 adet mor kapaklı EDTA içeren tüplere konuldu. Bu alınan örnekler çalışma zamanına kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.2. Örneklerden Total RNA İzolasyonu

-80°C'de muhafaza edilen numuneler çözdürüldükten sonra işlemler planlandı. Toplam RNA'lar, toplamda 10 miligram eşit dağılımlı materyalden oluştu.

3.3. Trizol ile Faz Ayırma İşlem

Lizat oluşturabilmek için en başta 750µL trizolle 250µL plazma karıştırıldı. Oluşan lizatten mikroprotein ayırımını yapmak için oda sıcaklığında on dakika trizol ile inkübasyon sağlandı. On dakika sonrasında, 200µL kloroformle karıştırıldı ve yaklaşık 30 sn sallandı. Sonrasında 5 dakika daha inkübasyonu sağlandı. Sonrasında bu ürün +4°C'de 14.000 × g devirde toplam 15 dakika boyunca santrifüj edildi. 15 dakika santrifüj sonrasında tüpün alt kısmında renkli, alt kısmında renksiz fazlar meydana geldi. Üst kısımda yer alan renksiz faz ayrıldı ve RNase-free isimli tüplere yerleştirildi. Bu tüplere etanol konsantrasyonu %50 olacak şekilde %100 etanol eklendi. Elde edilen karışım yaklaşık 30-40 saniye vortekslendi. Oluşan partikülleri homojenize etmek için tüpler alt üst edildi. Sonrasında bu materyaller ≤700 µL filtrelili tüplere yerleştirildi. Filtrelili tüplerde oda sıcaklığında, ≥12,000 × g devirde toplam 15 saniye santrifüj edildi, santrifüj sonrasında tüpün altında kalan bölüm atıldı. Bu basamak toplam 10 materyal eritilip, filtre de kalıncayadek kadar tekrar edildi. Daha sonra başka filtre içeren bir ependorf tüpüne yerleştirildi.

3.4. Yıkama İşlemi

Bu alınan filtreye yediyüz yıkama solüsyonu eklendi ve yıkama başlandı. Yine bu tüp ≥12,000 × g devirde yaklaşık 15 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi. Oluşan materyal başka bir filtre tüpüne alındı. Daha sonra öncesinde etanolla aktive edilmiş 500 µL yıkama solüsyonu II filtrenin ortasına eklendi ve tekrar ≥12,000 × g devirde 15 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi. Bu basamak en az 4-5 kez tekrarlandı. Sonrasında ≥12,000 × g'de 60 saniye oda sıcaklığında filtrelili ependorf santrifüj edildi. RNA barındıran filtre başka bir ependorf tüpe alındı. 40 µL RNaz İçermeyen Su (Elüsyon tamponu, RNaz-Free Water) filtrenin ortasına eklendi ve oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında 2 dakika daha oda sıcaklığında ≥12,000 × g devirde santrifüj edildi. PureLink™ Mini Kit Spin Cartridge kullanıldı. İşlem sonunda ürün yaklaşık 2 µL volüm kaybetti ve 10 µL pürifiye RNA elde edildi.

Oluşan bu ürünlerin konsantrasyon ve saflığı Termo Nanodrop spektrofotometresi ile kontrol edildi. İstenen saflıkta olmayan materyaller için tekrar RNA izolasyon işlemi yapıldı. Elde edilen RNA'lar özel RNA saklama kutularına konuldu ve -80 °C'de saklandı. cDNA elde etmek için kullanılan RNA'ların yaklaşık 10 ng'dan 15 µL cDNA elde edildi. Yoğunluğu daha fazla olan materyaller nükleaz içermeyen distile su ile uygun yoğunluğa getirildi.

3.5. MiRNA ve cDNA eldesi için RT (Reverse transcriptase) Reaksiyonunun Hazırlanması

En başta RNA ve kit tüpleri buz içeren bir yere yerleştirildi. Bu materyaller karıştırıldı. Bu esnada %10-20 pipetaj kaybı oluşabilmektedir. Bu oranda hesaplanarak karışım miktarı ayarlandı. Oluşan örnek buz içerisinde bekledi. Sonuçta hedef cDNA, amplifiye edilmiş duruma geldi.

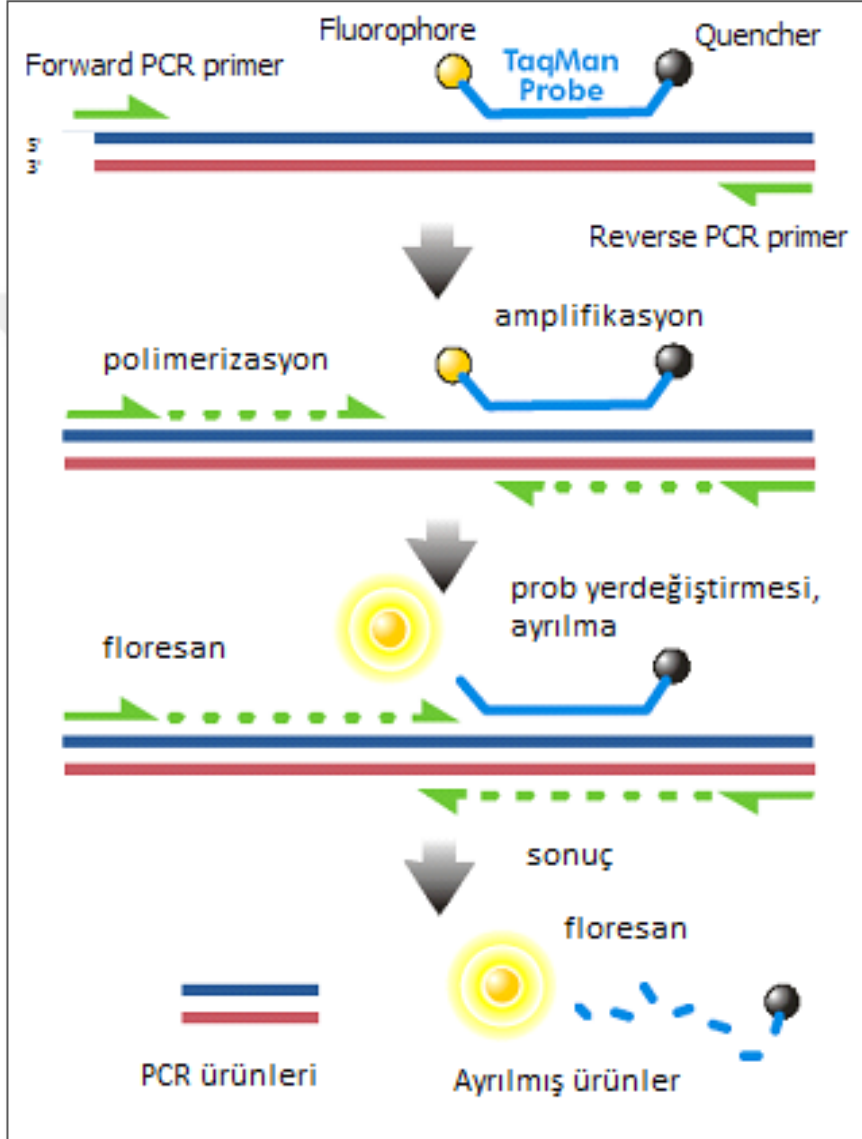
Tablo 2: cDNA eldesi için PCR koşulları

Süre (dk)	Sıcaklık (°C)
30	16
30	42
5	85
∞	4

3.6. Gerçek zamanlı PCR (Real-Time) PCR (RT-PCR) Aşaması

RT-PCR işlemi için çift işaretli TaqMan® probu kullanıldı. Probu 3' ucu baskılayıcı bir grup florokromla, 5' ucu bir raportör florokromla, işaretlendi. Reaksiyon plate'i hazırlandı. Hazırlanan 20 µL'lik TaqMan® MiRNA solüsyonları, ışıktan korumak için buz içerisine konuldu. Her reverse transkripsiyon reaksiyonu için dört PCR replikasyonu amaçlandı. TaqMan® iç kontrolleri kullanılarak normalizasyon yapıldı. TaqMan MiRNA assay'lerin kuantifikasyonu iki basamaklı real-time PCR kullanılarak yapıldı. Birinci basamak olan revers transkripsiyon basamağında cDNA

spesifik miRNA primerleri kullanılarak TaqMan® MiRNA assay'deki (TaqMan® MiRNA Reverse Transcription Kit) total RNA örneklerinden elde edildi. İkinci basamak olan PCR basamağında ise PCR ürünleri TaqMan MiRNA Assay ve TaqMan® Universal PCR Master Mix kullanılarak cDNA'dan amplifiye edildi (Şekil 4).



Şekil 4: RT - PCR “TaqMan probe”metodu

3.7. Gerçek zamanlı PCR Değerlendirmesi

RT-PCR sonucunu ölçülebilir hale getirmek için Standart eğri yöntemi ve karşılaştırmalı eşik değeri (ct) yöntemi adı verilen 2 farklı yöntem kullanılabilir.

Araştırmamızda sonuçlarımız ikinci bahsedilen yöntem ile değerlendirilmiştir. Bu yöntemin diğer ismi delta-delta ct ($\Delta\Delta C_T$) yöntemidir.

3.8. Çalışmaya Dahil Edilen miRNA'lar

Çalışmamızda aşağıda belirtilen dört farklı miRNA düzeyi incelenmiştir.

- miRNA 1,
- miRNA 16,
- miRNA 133a,
- miRNA 133b.

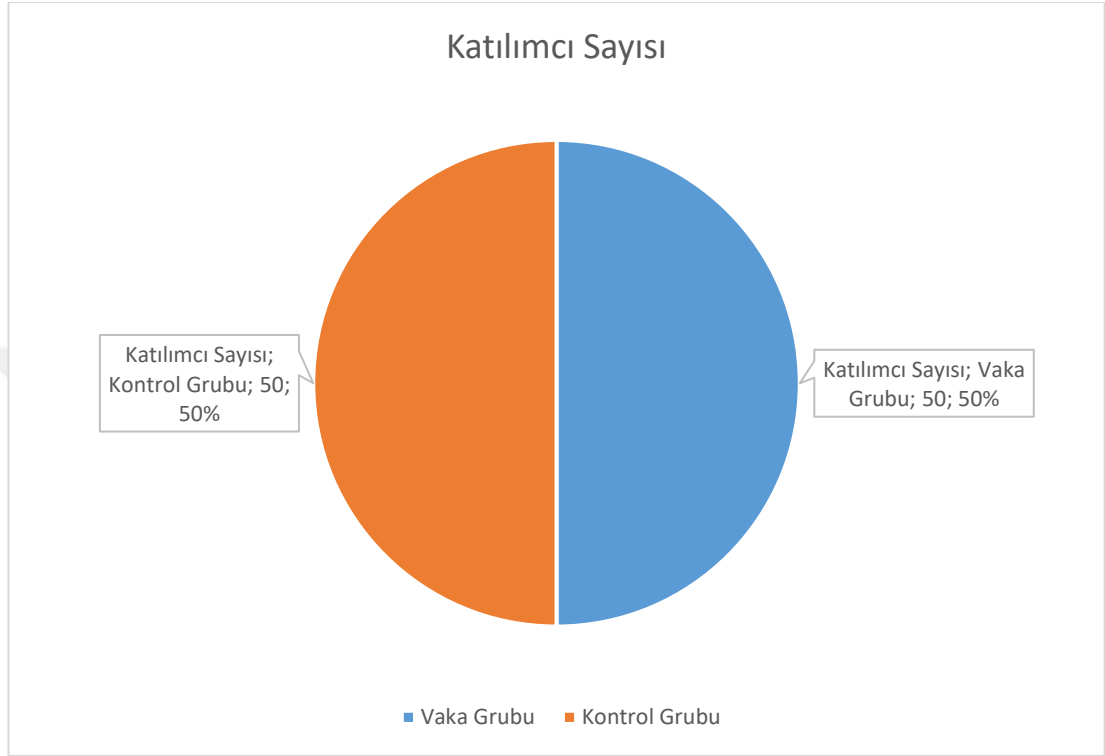
Kontrol örneği olarak U6 kullanılmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz bilgisayar ortamında SPSS programı (IBM SPSS Statistics 22.0) ve <http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php> adresi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde başlıca Student's t testi, regresyon analizleri, kat değişimi (fold change) karşılaştırmaları kullanıldı. Ortalama ct değerleri ve standart deviasyonlar ile ΔC_T ($C_{T \text{ hedef}} - C_{T \text{ referans}}$) ve ΔC_T değerlerinin standart deviasyonları hesaplandı. İki grup arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması için öncelikli olarak Student t testi yapıldı. $\Delta\Delta C_T$ değerleri ($\Delta\Delta C_T = \Delta C_T \text{ test örneği} - \Delta C_T \text{ kalibratör örneği}$) bulundu. Student t testinde elde edilen p değerlerini desteklemek ve doğrulamak amacıyla $\Delta\Delta C_T$ değerleri kullanılarak kat değişimi hesaplandı. Kat değişimi karşılaştırılan iki farklı grubun ortalama değerlerinin birbirine oranı ya da birinci grubun ortalama log verisi ile ikinci grubun ortalama log verisi arasındaki fark olarak tanımlanmakta olup gen ekspresyon düzeylerindeki artış için 2 kat ve üzeri dikkate alındı. Değişkenler arası ilişki ise regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Çalışmamız toplamda 100 sporcu katıldı. Bu 100 profesyonel futbolcudan, 50 profesyonel futbolcu kontrol grubunda, 50 profesyonel futbolcu işe vaka grubunda yer aldı. (Şekil :5).



Şekil 5: Vaka-kontrol grubu katılımcı sayısı

Kas yaralanması olan grubun ve olmayan grubun yaşlarının ortalama değeri sırasıyla $25,1 \pm 4,4$; $24,4 \pm 4,6$ olarak bulundu (Tablo 3).

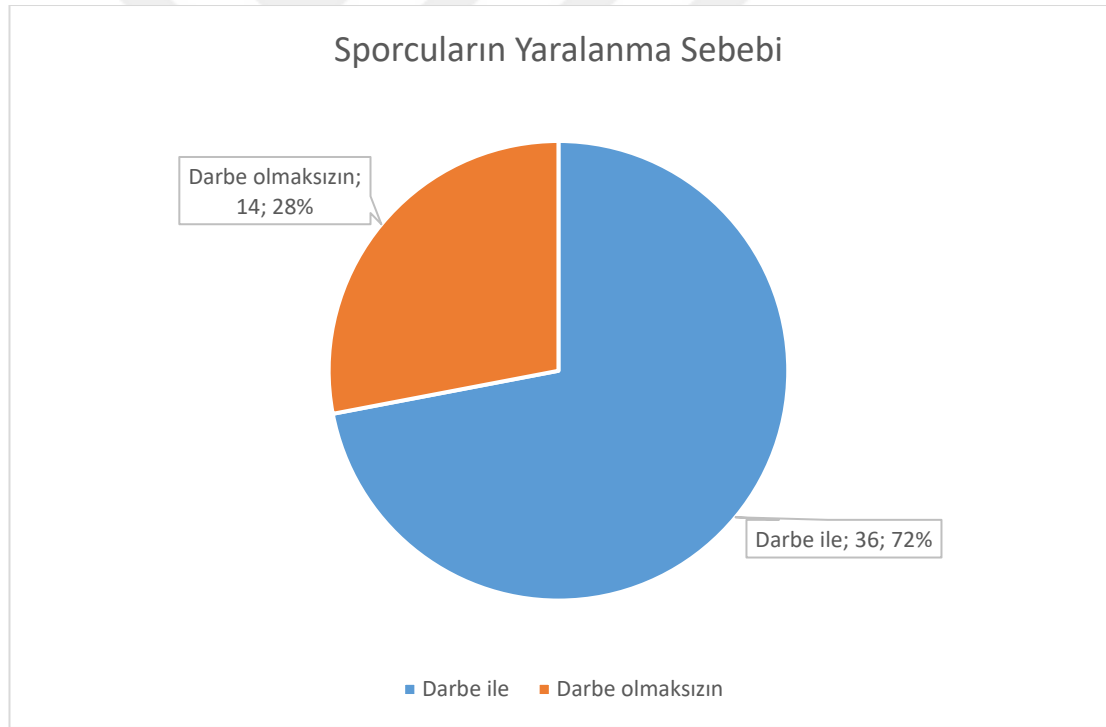
Kas yaralanması olan grubunun ortalama vücut ağırlığı $72,9 \pm 3,4$ ve kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı $72,8 \pm 3,7$ olarak bulundu (Tablo 3).

İki grubun VKİ incelendiği zaman kas yaralanması olan grubun ortalama VKİ $23,5 \pm 1,4$, kontrol grubunun ortalama VKİ $23,1 \pm 1,8$ olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Vaka Kontrol Grubu kilo-VKİ-Yaş ortalamaları

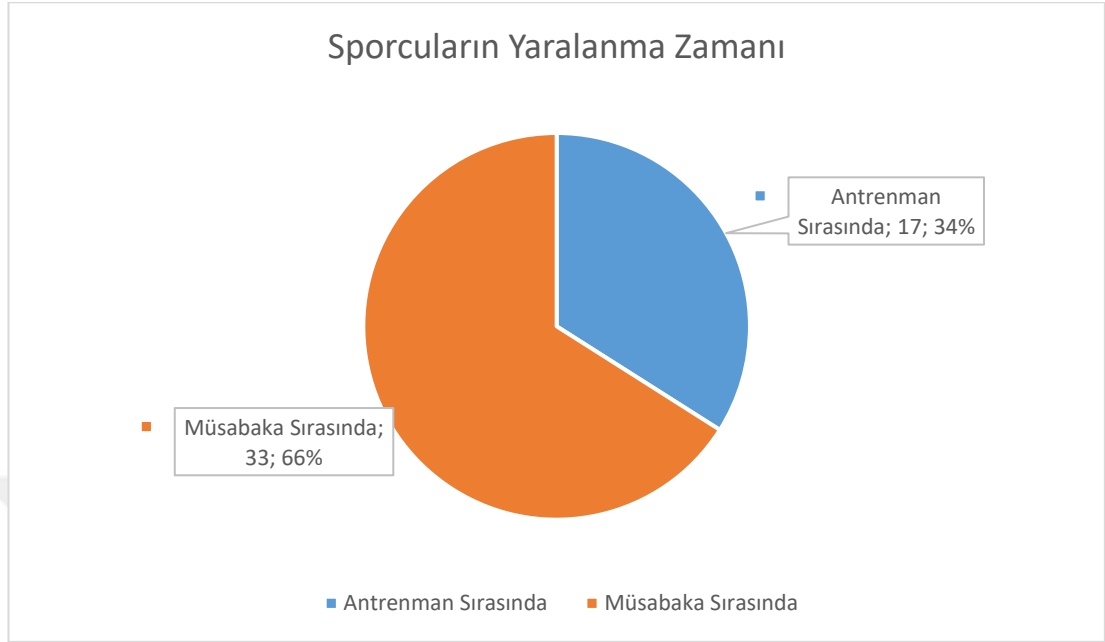
	Kas Yaralanması (n:50)	Kontrol Grubu (n:50)
Kilo	72,9±3,4	72,8±3,7
VKİ	23,5±1,4	23,1±1,8
Yaş	25,1 ±4,4	24,4 ±4,6

Kas yaralanması olan 50 sporcunun 36'sının yaralanması darbeye bağlı olmuştur. 14 sporcunun yaralanması ile darbe olmadan meydana gelmiştir (Şekil 6).



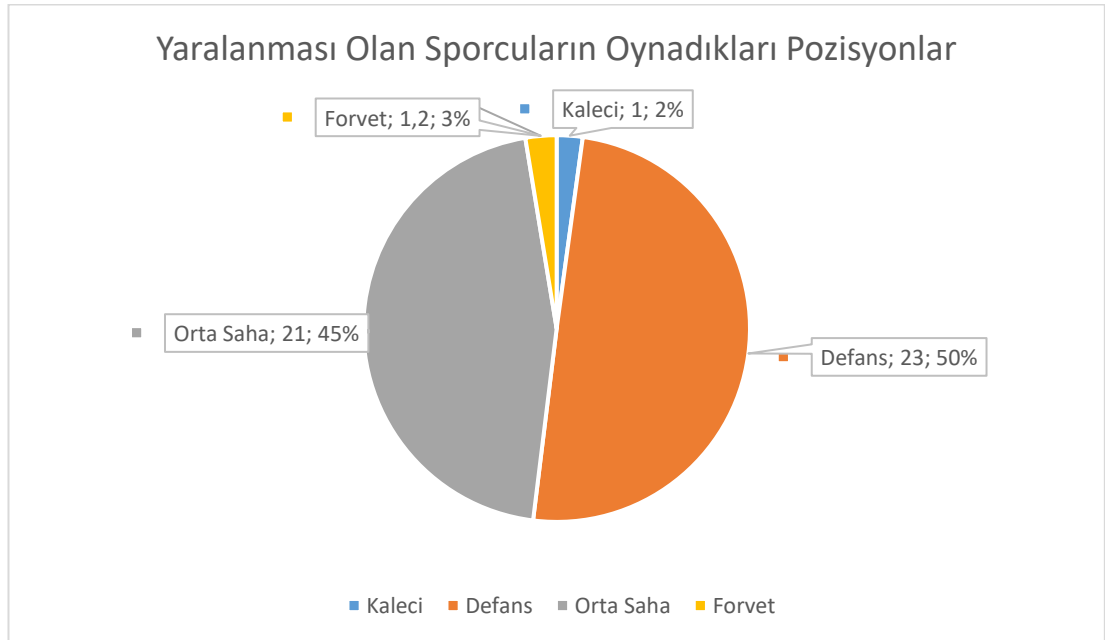
Şekil 6: Sporcuların Yaralanma Sebebi

Kas yaralanması olan 50 sporcunun 17 tanesi antrenman sırasında, 33 tanesi müsabaka sırasında yaralanmıştır (Şekil 7).



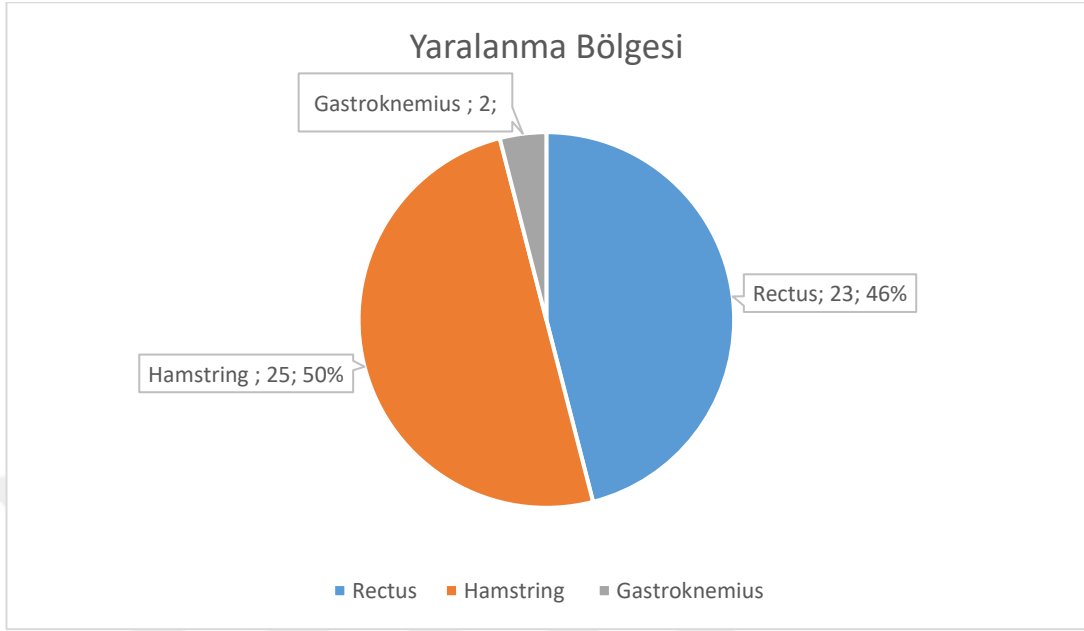
Şekil 7: Sporcuların Yaralanma Zamanı

Kas yaralanması olan 50 sporcunun 1 tanesi kaleci, 23 tanesi defans oyuncusu, 21 tanesi orta saha oyuncusu, 5 tanesi forvet oyuncusu oyuncusudur (Şekil 8).



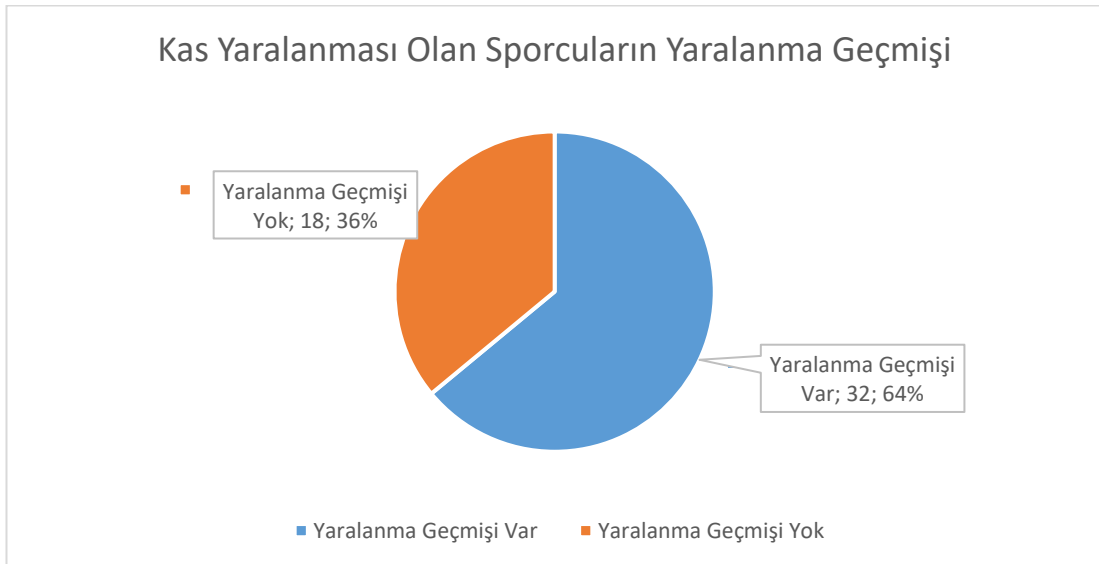
Şekil 8: Yaralanması Olan Sporcuların Oynadıkları Pozisyonlar

Kas yaralanması olan 50 sporcunun 23 tanesi rectus bölgesinden, 25 tanesi hamstring bölgesinden, 2 tanesi gastroknemius bölgesinden yaralanmıştır (Şekil 9).



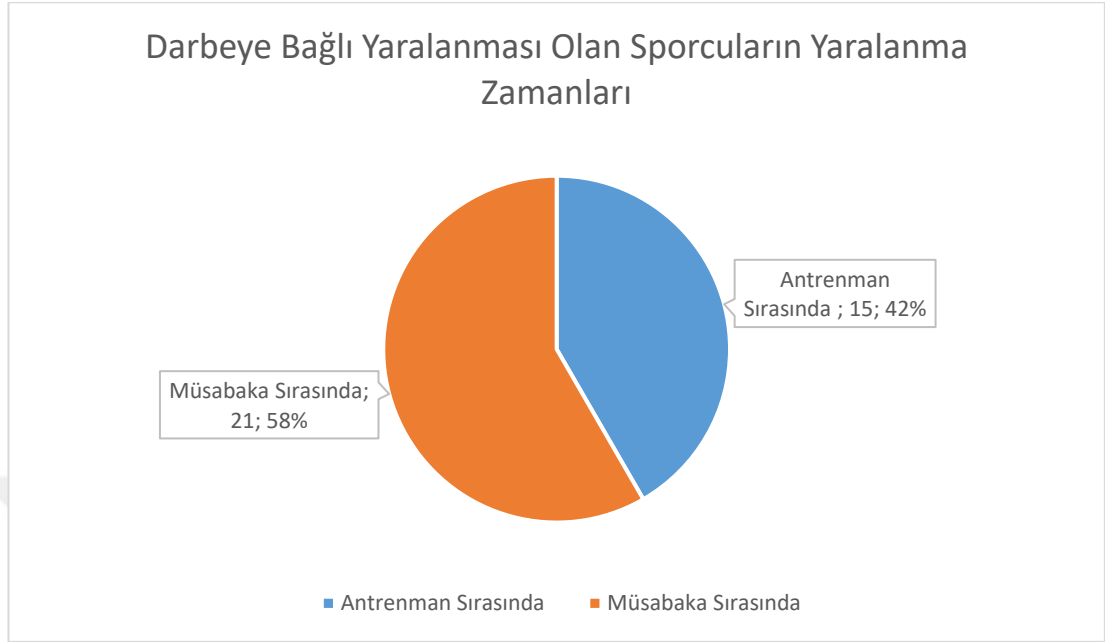
Şekil 9: Sporcuların Yaralanma Bölgeleri

Kas yaralanması olan 50 sporcunun 18'nin geçmişinde yaralanma geçmişi bulunmamakta, 32 tanesinin geçmişinde yaralanma geçmişi bulunmaktadır (Şekil 10).



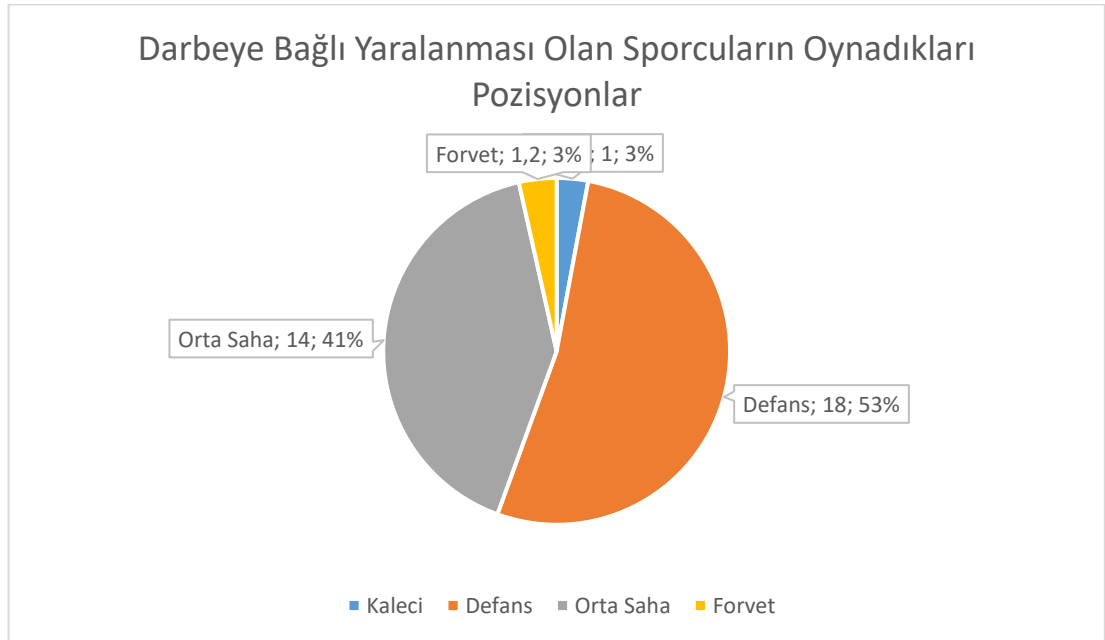
Şekil 10: Kas Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Geçmişi

Darbeye bağlı yaralanması olan 36 sporcunun, 15 tanesi antrenman sırasında, 21 tanesi ile müsabaka sırasında yaralanmıştır (şekil 11).



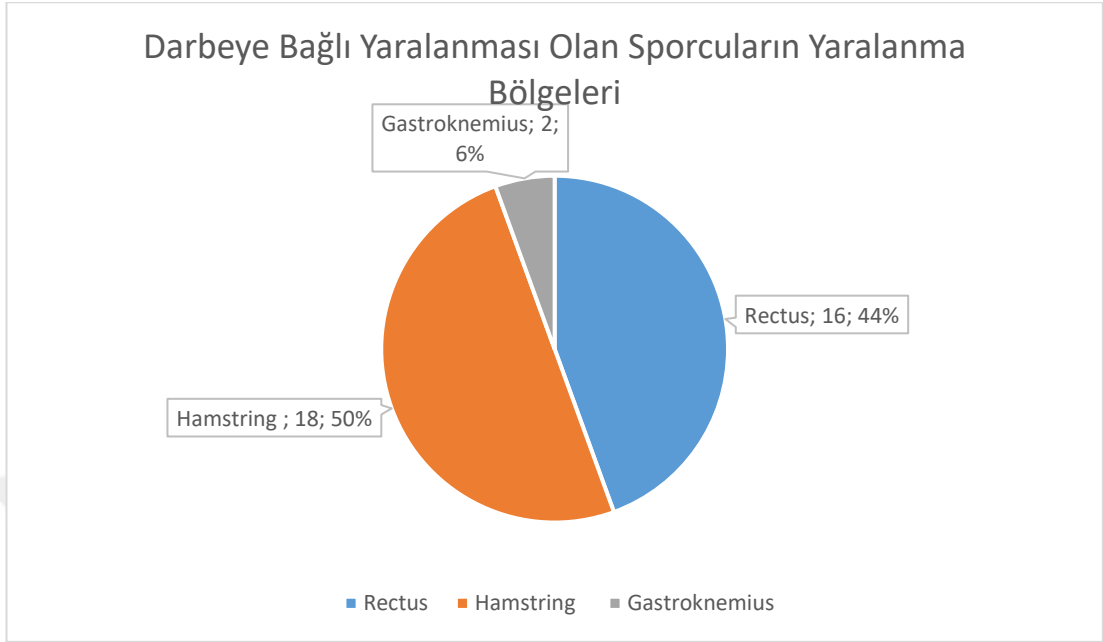
şekil 11: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Zamanları

Darbeye bağlı yaralanması olan 36 sporcunun, 1 tanesi kaleci, 18 tanesi defans oyuncusu, 14 tanesi orta saha oyuncusu, 3 tanesi forvet oyuncusudur (şekil 12).



şekil 12: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Oynadıkları Pozisyonlar

Darbeye bağlı yaralanması olan 36 sporcunun, 16 tanesi rectus bölgesinden, 18 tanesi hamstring bölgesinden, 2 tanesi gastroknemius bölgesinden yaralanmıştır (şekil 13).



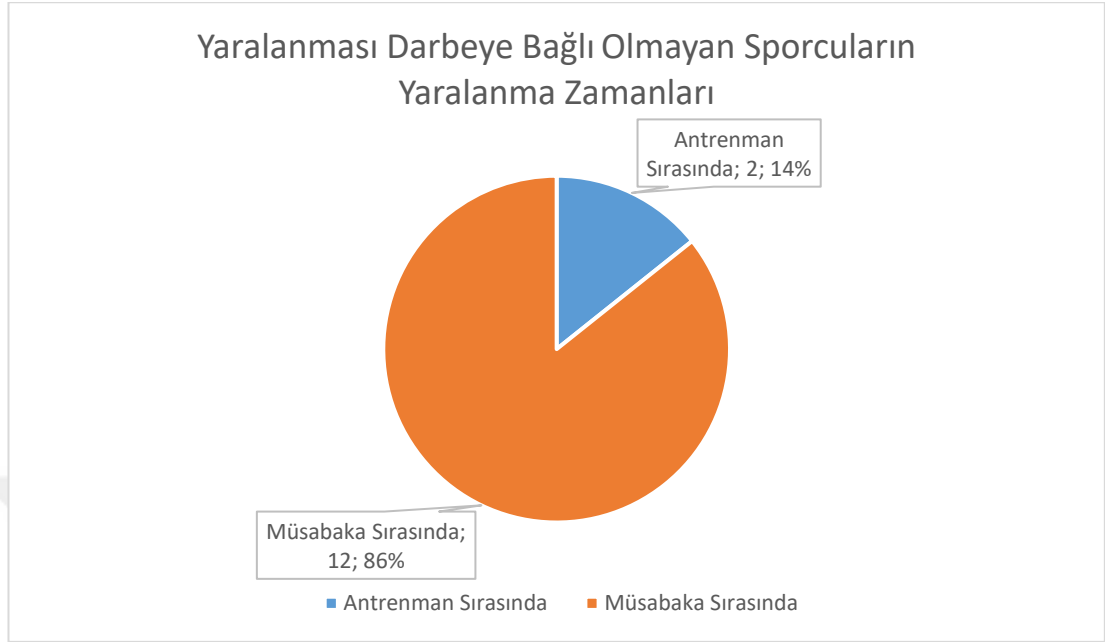
şekil 13: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Bölgeleri

Darbeye bağlı yaralanması olan 36 sporcunun, 20 tanesinin geğmişinde yaralanma geğmişi olup, 16 tanesinde yaralanma öyküsü bulunmamaktadır (şekil 14).



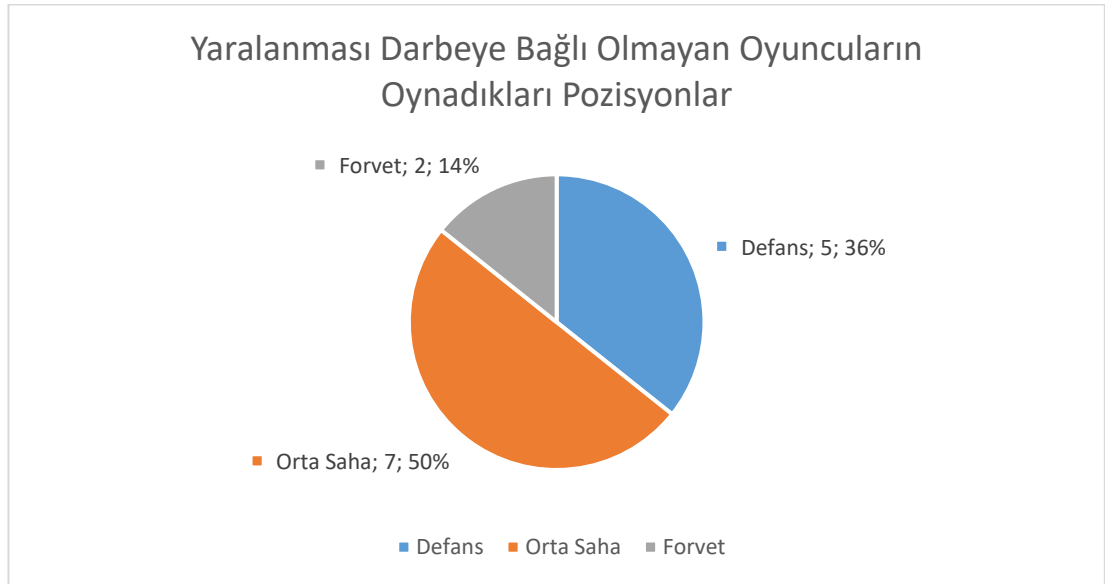
şekil 14: Darbeye Bağlı Yaralanması Olan Sporcuların Yaralanma Geçmişi

Yaralanması darbeye bağılı olmayan 14 sporcunun, 2 tanesi antrenman sırasında, 12 tanesi müsabaka sırasında yaralanmıştır (Şekil 15).



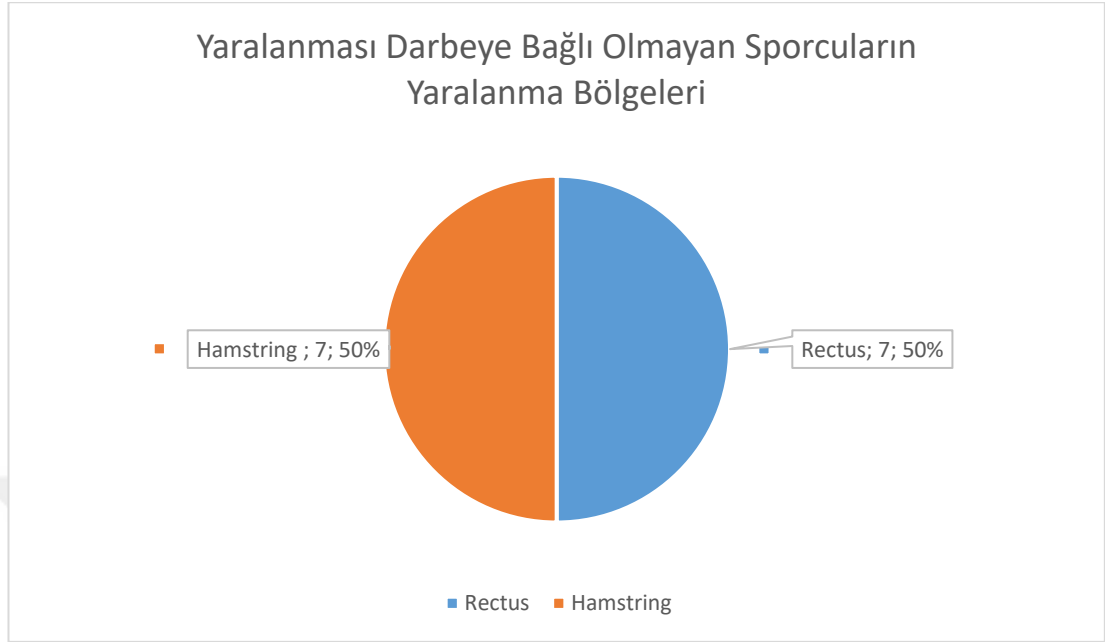
Şekil 15: Yaralanması Darbeye Bağılı Olmayan Sporcuların Yaralanma Zamanları

Yaralanması darbeye bağılı olmayan 14 sporcunun, 5 tanesi defans oyuncusu, 7 tanesi orta saha oyuncusu, 2 tanesi forvet oyuncusu oyuncusudur (Şekil 16).



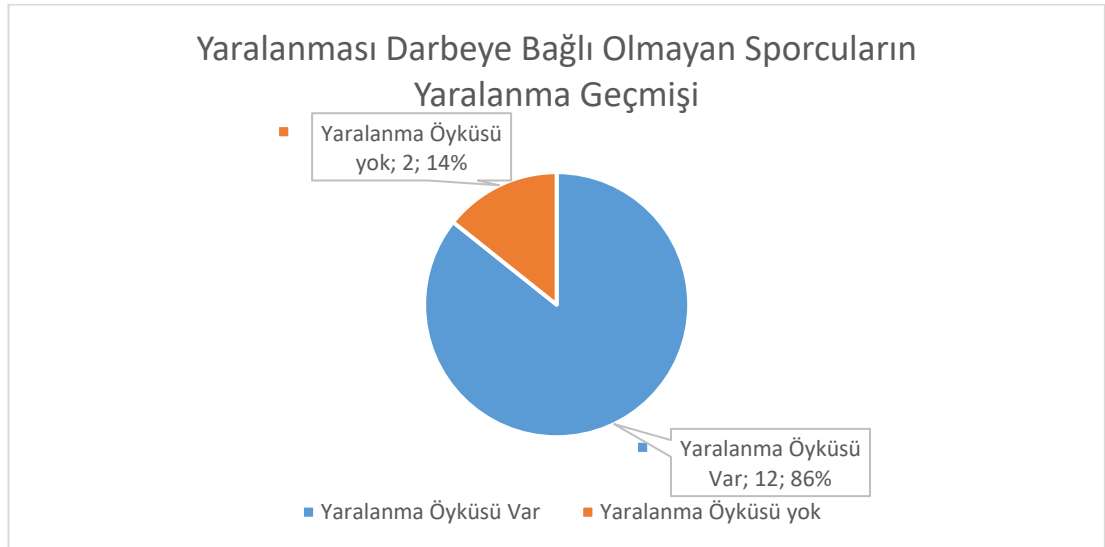
Şekil 16: Yaralanması Darbeye Bağılı Olmayan Oyuncuların Oynadıkları Pozisyonlar

Yaralanması darbeye bağılı olmadan olan 14 sporcunun, 7 tanesi rectus bölgesinden, 7 tanesi hamstring bölgesinden yaralanmıştır (Şekil 17).



Şekil 17: Yaralanması Darbeye Bağılı Olmayan Sporcuların Yaralanma Bölgeleri

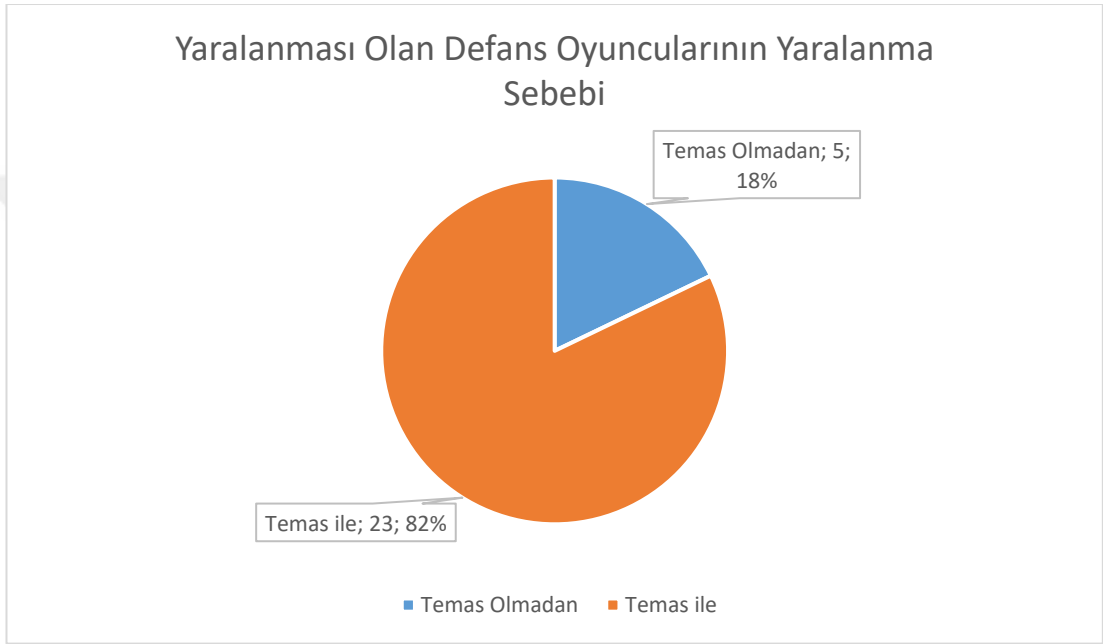
Yaralanması darbeye bağılı olmadan olan 14 sporcunun, 2 tanesinde yaralanma geçmişi bulunmamakta olup, 12 tanesinde yaralanma geçmişi bulunmaktadır (Şekil 18)



Şekil 18: Yaralanması Darbeye Bağılı Olmayan Sporcuların Yaralanma Geçmişi

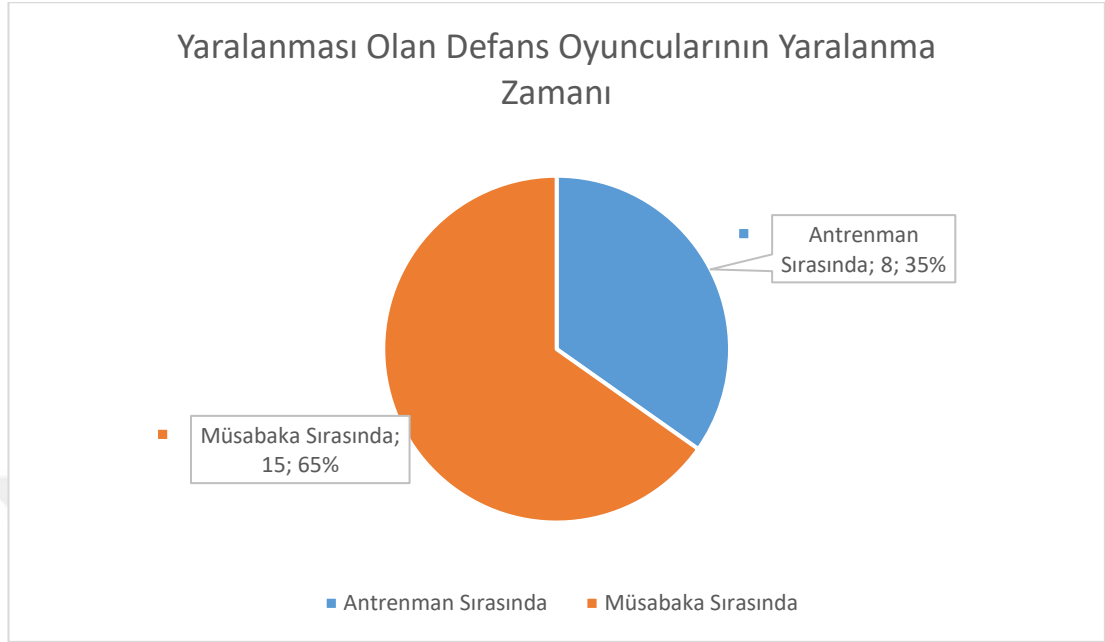
Çalışmamızda yaralanması olup kaleci mevkiinde oynayan bir adet sporcumuz olmuştur. Bu sporcumuz maç sırasında, temas sonrasında, hamstring bölgesinden yaralanmıştır. Bu sporcunun hikâyesine bakıldığında, daha öncesinde bir yaralanma geçmişi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yaralanması olan 23 tane defans oyuncusu bulunmaktadır. Bu 23 defans oyuncusunun 5 tanesi temas olmadan yaralanmış olup, 18 tanesi temas sonrasında yaralanmıştır (Şekil 19).



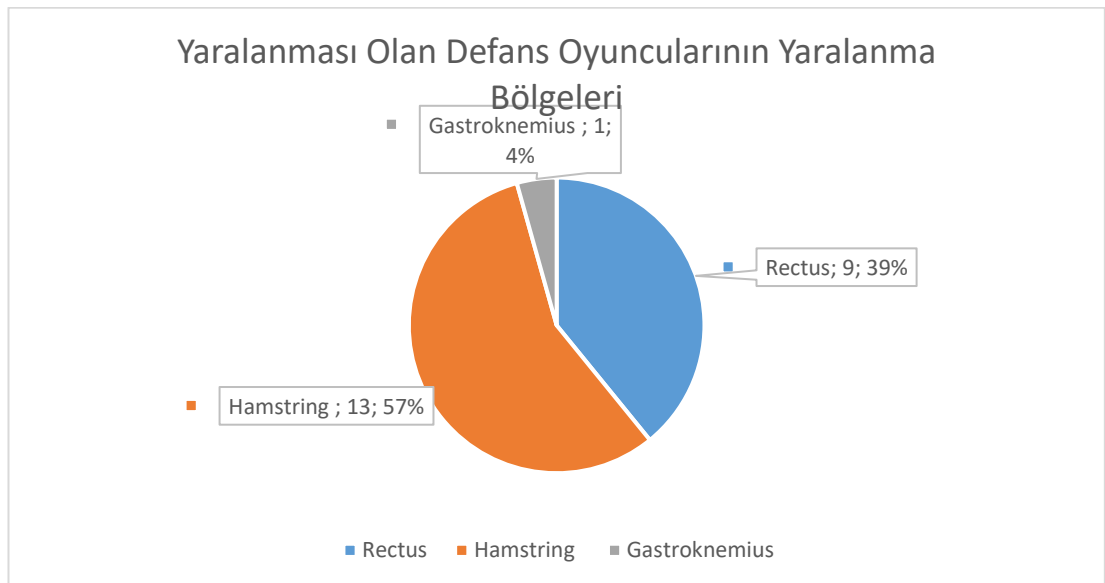
Şekil 19: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Sebebi

Çalışmamızda yaralanması olan 23 tane defans oyuncusunun 8 tanesi antrenman sırasında, 15 tanesi müsabaka sırasında yaralanmıştır (Şekil 20).



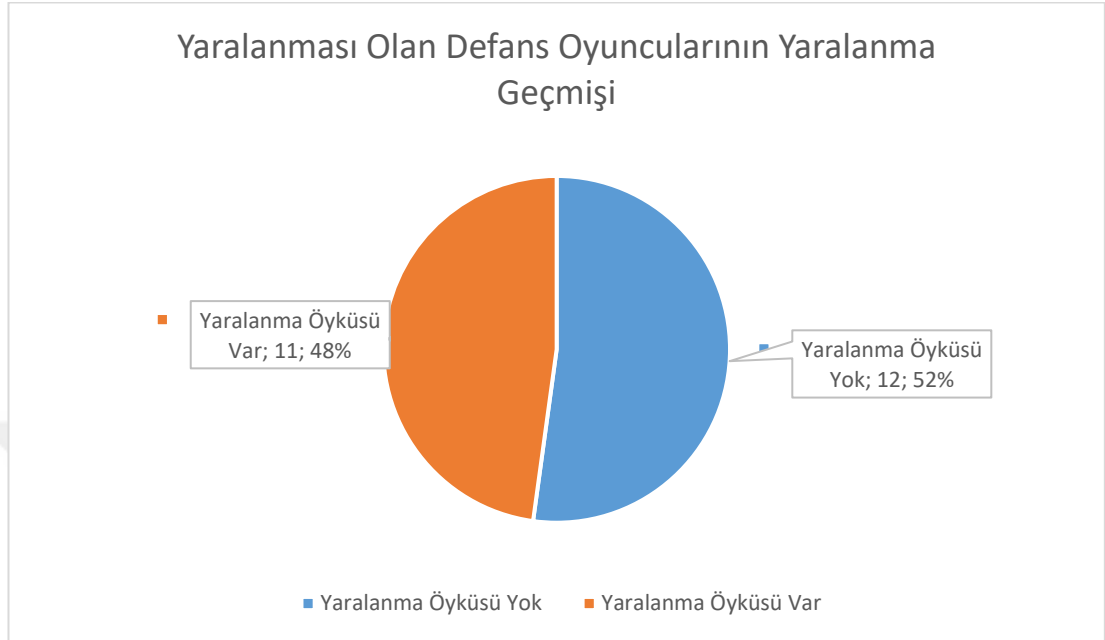
Şekil 20: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Zamanı

Çalışmamızda yaralanması olan 23 tane defans oyuncusunun 9 tanesi rectus bölgesinden, 13 tanesi hamstring bölgesinden, 1 tanesi gastroknemius bölgesinden yaralanmıştır (Şekil 21).



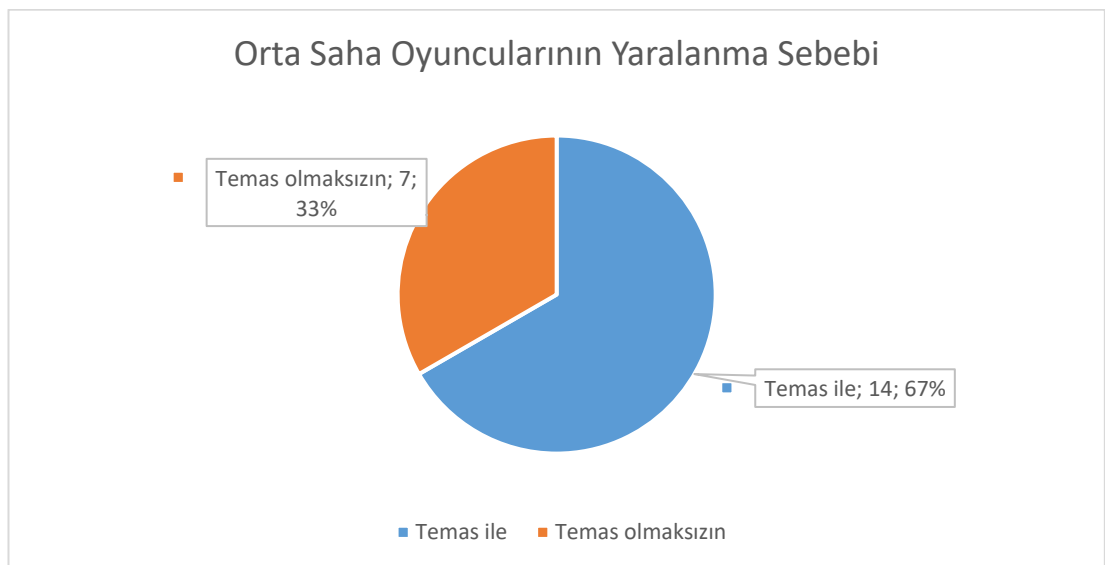
Şekil 21: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri

Çalışmamızda yaralanması olan 23 tane defans oyuncusunun 12 tanesinde yaralanma geçmişi bulunmamakta olup 11 tanesinin geçmişinde yaralanma öyküsü bulunmaktadır (Şekil 22).



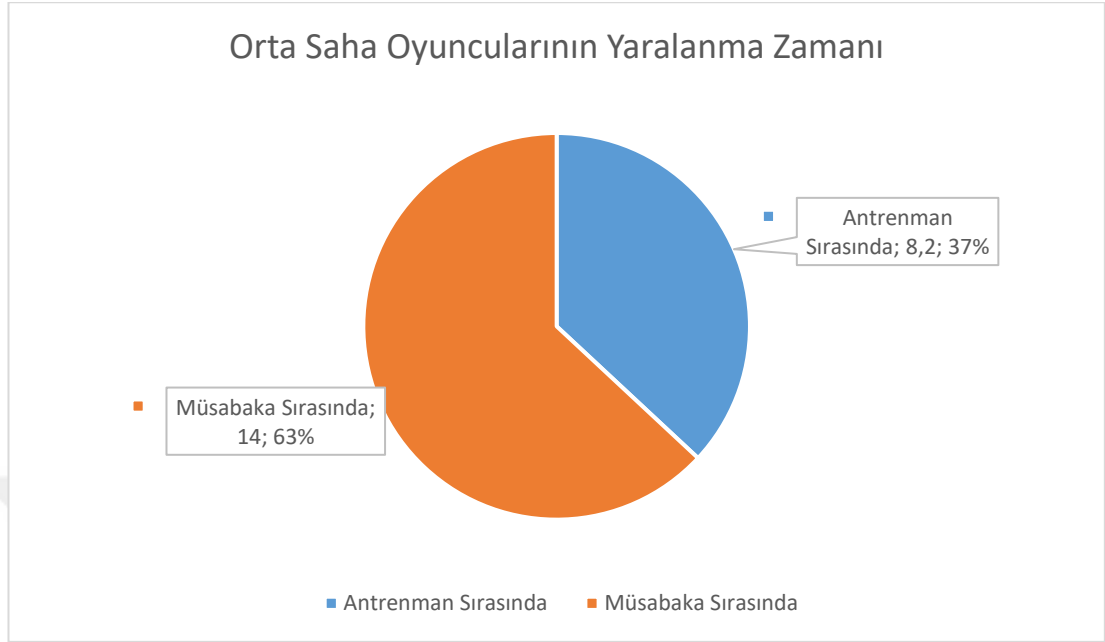
Şekil 22: Yaralanması Olan Defans Oyuncularının Yaralanma Geçmişi

Çalışmamızda yaralanması olan 21 orta saha oyuncusunun 7 tanesi temas olmadan yaralanmış olup, 14 tanesi temas sonrasında yaralanmıştır (Şekil 23).



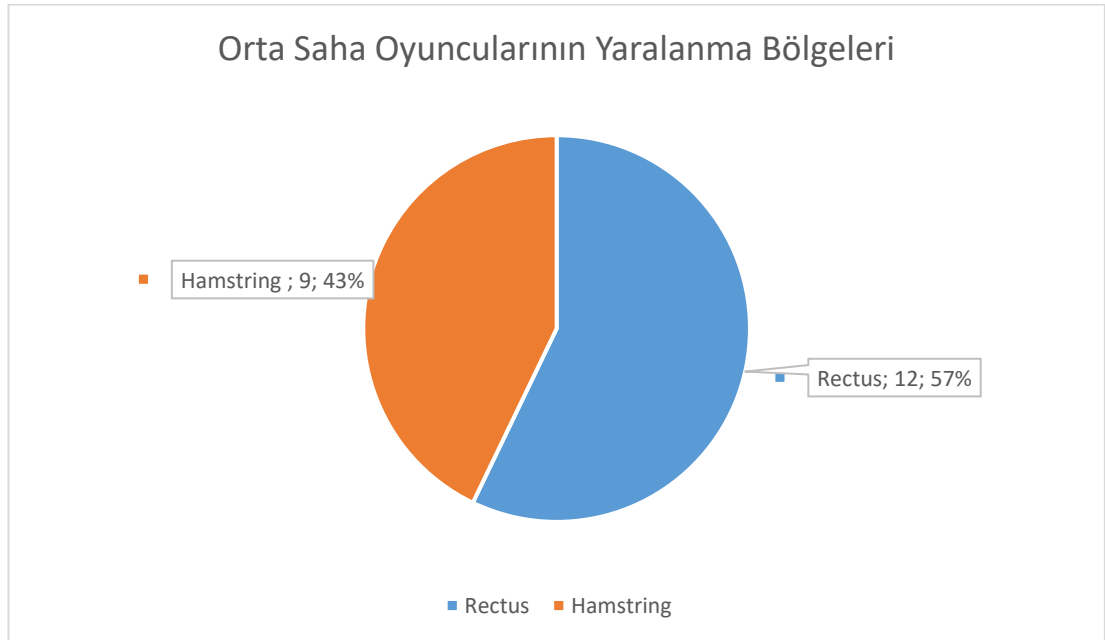
Şekil 23: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Sebebi

Çalışmamızda yaralanması olan 21 orta saha oyuncusunun 7 tanesi antrenman sırasında, 14 tanesi müsabaka sırasında yaralanmıştır (Şekil 24).



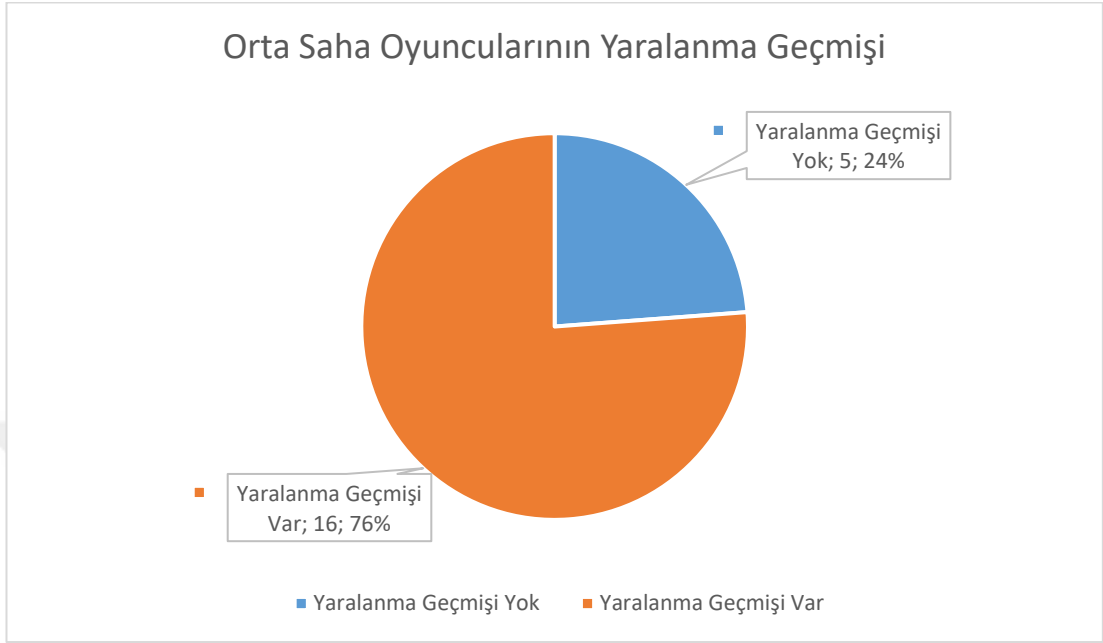
Şekil 24: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Zamanı

Çalışmamızda yaralanması olan 21 orta saha oyuncusundan 12 tanesi rectus bölgesinden, 9 tanesi hamstring bölgesinden yaralanmıştır (Şekil 25).



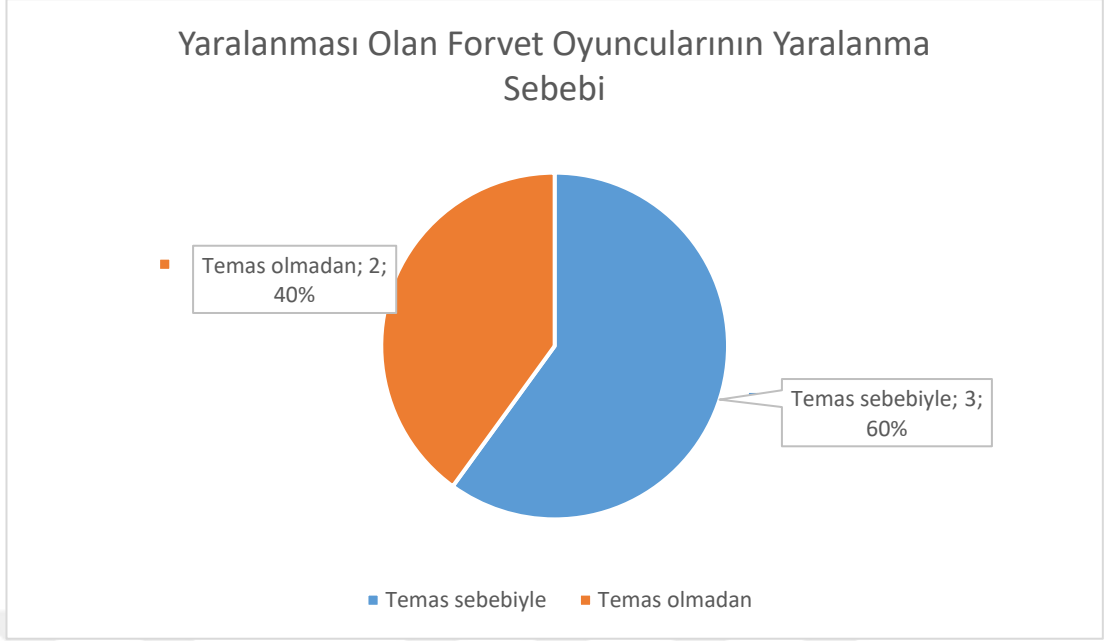
Şekil 25: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri

Çalışmamızda yaralanması olan 21 orta saha oyuncusundan 5 tanesinde yaralanma geçmişi bulunmamakta olup, 16 tanesinde geçmişinde yaralanma öyküsü bulunmaktadır (Şekil 26).



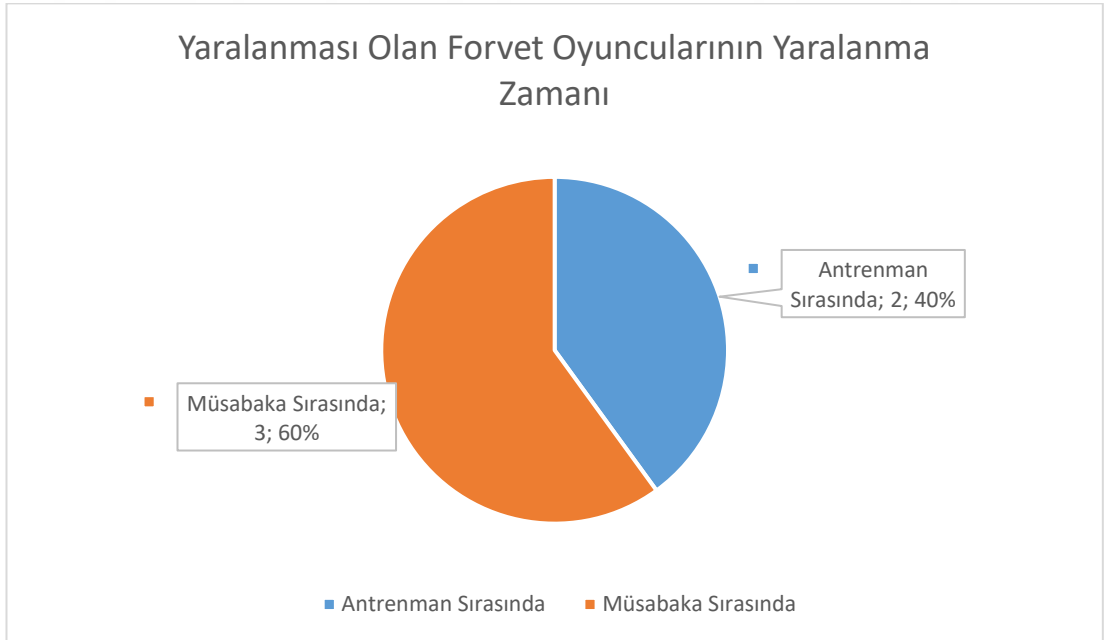
Şekil 26: Orta Saha Oyuncularının Yaralanma Geçmişi

Çalışmamızda yaralanması olan 5 tane defans oyuncusu bulunmaktadır. Bu 5 forvet oyuncusundan 2 tanesi temas olmadan 3 tanesi temas sonrasında yaralanmıştır (Şekil 27).



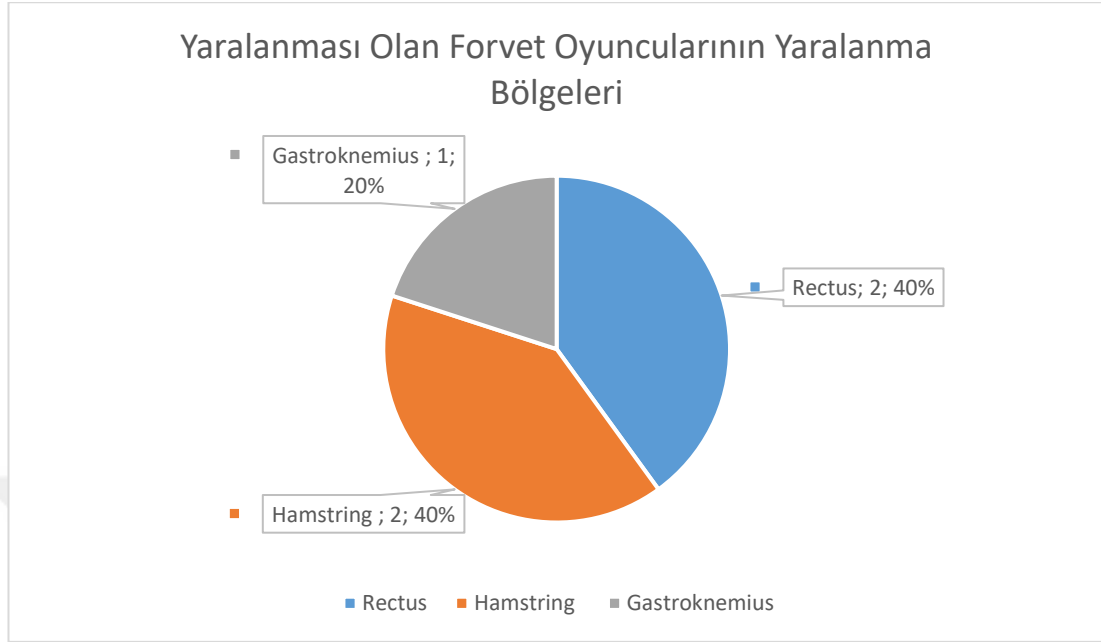
Şekil 27: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Sebebi

Çalışmamızda yaralanması olan 5 tane forvet oyuncusundan 2 tanesi antrenman sırasında 3 tanesi müsabaka sırasında yaralanmıştır (Şekil 28).



Şekil 28: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Zamanı

Yaralanması olan 5 forvet oyuncusunun 2 tanesi rectus bölgesinden, 2 tanesi hamstring bölgesinden 1 tanesi gastroknemius bölgesinden yaralanmıştır (Şekil 29).



Şekil 29: Yaralanması Olan Forvet Oyuncularının Yaralanma Bölgeleri

Kas yaralanması olan sporculardan 1 tanesi kaleci olup maç sırasında temas sonrasında yaralanması gerçekleşmiştir. Kas yaralanması olan sporculardan 23 tanesi defans oyuncusu olup bu 23 sporcudan 15 tanesi maç sırasında yaralanmış, 8 tanesi antrenman sırasında yaralanmıştır. Antrenman sırasında yaralanan bu 8 sporcunun hepsinin de yaralanması temas sonucu meydana gelmiştir.

Kas yaralanması olan sporculardan 5 tanesi forvet oyuncusudur. Bu 5 forvet oyuncusunun hepsinin geçmişinde kas yaralanması öyküsü bulunmaktadır.

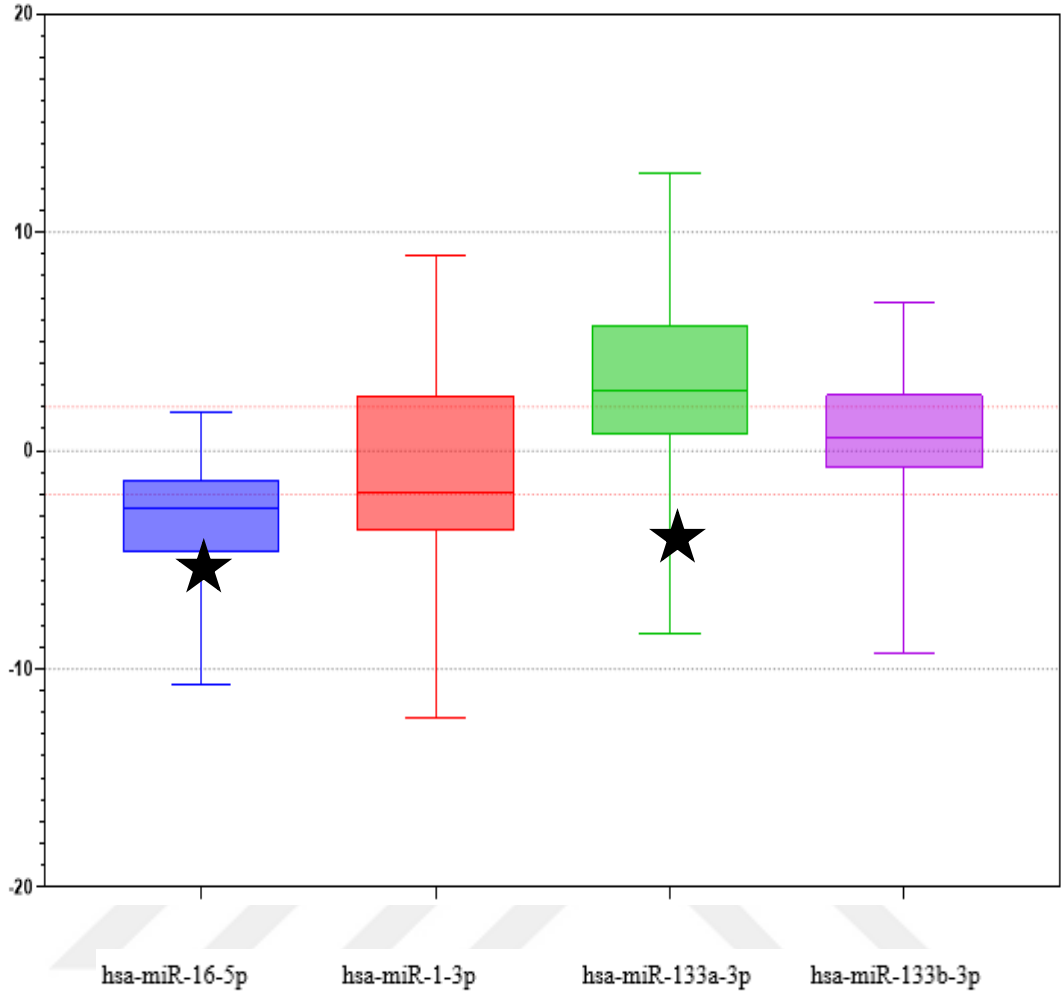
Çalışmamızda 50 kontrol ve 50 kas yaralanması sporcunun kanları alınmış ve miRNA 1, miRNA 133a, miRNA 133b ve miRNA 16 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda kas yaralanması olan grup ile olmayan grubun miRNA 1 ve miRNA 133b seviyeleri arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p:0,46; p:0,36). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba göre miRNA 16 düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (p<0,05). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba

göre miRNA 133a düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4).

İlgili miRNA'ların log₂ ekspresyonlarına göre kat değişiminin Box plots ile gösterilmiştir (Şekil 30).

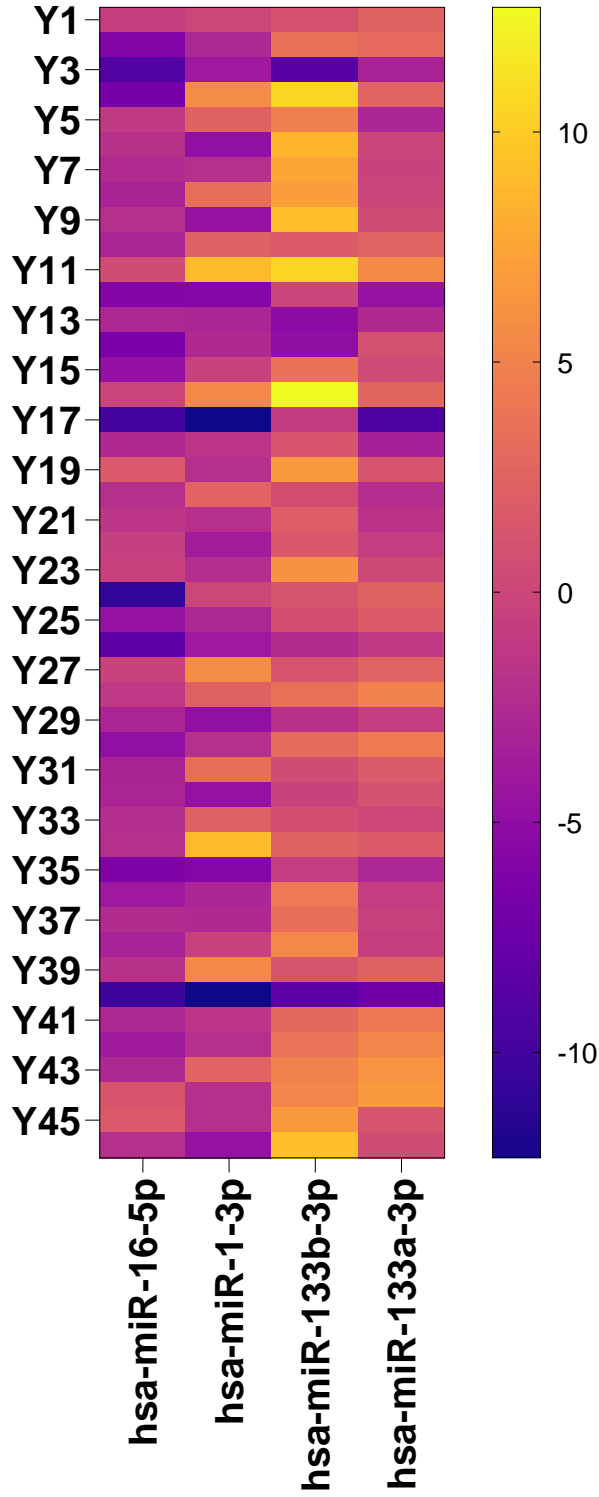
MiRNA İsmi	P değeri
MiRNA-1	0,4618
MiRNA-16	0,0003
MiRNA-133a	0,0042
MiRNA-133b	0,3601

Tablo 4: Gruplar arası MiRNA Karşılaştırılması



Şekil 30: İlgili miRNA'ların log2 ekspresyonlarına göre kat değişiminin Box plots ile gösterilmesi

MiRNA düzeyleri çalışılırken ısı haritaları çıkartılmıştır (Şekil:31).



Şekil 31: Isı haritası ile miRNA ekspresyonlarının gösterilmesi.

5. Tartışma

Çalışmamızda 50 kontrol ve 50 kas yaralanması sporcunun kanları alınmış ve miRNA 1, miRNA 133a, miRNA 133b ve miRNA 16 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda kas yaralanması olan grup ile olmayan grubun miRNA 1 ve miRNA 133b seviyeleri arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p:0,46; p:0,36). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba göre miRNA 16 düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (p<0,05). Kas yaralanması olan grupta, kas yaralanması olmayan gruba göre miRNA 133a düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı derecede ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (p < 0,05)

Kas yaralanmaları özellikle temas sporlarında oldukça fazla görülen bir yaralanma türüdür. Yaralanma hem sporcular için hemde takımlar için ciddi düzeyde maddi kayıplara neden olabilmektedir (Hägglund, Walden, & Ekstrand, 2013). Bu sebepten bu yaralanmaları öncesinden tahmin etmek hem sporcular için hemde spor kulüpleri için çok önemlidir.

İskelet kası gelişimi ve fonksiyonu bireyler ve özelliklede sporcular için çok önemlidir. İskelet kasının hem yaralanması hemde yaralanma sonrası normal fonksiyonuna dönüşü sporcular için hayati bir öneme sahiptir. Bu nedenle yaralanma ve iyileşme süreçlerini ilgilendiren genetik yolları anlamak ve araştırmak ve bu konuda araştırmalar yapmak şartıdır.

Yaptığımız çalışmada miRNA'ların sadece kas yaralanması ile ilişkisine bakmış olsakta literatürde bazı miRNA'ların kanda anormal ekspresyonu, spesifik patolojiler veya fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir . MiRNA'ların kanser, tip 2 diyabet kalp hastalıkları ve diğer kronik hastalıklar için umut verici biyobelirteçler olarak kabul edildiği anlaşılmaktadır (Aaron P. Russell, 2015).

MiRNA'ların çeşitli özellikleri onları klinik uygulama için benzersiz kılar. Birincisi, miRNA'lar oldukça karardır ve yüzlerce miRNA'nın ekspresyon profillerini aynı anda, hassas bir şekilde incelemek için teknolojiler mevcuttur (Bartel, 2004), bu da miRNA'ları kas gelişimi ve yaralanmalarında potansiyel biyobelirteçler haline getirmektedir. İkincisi, miRNA'lar nispeten küçük moleküllerdir ve in vivo dağılımlarını mümkün kılmaktadır (Krutzfeldt, 2005).

Litaretürde beslenme, hipoksi ve egzersiz gibi stres durumları da kan miRNA ekspresyon profilini değiştirme potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Saydam ve arkadaşları dolaşımdaki miRNA düzeylerinin egzersize bağlı olarak oluşan hipoksi sebebiyle değiştiğini düşünmekte, bizim yaptığımız çalışmada, kas yaralanması olan grup ile kontrol grubu arasındaki farklı miRNA düzeylerinin hipoksiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ama bunun için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Saydam F, 2011).

Literatürde miRNA'lar, egzersiz gibi aktivitelere verilen normal fizyolojik tepkilerin bir sonucu olarak dolaşıma salınmakla birlikte, yaralanma ve/veya iyileşme sürecinde de sistemik dolaşıma salındığı birçok çalışmada belirtilmektedir (Bartel, 2004). Dolayısıyla sistemik dolaşımdaki miRNA ekspresyon profilindeki değişiklikler, hem egzersize verilen fizyolojik adaptif yanıtların hemde kas yaralanması-iyileşmesinin moleküler belirteçleri olarak saptanabilmektedir (Martin Horak, 2016). Bizim bulduğumuz farklı miRNA düzeylerinin yaralanmaya mı bağlı yoksa iyileşme sürecinde mi farklılık gösterdiğinin ayırımı net olarak yapılamamıştır.

MiRNA'lar için, vücudun egzersize adaptasyonunun bir sonucu olarak sistemik dolaşıma salınabilen, kodlamayan küçük düzenleyici RNA paralarıda denilebilmektedir (Potthoff MJ, 2007). Dolaşımdaki miRNA'ların ekspresyon profili, belirli metabolik yolların potansiyel tanısal biyobelirteci olabilmektedir. Örneğin, fiziksel efora adaptif tepkileri bu yolda görev alan miRNA'lar ölçülerek tespit edilebilmektedir. MiRNA seviyeleri, VO₂ max gibi, antrenman tipi/egzersiz rejimine bağlı olarak değişebilmektedir (Guttman M, 2012). Ayrıca, kaslara özgü miRNA'ların, fiziksel efor sırasında iskelet kası/miyokard etkileşimlerinin düzenleyicileri olduğu ve dolayısıyla adaptasyonu kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (Karginov FV, 2007). Dolayısıyla miRNA'ların farklı ekspresyonu, egzersiz sırasında/sonrasında tetiklenen yollar ile, egzersize yanıt ve uyum, yaralanma, yaralanma sonrası iyileşme ile ilgili olabildiği tespit edilmiştir (Sébastien Banzet, 2013). Yaptığımız çalışmada kas yaralanması olan profesyonel sporcular ile olmayan sporcular arasındaki miRNA düzeyleri farklılığı Sébastienve arkadaşlarının bulduğu sonuca benzer bir sonuç vermektedir. Bu sonuçta çalışmamızda bulduğumuz up regüle miRNA 133b'nin enerji yolları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Dayanıklılık ve kuvvet antrenmanının belirli miRNA profilleri üzerindeki etkisi bulunmuştur. Güç antrenmanları genellikle kas kasılmasını tetiklemek için direncin

kullanılmasını gerektirir; bu da gücü, anaerobik dayanıklılığı ve iskelet kası kütlesini değiştirir. Bu durum, eklem fonksiyonlarını iyileştirebilir ve yaralanma riskini azaltabilmektedir (Domańska-Senderowska D, 2017). Bilindiği üzere dayanıklılık egzersizi, yavaş kasılan Tip I ve Tip II liflerinin oranının artmasına neden olmaktadır. Egzersiz aynı zamanda mitokondriyal kütlede arttırmaktadır, bu da yağ ve glikoz oksidasyonunu ve egzersiz kapasitesini arttırmaktadır. Tersine, kronik hastalık durumlarında olduğu gibi azalan fiziksel aktivite durumları, Tip I ve Tip II liflerinin oranının azalmasıyla sonuçlanmaktadır (Holloszy JO, 1984). Her en kadar yaptığımız çalışmada sporculara dayanıklılık egzersizi programı olmasa da down regüle olan miRNA 16 düzeyinin kas yıkımıyla ilgisi olduğu düşünülmektedir. Nitekim literatür araştırmalarında miRNA 16 düzeyinin bir çok kanser tipi ile ilişkisi olduğu açığa çıkmıştır (Ghafouri-Fard, 2022).

Kaslara özgü miRNA'lar, miRNA 206, miRNA 1 ve miRNA 133, miyomiR'ler olarak adlandırılır ve işlev ve yapı açısından birçok benzer özelliğe sahiptirler (Naya, 1999). Egzersiz, iskelet kası miRNA ekspresyonunun bir modülatörüdür. MiRNA 1 ve -133a/b, miyogenezin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan miRNA'lardır. MiRNA 1 ve 133a/b, büyüme, gelişme, bakım, atrofi ve hipertrofi dahil olmak üzere iskelet kasına özgü çoklu biyolojik süreçler sırasında güçlü bir şekilde değiştirilebildiği bulunmuştur (Morais M, 2017). Bizim incelediğimiz miRNA 133a iskelet kasına özgü miRNA olup değerleri yaralanma grubunda kontrol grubuna göre değişiklik göstermiştir. Yapı açısından miRNA 1 ve miRNA 206'nın olgun formları aynı dizilere sahiptir. miRNA 133a ile miRNA 133b arasında yalnızca iki baz farklılığı vardır. Bu myomiR'ler arasındaki köken ve sekans arasındaki yakın ilişki, bunların iskelet kası farklılaşmasında da yakın korelasyona sahip olacağını göstermektedir (Liu, 2007). Yaptığımız incelemede vaka grubu ile kontrol grubu arasında miRNA 133a düzeyinin anlamlı derecede farklı çıkması fakat miRNA 133b düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, literatürde bu iki miRNA'nın iskelet kasında benzer rollerde görev aldığı bulunmuş olmasına rağmen çok daha fazla sayıda katılımcı ile yeni çalışmaların yapılması gerektiğini göstermiştir.

İskelet kasının en etkileyici özelliklerinden biri, bir yaralanma sonrasında yenilenme yeteneğidir. Kas rejenerasyonu, miyogenez ile benzer bir süreçtir; Kas oluşumunun ardından rezerv uydu hücreleri popülasyonu, ihtiyaç duyulana ve aktive olana kadar hareketsiz kalır. Uydu hücrelerinin sessizliği, kök hücre havuzunun korunması ve

kasın yaralanma sonrasında yenilenme yeteneği için hayati öneme sahiptir. Birçok miRNA'nın ifadesinin hareketsiz uydu hücrelerinde aşağı regüle edildiği gösterilmiştir (Merel Koning, 2012). Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada olgun miRNA'ların çoğunluğunun üretiminden sorumlu olan Dicer enzimini eksprese etmeyen farelerin uydu hücrelerinin hareketsiz durumdan çıkıp hücre döngüsüne girdiği gösterilmiştir. Daha da önemlisi, bu aktifleştirilmiş uydu hücrelerinin apoptotik hale geldiği ve yaralanmanın ardından bu farelerin kasları verimli bir şekilde yenilenmediği bulunmuştur. MiRNA'ların kas yenilenmesindeki rolü, Dicer nakavtlı uydu hücrelerinin terminal farklılaşmasına ulaşamadığını ve iskelet kası kütlelerinde anormal azalma olduğunu gösteren çalışmalarla doğrulanmıştır (Jian-Fu Chen Y. T.-Z., 2010). Bizim yaptığımız çalışmada iki grup arasında down regüle olan ve istatistiksel olarak anlamlı farklı çıkan miRNA 16 düzeyinin uydu hücreleri ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Enflamasyon, vücudun yaralanmaya veya yabancı cisimlerin varlığına verdiği tepkidir ve hücrelerin ve dokuların korunması için hayati öneme sahiptir. Ancak kronik düşük dereceli uzun süreli inflamasyon istenmeyen bir durumdur. MiRNA'ların sistemik bağışıklık tepkisinin kritik düzenleyicileri olduğu ve kasın inflamatuvar hastalıklarında rol oynadığı gösterilmiştir (David Baltimore, 2008). MiRNA'ların kas enflamasyonuna etkilerini araştıran çalışmaların çoğunda farklı miyozit modelleri kullanılmıştır. Rachel ve arkadaşlarına göre kas yaralanmalarında miyozin düzeyleri azalmaktadır (Rachel McCormick, 2017). Yaptığımız çalışmada up regüle olan miRNA 133a seviyesi ve iki grup arasında anlamlı farklılık olmayan miRNA 133b seviyesi literatür ile çelişmektedir. Fakat yine burada daha öncesinde sıklıkla kanserle ilişkisi tartışılan ve çoğu kanserle ilişkisi bulunan down regüle miRNA16 seviyelerinin kronik inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumun ayrıca kanser hastaların meydana gelen kas yıkımı ve kaşektik ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda anlamlı çıkan miRNA 16 düzeylerinin kas yıkımı, dolayısıyla kas yaralanması ile ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

10 sağlıklı genç erkek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcılara dayanıklılık tipi bir egzersiz (maksimum güç çıkışının %65'inde 60 dakikalık bisiklet ergometrisi) uygulandı. Egzersiz öncesinde ve sonrasında, vastus lateralis'ten elde edilen kas biyopsi örneklerinde miRNA'lar değerlendirildi (Nielsen S, 2010). Biyopsi örnekleri, 12 hafta boyunca haftada 5 gün denetimli bisiklet ergometri eğitim

programını tamamladıktan sonra 14 gün gerçekleştirilen bir egzersiz seansından önce ve sonra tekrar toplandı. Sonuç olarak bu çalışmada, hem miR-1 hem de miR-133a'nın ekspresyonunun, egzersiz sonrasında önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Ayrıca dinlenme halindeki biyopsi örneklerinde, değerlendirilen miRNA düzeylerinin bazal ekspresyonu, dayanıklılık antrenmanına başlamadan önce toplanan örneklerle karşılaştırıldığında azaldığı görülmüştür. Miyomirlerin her birinin ifadesi, egzersiz eğitim programını sonlandırdıktan 14 gün sonra eğitim öncesi seviyelere geri dönmüştür. Bu, insan iskelet kasındaki miRNA ifadesinin akut egzersize tepki verdiğini ve miRNA'ların dayanıklılık antrenmanına uyum sağladığını gösteren bir çalışmadır (McClung, 2013). Yaptığımız çalışmada her ne kadar miRNA 1 ve miRNA 133b düzeyleri ile hasta grupları arasında fark bulunmasa bile literatür ile çelişen veriler olduğu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Russel ve ark. yaptığı bir çalışmada 10 günlük dayanıklılık antrenmanı kas içi miRNA-1 ve -29b düzeylerinin artmasına neden olurken, miRNA-31 düzeylerinde azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Tek bir dayanıklılık egzersizi sonrasında, antrene olmayan kişilerde miRNA 1 ve 133a düzeylerinde artışlara yol açtığı bulunurken, antrene kişilerde bu akut yanıt gözlenmemiştir. Ayrıca tek bir dayanıklılık egzersizi sonrasındaki 3 saatlik sürede miRNA 1, -133a, -133b ve -181a seviyelerinin arttığı, miRNA 9, -23a, -23b ve -31 azaldı tespit edilmiştir (Russell AP, 2013). Yine burada artan miRNA 133a seviyesi, çalışmamız ile uyumlu bulunmuş olup, miRNA 133b düzeyi literatür ile çelişmektedir.

Nielsen ve ark tarafından endurans egzersiz sonrasında miRNA 1 ve miRNA 133 a düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Nielsen S, 2010). Bu çalışmada yazarlar, tekrarlanan dayanıklılık antrenmanlarının insan iskelet kasındaki bu myomiR'lerde artışa yol açacağını öne sürmelerine rağmen, 12 haftalık yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizi ardından incelenen 2 miyomiR'nin down regüle olduğu görülmüştür. Kemirgenlerle yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar gözlemlenmiştir (Safdar A, 2009). Akut egzersiz sonrasında up regüle olan, tekrarlanan dayanıklılık egzersizleri sonrasında down regüle olan miRNA 1 ve miRNA 133a düzeyleri, sporcularda yaralanma sonrasında akut dönemde ve iyileşme döneminde farklı seviyelerde olabileceğini düşündürmektedir. Yine benzer bir şekilde Clauss ve meslektaşları, 10 haftalık bir antreman programının ardından, atlerde, maraton koşuktan sonra zamanla değişen miRNA'ların farklı ekspresyonunu gözlemlədiler.

Elit ve elit olmayan koşuculara, maraton sonrasında miRNA-1, -30a ve -133a plazma seviyeleri önemli ölçüde artarken, 24 saat sonra, miRNA'ların seviyeleri, elit olmayan koşuculara (miRNA-133a hariç), başlangıç noktasına geri döndüğü tespit edilmiştir (Clauss S, 2016). Aaron tarafından yapılan başka bir çalışmada maraton koşmanın dolaşımdaki miRNA 133a'nın ekspresyon düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Aaron L. Baggish, 2014). Farklı çalışmalarda birbiri ile çelişkili çıkan miRNA düzeyleri yine burada daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.

Dokuz genç sağlıklı erkekte (27-36 yaş), 30 dakikalık eksantrik (yokuş aşağı) ancak konsantrik olmayan (yokuş yukarı) yürüme egzersizi, erken derlenme döneminde miRNA 1, miRNA 133a ve miRNA 208b'de bir artışa neden olduğu bulunmuş olup ve bu miRNA'ların kas hasarı için alternatif biyobelirteçler olarak kullanılabilceği önerilmiştir (Sébastien Banzet, 2013). Bu çalışmada miRNA 133a düzeyi bizim çalışmamız uyumlu bulunmuş olup miRNA 1 düzeyi açısından bizim çalışmamız ile çelişmektedir.

Tu ve ark göre direnç egzersizlerini takiben sadece miRNA 133 seviyelerinde artış saptanmasına rağmen, endurans egzersiz sonrasında miRNA 126 ve miRNA 133 seviyelerinde artış görülmüştür (Tu Y, 2013). Ayrıca, Denhan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, aerobik egzersizleri takiben miRNA 1 seviyeleri ile VO₂ max arasında pozitif korelasyon gözlenirken miRNA 486 ile dinlenme kalp hızı arasında ters bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yazarlar, miRNA seviyelerinin, akut ve uzun süreli aerobik egzersizler tarafından düzenlendiğini ve kardiyorespiratuvar kondisyonun biyobelirteçleri olarak kullanılabilceğini düşünmektedir (Denham J, 2016). Yine Domańska tarafından yapılan bir çalışmada ilginç bir şekilde, futbolculara miRNA 29a ve VO₂ max seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon rapor edilmiştir (Domańska-Senderowska D, 2017).

Kuvvet egzersizlerinin miRNA'lar üzerindeki etkisi incelenirken, yüksek yoğunluklu direnç egzersizlerinin, miRNA seviyelerinde değişikliklere neden olduğu bulunmuştur (D'Souza RF, 2017). Sağlıklı erkeklerde yapılan başka bir çalışma, spesifik kuvvet egzersizlerinin miRNA 208b ve -532, miRNA 133a, -133b, -206, -181a, -21 ve -221a ve -133b seviyelerinde önemli derecede değişikliğe yol açtığı bulunmuştur (Cui S, 2017). MiRNA 133a seviyelerinin maksimum kuvvet egzersizinden hemen sonra azaldığı bulunurken, miRNA 133b seviyelerinin egzersizden 24 saat sonra arttığı tespit edilmiştir. Yine Naguibneva'nın yaptığı başka araştırmada miRNA 1 ve miRNA

133a/b'nin ekspresyon seviyeleri miyojenez sırasında önemli ölçüde arttığı, ancak farelerde ve insan kas dokusunda direnç antrenmanına yanıt olarak azaldığı bulunmuştur (Naguibneva I, 2006). Ayrıca, Drummond ve ark tarafından yapılan çalışmada, tek bir direnç egzersizi sonrasında iskelet kası dokusunda 3. ve 6. saatlerde miRNA 1 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Drummond MJ, 2008). McCarthy ve ark yaptığı başka bir çalışmada miRNA 1 ve miRNA 133a'nın ekspresyon seviyeleri, iskelet kası hipertrofisi olan bir fare modelinde azalmıştır (McCarthy, 2007).

Tek bir kez yapılan direnç egzersizleri sonrasında miRNA düzeylerini inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Maksimum gücün %70'inde bench press ve iki taraflı leg press tekrarlarından oluşan bir direnç egzersizi seansının ardından tamamlanan bir miRNA dizisi, 12 erkekte plazma miRNA ifadesinde ani bir değişiklik olmadığını ortaya çıkardı (Shuji Sawada., 2013). Bu, 13 erkek ve kadında miRNA 133a düzeyinin, maksimum yoğunlukta gerçekleştirilen üç farklı direnç egzersizinden (yanal pulldown, leg press ve kelebek) oluşan tek bir direnç egzersizi sonrasında hemen arttığını bildiren başka bir çalışmanın tersidir (Madlen Uhlemann, 2012).

Tek, akut egzersiz seansları kan miRNA profilinde hızlı değişiklikler ortaya çıkarma yeteneğine sahiptir (Aaron P. Russell, 2015). İlk çalışmalar, kasla zenginleştirilmiş miRNA'lara odaklanarak egzersizden hemen sonra dolaşımdaki miRNA'ların ekspresyonunu araştırıldı, ancak aynı zamanda anjiyogenez, inflamasyon, iskemi ve hipoksida rol oynayan ve dolayısıyla egzersiz adaptasyonu ile ilgili biyolojik süreçleri potansiyel olarak düzenleyen miRNA'lara da odaklandı. Yarışmacı kürekçilerde (19,1 ± 0,6 yaş), bisiklet ergometresinde maksimum efor sarfedilmesi için tamamlanan klasik bir VO₂ max testi, dolaşımdaki miRNA 146a, miRNA 222, miRNA 21 ve miRNA 221'in ekspresyon seviyelerini geçici olarak arttırdı; buradaki miRNA'ların tümü anjiyogenezde veya hipoksinin neden olduğu stres yanıtında rol oynamaktadır (Laura Polisenno, 2006). Her ne kadar bu çalışmada miRNA 133a ve miRNA 16 düzeyleri çalışılmamış olsada, yaptığımız çalışmaya uygun şekilde miRNA 133a ve miRNA 16 düzeylerinin VO₂ max ile korele bir sonuç çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca Robert J. Henning yaptığı bir çalışmaya göre, başka organlara özgü miRNA'lar, örneğin kalbe özgü miRNA'lar, akut miyokard enfarktüsünün erken tanısı için, iskemik kardiyomiopati ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi için prognostik belirleyicisi olarak ümit verici olarak görülmektedir (Henning, 2020). Samira

Kalayinia'na göre miRNA'lar yalnızca gen ekspresyonunu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların genetik temelini oluşturmakta ve hastalığın oluşumunda, tanısında ve prognozunda önemli yere sahip olmaktadır (Samira Kalayinia, 2020). Bu durum miRNA'ları gelecekte çok daha aktif bir şekilde kullanacağımız anlamına gelmektedir.

MiRNA biyolojisi emekleme aşamasındadır ve yeni ortaya çıkan bir alan olarak cevaplardan çok daha fazla soru vardır. Mevcut çalışmalar, özellikle hesaplamalı analizler, miRNA'ların işlevlerine dair bize çok geniş bir resim sunmaktadır. İnsan protein kodlayan genlerin en az üçte birinin 1000'e kadar miRNA tarafından düzenlendiği tahmin edilmektedir; bunların çoğu ifade modeli, işlevi ve hedefleri açısından karakterize edilmemiştir (Jian-Fu Chen T. E.-Z., 2009). Şimdiye kadar incelenen nispeten az sayıda miRNA'da gözlemlenen çok sayıda miRNA ve farklı biyolojik süreçlerdeki çeşitli işlevler göz önüne alındığında, normal kas gelişimi, işlevi ve bozukluklarında miRNA'ların birçok yeni ve beklenmedik işlevinin keşfedilmeyi beklediği açıktır. Hem birçok miRNA'nın gen ekspresyonunda ince ayar yaptığı hem de miRNA aracılı gen düzenlemesinin özgüllüğünü belirlemek uzun yıllar alacak ve önemli miktarda çaba gerektirecektir.

6. Sonuç ve Öneriler

Yaptığımız bu çalışmada, daha öncesinde oksidatif fosforilasyon, kalp kası, iskelet kası ve birçok metabolizma yolağında incelenmiş olan ve ilişkisi bulunan 4 farklı miRNA'nın kas yaralanması olan sporcular ile kas yaralanması olmayan sporculardaki düzeyi araştırılmıştır. Hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kas yaralanması ile miRNA-16 ile miRNA133-a düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen miRNA-1 ve miRNA 133b arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Egzersiz, antrenman ve yaralanma sonrasında miRNA ekspresyon seviyelerinin değiştiğini gösteren giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Ancak egzersiz ve yaralanma tipinin hangi miRNA türlerini etkilediği, farklı miRNA düzeyleri ile yaralanma arasındaki ilişki henüz belirsizliğini korumaktadır. Hem egzersiz hem de yaralanma tiplendirilmesinin ardından ortaya çıkan miRNA profillerinin tanımlanması, miRNA'ların sporcuya yararlı bir biyobelirteç olabileceğini ve hem tedavi hemde egzersiz müdahalelerine uygun bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Egzersiz ve egzersize uyum, kas yaralanması ve iyileşme sürecinde, miRNA'ların işlevini daha iyi anlamak için, gelecekte yapılacak olan çalışmaların, miRNA ekspresyon profilleri ile bilinen fizyolojik veya biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkiyle birlikte araştırılmasını önermekteyiz. Yapılacak olan çalışmaların çok merkezli olması, daha fazla gönüllü ile yapılması ve çalışmaya katılacak olan gönüllülerden farklı zamanlarda alınacak kan örneği ile miRNA düzeylerinin karşılaştırılması ile çok daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.

7. Kaynaklar

- Aaron L. Baggish, J. P.-K. (2014). Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol*, 522–531.
- Aaron P. Russell, S. L. (2015). Exercise, Skeletal Muscle and Circulating microRNAs. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.018.
- Amin Safa, M. T.-F. (2020). miR-1: A comprehensive review of its role in normal development and diverse disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110903>.
- Baoge, L. E. (2012). Treatment of Skeletal Muscle Injury: A Review. *ISRN Orthop*, 2012: 689012.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 281-297.
- Carlo Biz, P. N. (2021). Hamstring Strain Injury (HSI) Prevention in Professional and Semi-Professional Football Teams: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 8272.
- Clauss S, W. R. (2016). MicroRNAs as biomarkers for acute atrial remodeling in marathon runners (The miRathon Study—A sub-study of the Munich Marathon Study). *PLoS One*, 11: e0148599.
- Cui S, S. B. (2017). Time-course responses of circulating microRNAs to three resistance training protocols in healthy young men. *Sci Rep*, 7: 2203.
- Daria Domańska-Senderowska, M.-J. N. (2019). MicroRNA Profile and Adaptive Response to Exercise Training: A Review. *Int J Sports Med*, DOI: 10.1055/a-0824-4813.
- David Baltimore, M. P. (2008). MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function. *nature immunology*, Nature Immunology volume 9, pages 839–845 (2008).
- Denham J, P. P. (2016). Muscle-enriched microRNAs isolated from whole blood are regulated by exercise and are potential biomarkers of cardiorespiratory fitness. *Front Genet*, 7: 196.

- Domańska-Senderowska D, J. Z.-L.-L. (2017). Expression analysis of selected classes of circulating exosomal miRNAs in soccer players as an indicator of adaptation to physical activity. . *Biol Sport*, 331–338.
- Dönmez, G. (2018). Kas Yaralanması Olan Futbolcularda Serum Vitamin D Düzeyleri. *Turkish Journal of Sports Medicine*, s. 53(3):94-100. 10.5152/tjism.2018.096.
- DP., B. (2007). MiRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* , 281-297.
- Drummond MJ, M. J. (2008). Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, E1333–E1340 .
- D'Souza RF, M. J.-S. (2017). Acute resistance exercise modulates microRNA expression profiles: Combined tissue and circulatory targeted analyses. *PLoS One*, 12: e0181594.
- Edouard, P. (2023). Traumatic muscle injury. *Nat Rev Dis Primers*, s. 10.1038/s41572-023-00469-.
- Garrett, W. E. (1990). Muscle strain injuries: clinical and basic aspects. *Med. Sci. Sports Exerc*, s. 436–443.
- Ghafouri-Fard, S. (2022). A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. *Cancer Cell Int*, s. 22:342.
- Gregory RI, C. T. (2005). Human RISC couples miRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. . *Cell*, 123(4): 631-40.
- Guttman M, R. J. (2012). Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*, 339–346.
- Guyton, A. (2001). İskelet Kası. A. Guyton içinde, *Guyton Tıbbi Fizyoloji* (s. 67-78).
- Häggglund, M., Walden, M., & Ekstrand, J. (2013). Risk factors for lower extremity muscle injury in professional soccer: the UEFA Injury Study. *Am J Sports Med*, 327-35.
- Hao Sun, Y. C. (2015). MicroRNAs in Skeletal Muscle Differentiation. *MicroRNA in Regenerative Medicine*. (s. 419-446). içinde Elsevier.

- Henning, R. J. (2020). Cardiovascular Exosomes and MicroRNAs in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, s12265-020-10040-5.
- Holloszy JO, C. E. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol*, 831–838.
- Jian-Fu Chen, T. E.-Z. (2009). MicroRNAs and muscle disorders. *Journal of Cell Science*, 13-20.
- Jian-Fu Chen, Y. T.-Z. (2010). microRNA-1 and microRNA-206 regulate skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by repressing Pax7. *J. Cell Bio*, 867–879 .
- Jurda Mendiguchia, E. A.-G. (2013). Rectus femoris muscle injuries in football: a clinically relevant review of mechanisms of injury, risk factors and preventive strategies. *Br J Sports Med*, 47:359–366.
- Karginov FV, C. C. (2007). Biochemical approach to identifying miRNA targets. *Proc Natl Acad Sci* , 104(49):19291-6.
- Krutzfeldt, J. R. (2005). Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’ . *Nature*, 685-689.
- Lagos-Quintana M, R. R. (2001). Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 294(5543):853-8.
- Laura Poliseno, A. T. (2006). MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood*, 3068-3071.
- Liu, N. W.-D. (2007). MEF2-dependent enhancer directs muscle-specific expression of microRNAs 1 and 133. *Proc. Natl. Acad. Sc*, 2007 Dec 26;104(52):20844-9. doi: 10.1073/pnas.0710558105.
- Madlen Uhlemann, S. M.-W. (2012). Circulating microRNA-126 increases after different forms of endurance exercise in healthy adults. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2014 Apr;21(4):484-91. doi: 10.1177/2047487312467902.
- Martin Horak. (2016). Muscle-specific microRNAs in skeletal muscle development. *Developmental Biology*, 1-13.
- McCarthy, J. J. (2007). MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J. Appl. Physio*, 306-313.

- McCarty, E. C. (2018). MUSCULOSKELETAL INJURIES IN SPORTS. C. C. Madden içinde, *NETTER'S SPORTS MEDICINE* (s. 317-321). elsevier.
- McClung, S. M. (2013). miRNA Analysis for the Assessment of Exercise and Amino Acid Effects on Human Skeletal Muscle . *Adv. Nutr*, 421-417.
- Merel Koning, P. M. (2012). A global downregulation of microRNAs occurs in human quiescent satellite cells during myogenesis. *Differentiation*, 314-321.
- Morais M, D. F. (2017). MicroRNAs and altered metabolism of clear cell renal cell carcinoma: Potential role as aerobic glycolysis biomarkers. . *Biochim Biophys Acta Gen Subj* , 2175–2185.
- Naguibneva I, A.-Z. M.-S.-A.-B. (2006). The microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. . *Nat Cell Biol* 2006, 278–284.
- Naya, F. O. (1999). MEF2: a transcriptional target for signaling pathways controlling skeletal muscle growth and differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol*, 1999 Dec;11(6):683-8. doi: 10.1016/s0955-0674(99)00036-8.
- Nielsen S, S. C. (2010). Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol* , 4029–4037.
- Potthoff MJ, W. H.-D. (2007). Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *J Clin Invest*,, 2459–2467.
- Rachel McCormick, K. G.-W. (2017). MicroRNA Dysregulation in Aging and Pathologies of the Skeletal Muscle. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2017:334:265-308. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.03.005.
- Reinhart BJ, S. F. (2000). The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* , 403(6772): 901-6.
- Russell AP, L. S. (2013). Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training. . *J Physiol*, 591: 463.
- Safdar A, A. A. (2009). mirna in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice. . *PLoS One*, 4: e5610.
- Samira Kalayinia, F. A. (2020). MicroRNAs: Roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovascular Pathology*, 2021 Jan-Feb;50:107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296.

- Saydam F, D. İ. (2011). Mikro RNA'lar ve kanser. ; . *Dicle Medical Journal*, 38(1):113-20.
- Sébastien Banzet, M. C. (2013). Changes in circulating microRNAs levels with exercise modality. *J Appl Physiol*, 1237–1244.
- Shuji Sawada., M. K. (2013). Profiling of Circulating MicroRNAs after a Bout of Acute Resistance Exercise in Humans. *pLoS ONE*, 2013 Jul 29;8(7):e70823. doi: 10.1371/journal.pone.0070823.
- Steven Gonzales Farrell, M. H. (2023). Acute Adductor Muscle Injury: A Systematic Review on Diagnostic Imaging, Treatment, and Prevention. *Am J Sports Med*, s. 3591-3603.
- Şule, Ö. (2019). *SPORCULARDA KAS YARALANMA SIKLIĞININ MLCK GENİ İLE İLİŞKİSİ*. Manisa: DOKTORA TEZİ BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI.
- Tidball, J. G. (2011). Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. . *Compr. Physiol.*, s. 2029–2062.
- Tu Y, W. L. (2013). Ischemic post conditioning-mediated miRNA-21 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via PTEN/Akt pathway. *PLoS One* , 8: e75872.
- Tunalı, N. a. (2010). Kanserde MiRNA'ların Rolü. . *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 30(5): p. 1690.
- vanRooij, E. (2012). CardiacMicroRNAs. *muscle* , 341-351.

8. Ekler

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi:

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 23.11.2021-E.427768



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-427768
Konu : Onay Kararı 21-11.1T/26

Dr. Öğr. Üyesi Seçkin ŞENİŞİK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı

Kurulumuza başvururunu yaptığımız " **Futbolcularda Dolaşımdaki Mikromna İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildirimiminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin **Bilimsel Araştırma Proje Fonu (BAP)** tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsath tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS41HS3PH3

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>

Adres:Ege Üniversitesi Rektörlüğün Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir

Telefon:+90 (232) 311 21 10 Faks:+90 (232) 339 90 90

Web:www.ege.edu.tr

Kep Adresi:egeuniversitesi@egeuniversitesi.ha03.kep.tr

Bilgi için: Halide TATAR

Unvanı: Şef



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Futbolcularda Dolajımdaki Mikrorna İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Seçkin ŞENİŞİK
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Uzm. Dr. Mustafa HAYRAN, Doç. Dr. Emin KARACA
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)
	ARAŞTIRMA TİPİ	Kesitsel-Prospektif

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 21-11.1T/26	Tarih: 18.11.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI	
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye (Raportör)	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI	
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI	
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide AKSU

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide AKSU

Belge No: 22
Res. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
Sayfa: 1/2



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Futbolcularda Dolaşımdaki Mikroma İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 21-11.1T/26				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabım (**)	İmza
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILMADI (****) Kongre İzni
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILMADI (**)
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILMADI (**)
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILMADI (***)
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI
Doç. Dr. Banu Sarsık KUMBARACI	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI
Doç. Dr. Gülbın Rudarlı NALÇAKAN	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILMADI (****)
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	ONLİNE KATILDI

- * Araştırma ile İlişki
- ** Toplantıya Katılmadı
- *** Raporlu
- **** İzinli

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olan Kurul Üyesi Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ'in, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c bendi gereğince araştırma ile ilişki bulunmayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Doç. Dr. Tahir ATİK'in görevlendirilmesi için Kurul tarafından atanmıştır.
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c gereğince alınmak üzere kadın hastalıkları ve doğum uzmanı bir hekim, dosyanın değerlendirilmesi için Kurul tarafından atanmıştır.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide AKSU

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu: 21-11.1T/26
Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
Sayfa: 2/2

Ek 2: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Onay Belgesi



TC
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu:Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
01.04.2022

Sayın : Dr.Öğr.Üyesi SEÇKİN ŞENİŞİK

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görölen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarnızda başanlar dilerim.

Saygılarımla,

Doç. Dr. İSKENDER İNCE
Koordinatör

Proje Başlığı: Futbolcularda Dolağımdaki Mikroma İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki

Proje No: TDK-2022-23611

Proje Türü: Doktora

Süresi: 24 ay

Başlama Tarihi: 01.04.2022

Onaylanan Bütçesi: 40000 TL

Proje Yürütücüsü: Dr.Öğr.Üyesi SEÇKİN ŞENİŞİK

Araştırmaçı(lar): DOÇ.DR. EMİN KARACA, ÖĞRENCİ MUSTAFA HAYRAN

Ek 3: Gönüllü Onam Formu Yaralanma Grubu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
<p style="text-align: center;">LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</p> <p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p>
<p>Bu çalışmanın adı ne?</p> <p>Futbolcularda Dolaşımdaki MikroRNA İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki</p>
<p>Bu çalışmanın amacı ne?</p> <p>Kas yaralanması riski taşıyan sporcuların antrenman programlarına kas yaralanmasına karşı preventif egzersizler eklemek yaşanacak ekonomik ve sportif kayıpların önüne geçecektir.</p>
<p>Size nasıl bir uygulama yapılacak?</p> <p>Yapılan rutin anamnez ve fizik muayene dışında sizden çalışmayı kabul etmeniz durumunda iki (2) adet hemogram tüpüne kan örneği alınacaktır.</p>
<p>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</p> <p>Bu çalışmada herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.</p>
<p>Ne kadar zamanınızı alacak?</p> <p>Bu araştırma yaklaşık 5 dakikanızı alacaktır.</p>
<p>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</p> <p>Bu araştırmaya katılması beklenen minimum gönüllü sayısı 100'dir</p>
<p>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması)</p> <p>Alınan kan örnekleri santrifüj işlemin sonra plazmaları ayrılarak, çalışma yapılacak zamana kadar -80 derecede saklanacaktır.</p>
<p>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</p> <p>Çalışmaya kabul etmeniz durumunda kan alınması sırasında söylenenleri yapmanızdır.</p>
<p>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</p> <p>Yaralanma riski taşıyan sporcular önceden tespit edilecek ve yaralanma önlenmeye çalışılacak dolayısıyla olası sportif ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilecektir.</p>
<p>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</p> <p>Sizden istenenleri yapamamanız durumunda araştırmaya katılımınız sona erdirilecektir.</p>
<p>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</p> <p>Bu çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermeyecektir.</p>
<p>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</p> <p>Çalışmaya katılmak istemezseniz tedaviniz ve rutin kontrollerinizle ilgili herhangi bir sıkıntı yaşamazsınız.</p>
<p>Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?</p> <p>Size uygulanabilecek alternatif herhangi bir yöntem yoktur.</p>
<p>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</p> <p>Bu çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ücret ödemesi yapılmayacaktır.</p>

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- **Adı, soyadı:** Mustafa HAYRAN
- 2- **Ulaşılabilir telefon numarası:** ()
- 3- **Görev yeri:** Manisa Şehir Hastanesi Acil Servis

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Mustafa HAYRAN	
ADRESİ	Manisa Şehir Hastanesi Acil Servis	
TELEFONU		
TARİH		

Ek 4: Gönüllü Onam Formu Kontrol Grubu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
<p style="text-align: center;">LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</p> <p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p>
<p>Bu çalışmanın adı ne?</p> <p>Futbolcularda Dolaşımdaki MikroRNA İle Kas Yaralanması Arasındaki İlişki</p>
<p>Bu çalışmanın amacı ne?</p> <p>Kas yaralanması riski taşıyan sporcuların antrenman programlarına kas yaralanmasına karşı preventif egzersizler eklemek yaşanacak ekonomik ve sportif kayıpların önüne geçecektir.</p>
<p>Size nasıl bir uygulama yapılacak?</p> <p>Yapılan rutin anamnez ve fizik muayene dışında sizden çalışmayı kabul etmeniz durumunda iki (2) adet hemogram tüpüne kan örneği alınacaktır.</p>
<p>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</p> <p>Bu çalışmada herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.</p>
<p>Ne kadar zamanınızı alacak?</p> <p>Bu araştırma yaklaşık 5 dakikanızı alacaktır.</p>
<p>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</p> <p>Bu araştırmaya katılması beklenen minimum gönüllü sayısı 100'dir</p>
<p>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması)</p> <p>Alınan kan örnekleri santrifüj işlemin sonra plazmaları ayrılarak, çalışma yapılacak zamana kadar -80 derecede saklanacaktır.</p>
<p>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</p> <p>Çalışmaya kabul etmeniz durumunda kan alınması sırasında söylenenleri yapmanızdır.</p>
<p>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</p> <p>Yaralanma riski taşıyan sporcular önceden tespit edilecek ve yaralanma önlenmeye çalışılacak dolayısıyla olası sportif ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilecektir.</p>
<p>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</p> <p>Sizden istenenleri yapamamanız durumunda araştırmaya katılımınız sona erdirilecektir.</p>
<p>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</p> <p>Bu çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermeyecektir.</p>
<p>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</p> <p>Çalışmaya katılmak istemezseniz tedaviniz ve rutin kontrollerinizle ilgili herhangi bir sıkıntı yaşamazsınız.</p>
<p>Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?</p> <p>Size uygulanabilecek alternatif herhangi bir yöntem yoktur.</p>
<p>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</p> <p>Bu çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ücret ödemesi yapılmayacaktır.</p>

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- **Adı, soyadı:** Mustafa HAYRAN
- 2- **Ulaşılabilir telefon numarası:**
- 3- **Görev yeri:** Manisa Şehir Hastanesi Acil Servis

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Mustafa HAYRAN	
ADRESİ	Manisa Şehir Hastanesi Acil Servis	
TELEFONU		
TARİH		

Ek 5: Olgu Formu

Hasta No	
Tarih	
Hasta Yaşı	
Boy/Kilo/Vücut Kitle İndeksi	
Vaka/Kontrol Grubu	
Oynadığı Bölge	
Yaralanma Tarihi	
Yaralanma Bölgesi	
Geçmiş Yaralanma Öyküsü	
Yaralanma Sebebi	
MiRNA-1 Düzeyi	
MiRNA-133a Düzeyi	
MiRNA-133b Düzeyi	
MiRNA-16 Düzeyi	

9. Teşekkür

Doktora eğitimim ve tez dönemim boyunca bana destek olan ve rehberlik eden tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Seçkin ŞENİŞİK'a, tez dönemim boyunca bana destek olan ve rehberlik eden bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Emin KARACA'ya, doktora sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengizhan ÖZGÜRBÜZ'e, ve Prof. Dr. Metin ERGÜN'e

Olgulardan alınan kan örneklerinin saklanması ve çalışmasında yardımcı olan Selin KÜÇÜK'e, tezimin istatistiksel analiz kısmını vakit ayırıp yapan sayın Prof. Dr. Cumhuriyet GÜNDÜZ'e

Benimle bu bilimsel yolculuğa çıkıp gönüllü olan tüm harika sporculara,
Hep arkamda olup destek olan, mesleki ve akademik donanımını benimle paylaşarak büyük bir sabırla yanımda yürüyen yol arkadaşım eşim Uzm. Dr. Gonca GÜL HAYRAN'a ve tüm bu projenin ilham ve enerji kaynağı olan kızım İdil'e ve oğlum Ozan'a

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

İzmir, 17.12.2023

Uzm. Dr Mustafa HAYRAN

10. Özgeçmiş

Lisans:

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kayseri, Türkiye, 2011

Uzmanlık Eğitimi:

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği İzmir, Türkiye 2012-2014
- Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği Manisa, Türkiye 2014-2016

Doktora:

- Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Sporda Biyomedikal Uygulamalar Doktora Programı İzmir, Türkiye 2018-2024

Mesleki Tecrübe:

- Pratisyen Hekim, Kayseri Sarioğlan İlçe Devlet Hastanesi, Kayseri, Türkiye. Ekim 2011-Ocak 2012
- Acil Tıp Asistanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye. Şubat 2012- Şubat 2014
- Araştırma Görevlisi, Acil Tıp Asistanı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye. Şubat 2014-Mayıs 2016
- Acil Tıp Uzmanı, Manisa Devlet Hastanesi, Manisa, Türkiye. Mayıs 2015-Mart 2019
- Acil Tıp Uzmanı, Manisa Şehir Hastanesi, Manisa, Türkiye. Mart 2019-

Mustafa HAYRAN