

# Benign ve Malign Beyin Tümörlerinde İçeri Doğru Düzeltici ve İki Gözenekli Potasyum Kanalı Proteinlerinin Serum Düzeylerinin Araştırılması

## Investigation of Serum Levels of Inwardly Rectifying and Two-Pore Potassium Channel Proteins in Benign and Malign Brain Tumors

Salih SARI,<sup>a</sup>  
Nedret KILIÇ,<sup>a</sup>  
Gökhan KURT,<sup>b</sup>  
Fikret DOĞULU,<sup>b</sup>  
Necdet ÇEVİKER,<sup>b</sup>  
Yusuf ÖZER,<sup>a</sup>  
Uğur DÖNMEZ,<sup>c</sup>  
Zuhal YILDIRIM,<sup>a</sup>  
Sinan YAVUZ<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyokimya AD,  
<sup>b</sup>Beyin ve Sinir Cerrahisi AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara  
<sup>c</sup>Radyoloji Kliniği,  
Karaman Devlet Hastanesi, Karaman  
<sup>d</sup>Eğitim Bilimleri Bölümü,  
Hacettepe Üniversitesi  
Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 12.01.2016

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü  
Bilimsel Araştırma Projeleri 01/2012-40 no'lu  
proje ile desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Salih SARI  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
salih Sari@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, iyi huylu ve kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, içeri doğru düzeltici potasyum kanalı (KCNJ3) ve iki gözenekli potasyum kanalı (KCNK9) protein düzeylerindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma için 3 grup oluşturulmuştur: grup-1; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, grup-2; iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubu, grup-3; kötü huylu beyin tümörü olan hasta grubu. 50 kişiden oluşan hasta grubu ve 25 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere tüm katılımcılarda, serumda KCNJ3 ve KCNK9 protein düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar, KCNJ3 ve KCNK9 proteinleri açısından değerlendirildiğinde; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Öte yandan kötü huylu beyin tümörü olan hasta grubunda, hem sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu hem de iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubuna göre, KCNJ3 ve KCNK9 proteinlerinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir ( $p<0,05$ ). **Sonuç:** KCNJ3 ve KCNK9 proteinlerinin kötü huylu beyin tümörü olan hasta grubunda artması, bu proteinlerin beyin tümörlerinin tanısında kullanılabilirliğini ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara da yön verebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Neoplaziler; beyin neoplazileri; potasyum kanalları; KCNJ3 protein, insan; KCNK9 protein, insan

**ABSTRACT Objective:** In this study, it was aimed to investigate the variations affecting the tumor invasion in inwardly rectifying potassium channel (KCNJ3) and two-pore potassium channel proteins (KCNK9) in serums of benign and malignant brain tumor patients. **Material and Methods:** Three study groups were formed: Group-1: control group of healthy volunteers, group-2: patients group with benign brain tumor and group-3: patients group with malignant brain tumor. Serum protein levels of KCNJ3 ve KCNK9 were determined with ELISA method for all participants including the group of patients of 50 people and the control group of 25 people. **Results:** There was no significant difference for serum levels of KCNJ3 and KCNK9 proteins between the control group of healthy volunteers and the patients group with benign brain tumors ( $p>0,05$ ). However it was observed that the serum levels of KCNJ3 and KCNK9 proteins significantly increased in cases with malignant brain tumors compared to the ones with benign brain tumors and the control group of healthy volunteers ( $p<0,05$ ). **Conclusion:** We can conclude that KCNJ3 and KCNK9 protein levels can be used in diagnosis of brain tumors due to the increased serum levels in malignant brain tumors. It is expected that this study would give a direction to new researches on this topic.

**Key Words:** Neoplasms; brain neoplasms; potassium channels; KCNJ3 protein, human; KCNK9 protein, human

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2016;36(1):7-13

doi: 10.5336/medsci.2015-46208

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

**K**anser, normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini meydana getiren uyarının yok olması durumunda bile aşırı seyirinde devam eden bir doku artışı olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>

Kanser, içerisinde bulunduğumuz modern çağın en ciddi hastalığı olup, insan ölümlerine yol açan nedenler arasında önemli bir yere sahiptir. Gelişmiş toplumlarda kanserden kaynaklanan ölümler ilk sırada yer alırken, gelişmekte olan ülkelerde ise giderek artmaktadır. Günümüzde kanser ile mücadelede yüksek miktarda bütçeler kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

Kanserin tedavisinde; kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, biyoterapi ve kemik iliği transplantasyonu yöntemleri kullanılmaktadır. Kanserin tedavi yöntemleri arasında yer alan kemoterapide kullanılan ilaçlar, hem normal hücrelerin hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önlemektedir. Kemoterapide normal hücrelerin etkilenmesi sonucu yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.<sup>3</sup>

Beyin tümörü olan hastalar; cerrahi tedavi öncesi, sonrası veya ilerleyen günlerde tümörün tekrarlaması ile uyusukluk, güçsüzlük, beş duyu herhangisi birinin azalması veya kaybını yaşayabilirler.<sup>4</sup> Hastalar; kendi başına giyinme, tualete gitme, yemek yeme, kişisel temizlik ve bakım, hareket etme, telefon etme, merdiven çıkma, evdeki gereçleri kullanma, yemek hazırlama gibi günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmekte sorunlar yaşayabilir, başka insanlara bağımlı olabilirler.<sup>5</sup>

Özellikle beyni ve sinir sistemini etkileyen genetik kaynaklı kalıtsal hastalıklar ve duyu sistemi bozuklukları, potasyum kanallarının genlerinde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>6,7</sup> Potasyum kanalları; kalp atım hızının düzenlenmesi, insülin salgılanması, elektrolit taşınması ve bağışıklık sistemi işlevleri dahil olmak üzere, çok çeşitli fizyolojik işlevlerde görev alır.<sup>8</sup> Ayrıca epilepsi, kardiyak aritmi, kas ve iskelet sistemi hastalıkları ve diyabet gibi kalıtsal hastalıklarla potasyum kanal bozuklukları arasında bağlantı kurulabilir.<sup>9-12</sup> Artan sayıda çalışma, potasyum kanallarının hücre çoğalması ve kanserin ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir.<sup>8</sup>

İçeri doğru düzeltici potasyum kanalları; potasyum iyonlarını dışarı doğru değil, içeri doğru iletirler. Potasyum kanallarının bu türü, diğer potasyum kanallarından farklı olarak depolarizasyonla değil hiperpolarizasyonla aktive olurlar. Bu

nedenle bu tür potasyum kanallarına anormal doğrultucu potasyum kanalları da denir. İçeri doğru düzeltici potasyum kanallarının temel işlevi, dinlenme zar potansiyelini stabilize etmektir.<sup>13</sup>

İçeri doğru düzeltici potasyum kanalları hemen hemen tüm endotel hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu kanallar, tek yönlü açılan bir kapak veya bir diyot devre elemanı gibi çalışan, ancak anormal şekilde membran hiperpolarize olduğunda aktive olup açılan, depolarize olduğunda ise kapanan potasyum kanallarıdır. Bu tip kanalların değişik alt tipleri vardır. Sığır aortu, pulmoner arter, insan umbilika venlerinde, kobay ve domuz gibi birçok türün endotel hücrelerinde tanımlanmışlardır. Bu potasyum akımlarının davranışı, hücre dışı potasyum konsantrasyonuna bağlı iken, hücre içi magnezyum konsantrasyonundan bağımsızdır. Anjiotensin II ve vazopressin, domuz beyin kapiller endotel hücrelerinde içeri doğru düzeltici potasyum akımlarını inhibe etmektedir. Ayrıca bu akımlar, endotel hücrelerinde dinlenme zar potansiyelini düzenlemede büyük bir fonksiyonel role sahiptirler.  $Rb^+$  ve  $Ba^{+2}$  bu kanalları bloke ederek depolarizasyona neden olmaktadır.<sup>13</sup>

İki gözenekli potasyum kanalları; fizyolojik membran potansiyellerinde sürekli olarak açıktır ve böylece dinlenme anındaki membran potansiyelinin ayarlanmasına yardımcı olurlar. Beyin haricindeki normal dokularda düşük düzeyde bulunurlar. Fizyolojik rolü henüz net değildir. Ancak; solunum, aldosteron salgılama, nöronal aktivite ve nöron apoptozunda görev aldığı ileri sürülmektedir.<sup>14,15</sup>

Bu gerçekler ışığında, bu çalışmada; iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubu ve kötü huylu beyin tümörü olan hasta grubunda, içeri doğru düzeltici potasyum kanalı ve iki gözenekli potasyum kanalı proteinlerinin serum düzeyleri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğine başvurmuş, iyi huylu (benign) beyin tümörü olan hastalar ve kötü huylu (malign) beyin tümörü olan hastalar ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratu-

varına başvurmuş olan sağlıklı kişilerin serumları, “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatılarak kullanılmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi (Girişimsel Olmayan) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 28.05.2012 tarih ve 3675 no.lu kararı ile kabul edilmiştir.

Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğine başvurmuş ve beyin tümörü şüphesi olan 30 yaş üzerindeki, kemoterapi veya radyoterapi almamış 72 hastanın, operasyonları sırasında alınmış serumları ve tümör şüphesi bulunan dokuları, türünün belirlenmesi amacıyla patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji raporlarına göre içlerinden 50 hasta belirlenerek (25 iyi huylu tümör, 25 kötü huylu tümör) çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 1).

Klinik Biyokimya Laboratuvarına başvurmuş, herhangi bir sağlık sorunu tespit edilmeyen ve 30 yaş üzerinde olan 25 sağlıklı kişi, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, iyi huylu beyin tümörü olan grup ve kötü huylu beyin tümörü olan grup şeklinde oluşturulmuştur (Tablo 1).

Tüm katılımcıların venöz kan örnekleri alınarak santrifüj edilmiş, serumları ayrılarak ependorf tüplerde analiz süresine kadar -80°C’ de saklanmıştır.

**Grup 1:** Herhangi bir sağlık sorunu tespit edilmeyen, rutin kontrolleri yapılan, 25 kişilik sağlıklı gönüllü bireyin serumlarını ifade etmektedir.

**Grup 2:** Patoloji sonuçlarına göre, I.evre iyi huylu beyin tümörü tespit edilmiş (20 Menenjiom, 3 Schwannom, 2 Kraniofarinjiom) 25 hastanın serumlarını ifade etmektedir.

**Grup 3:** Patoloji sonuçlarına göre, IV.evre kötü huylu beyin tümörü tespit edilmiş (14 Glioblastoma multiforme, 11 Anaplastik astrositom) 25 hastanın serumlarını ifade etmektedir.

### İÇERİ DOĞRU DÜZELTİCİ POTASYUM KANALI SERUM PROTEİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

Elli kişiden oluşan hasta grubu ve 25 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere tüm katılımcılarda, serumda KCNJ3 protein düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. (Cihaz: Abbott Architect 1000TR, Kit: East Biopharm, Human KCNJ3 Elisa Kit, Lot1: E20130416094, Lot2: E20130416095, Linearite aralığı: 0,05ng/ml→15ng/ml, Sensitivite: 0,026ng/ml)

Elde edilen değerler, oluşturulan standart grafiğine göre ng/ml olarak hesaplanmıştır.

### İKİ GÖZENEKLİ POTASYUM KANALI SERUM PROTEİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

Elli kişiden oluşan hasta ve 25 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere tüm katılımcılarda, serumda KCNK9 protein düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. (Cihaz: Abbott Architect 1000TR, Kit: East Biopharm, Human KCNK9 Elisa Kit, Lot1: E20130416092, Lot2: E20130416093, Linearite aralığı: 0,05ng/ml→15ng/ml, Sensitivite: 0,026ng/ml)

Elde edilen değerler, oluşturulan standart grafiğine göre, ng/ml olarak hesaplanmıştır.

### SONUÇLARIN ANALİZİ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “SPSS for Windows 15.0 (Statistical Program for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Bütün sonuçlar aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Değerlendirmede iki veya

**TABLO 1:** Tüm gruplara ait demografik veriler ve istatistiksel sonuçlar (ortalama ± standart sapma).

Gruplar	Birey Sayısı	Yaş (yıl)	Cinsiyet (e:erkek, k:kadın)	KCNJ3 (ng/ml)	KCNK9 (ng/ml)
Sağlıklı kontrol	25	>30	e:14, k:11	9,39±2,47*	5,89±2,93**
İyi huylu tümör <sup>a</sup>	25	>30	e:12, k:13	10,68±1,92*	7,05±1,62**
Kötü huylu tümör <sup>b</sup>	25	>30	e:15, k:10	14,55±5,71*	9,72±4,82**

\* Kötü huylu tümör grubunda, hem sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, hem de iyi huylu tümör grubuna göre KCNJ3 düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0,05).

\*\*Kötü huylu tümör grubunda, hem sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, hem de iyi huylu tümör grubuna göre KCNK9 düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0,05).

a) İyi huylu tümör grubu; I.evre, iyi huylu beyin tümörü (20 Menenjiom, 3 Schwannom, 2 Kraniofarinjiom) olan 25 kişilik hasta grubunu ifade etmektedir.

b) Kötü huylu tümör grubu; IV.evre, kötü huylu beyin tümörü (14 Glioblastoma multiforme, 11 Anaplastik astrositom) olan 25 kişilik hasta grubunu ifade etmektedir.

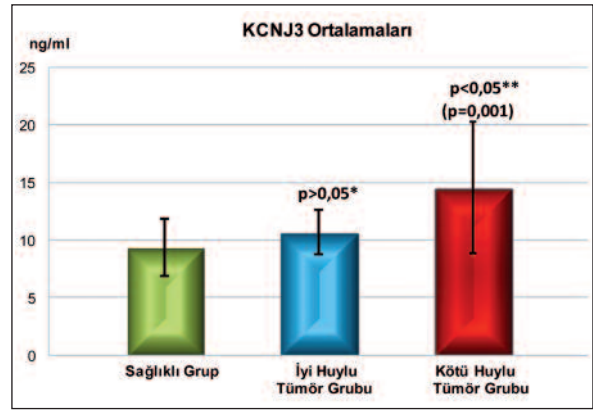
daha fazla grubun ortalamalarının karşılaştırıldığı ANOVA analiz yöntemi kullanılmıştır.<sup>16</sup> ANOVA analiz yönteminin varsayımlarından normallik, her grupta 30' un altında veri olduğu için, Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir.<sup>17</sup> Tüm gruplarda p değeri; 0,05' in üzerinde çıkmıştır. KCNJ3 ve KCNK9 gruplarında normalliğin sağlandığı tespit edildikten sonra, diğer bir varsayım olan varyansların homojenliği, Levene testi ile incelenmiştir.<sup>16</sup> Levene testi sonuçlarına göre, her iki serum protein grubunda da  $p < 0,05$  bulunmuştur. Varyansların homojen olmadığı görüldüğü için, ANOVA testi sonucunda post-hoc testi olarak Dunnett's T3 testi tercih edilmiştir. Her iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, ANOVA testi ile ortaya konmuştur ( $p < 0,05$ ). Post-hoc testi sonucunda, KCNJ3 serum proteininde, sağlıklı-malign ( $p = 0,001$ ) ile benign-malign ( $p = 0,01$ ) grupları arasında artış yönünde anlamlı farklılıklar bulunmuş, fakat sağlıklı-benign ( $p = 0,128$ ) grupları arasında artış yönünde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. KCNK9 serum proteininde yine sağlıklı-malign ( $p = 0,005$ ) ile benign-malign ( $p = 0,039$ ) grupları arasında artış yönünde anlamlı farklılıklar bulunurken, sağlıklı-benign ( $p = 0,249$ ) grupları arasında ise artış yönünde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda, iyi huylu beyin tümörü olan hasta serumları ile kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, içeri doğru düzeltici potasyum kanalı (KCNJ3) ve iki gözenekli potasyum kanalı (KCNK9) proteinlerinin düzeyi, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun serumlarıyla karşılaştırılarak incelenmiştir.

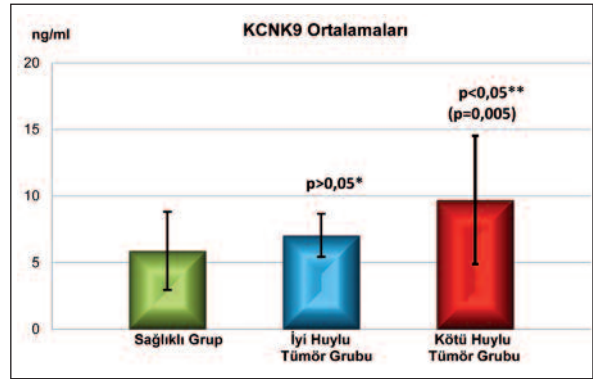
Tüm gruplara ait serumlarda, KCNJ3 ve KCNK9 seviyeleri ng/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar KCNJ3 ve KCNK9 proteinleri açısından değerlendirildiğinde; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Öte yandan kötü huylu beyin tümörü olan hasta gru-



ŞEKİL 1: Tüm grupların ortalama KCNJ3 düzeyleri (ng/ml).

\*İyi huylu tümör grubu sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, KCNJ3 düzeyinde anlamlı bir artış bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). \*\*Kötü huylu tümör grubu sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, KCNJ3 düzeyinde anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



ŞEKİL 2: Tüm grupların ortalama KCNK9 düzeyleri (ng/ml).

\*İyi huylu tümör grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında, KCNK9 düzeyinde anlamlı bir artış bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). \*\*Kötü huylu tümör grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında, KCNK9 düzeyinde anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

bunda, hem sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, hem de iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubuna göre KCNJ3 ve KCNK9 proteinlerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ) (Şekil 1 ve 2).

## TARTIŞMA

Beyin tümörü tanı ve tedavisinde güçlükler olan bir hastalıktır. Çocukluk çağında ve 50 yaşından sonra, özellikle başka organ kanserlerinin beyine olan yayılımı da göz önüne alındığında, beyin tümörleri en sık görülen tümör gruplarındandır.<sup>18</sup>

Beyin tümörlü hastaların sağkalım süreci ve yaşadıkları komplikasyonlar; yaşa, performans durumuna, bilişsel duruma ve tümör tipine bağlıdır.<sup>18</sup> Lokalizasyonu nedeniyle hızlı bir tedavi süreci gerektiren, nörolojik fonksiyonlarda yetersizliklere neden olan, hastalık sürecinde bireyin rehabilitasyonunda özel bir çaba gerektiren beyin tümörü, hasta ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ilerleyici bir hastalıktır.<sup>4</sup>

Özellikle sinir sistemini etkileyen genetik kaynaklı kalıtsal hastalıklar ve duyu sisteminin bozuklukları; potasyum kanallarının genlerinde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>6</sup> Farklı hücrelerde, özellikle beyin hücrelerinde etkin olan çeşitli potasyum kanalları tanımlanmıştır.<sup>19</sup>

Plummer ve ark., meme kanseri dokusunun hücre hatlarında; içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının ve  $\beta$ -adrenajik regülasyon ekspresyonunu araştırmışlardır. Araştırılan meme kanseri hücre hatlarının çoğunda, içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının eksprese edildiğini görmüşler ve bu kanalların meme kanserinde etkili rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir.<sup>20</sup> Plummer ve ark., bir başka çalışmalarında, akciğer kanseri dokusunun hücre hatlarında; içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının ekspresyonunu araştırmışlar ve bu kanal proteinlerinin bazı alt türlerinin, tüm hücre hatlarında eksprese edildiğini, ayrıca kullanılan kanal inhibitörü olan izoproterenolün, hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini görmüşlerdir. Çalışmalar sonucunda, içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının akciğer kanserinde etkin olabileceği fikrine sahip olmuşlardır.<sup>21</sup> Yaptığımız bu çalışmada da, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, içeri doğru düzeltici potasyum kanal proteinlerinin artışı görülmüş ve bu çalışmalara benzer bulgularla desteklenmiştir.

Takanami ve ark., akciğer kanseri tümör ilerlemesinde, içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının gen ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu hastaların çoğunda yüksek seviyede kanal gen ekspresyonu görülmüş ve kanal gen ekspresyonu yüksek olan hastaların hayatta kalma sürelerinin düşük olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak, içeri doğru

düzeltilici potasyum kanallarının tümör ilerlemesinde katkısı olabileceğini düşünmüşlerdir.<sup>22</sup> Dhar ve ark. da, meme kanseri hücrelerinde, içeri doğru düzeltici potasyum kanalı proteinlerinin ekspresyonunu araştırmışlar ve meme kanseri hücre hatlarında kanal protein ekspresyonunu, moleküler ağırlığı ile belirlemişlerdir. Bu kanalların meme kanser hücrelerinde bulunduğu ve sinyalizasyonda görev alabileceği sonucuna ulaşmışlardır.<sup>23</sup> Bir başka çalışmada, Lee ve ark., içeri doğru düzeltici potasyum kanalı yıkımının, tümör oluşumundaki baskılayıcı rolünü araştırmışlar ve çalışma sonucuna göre, kanserli hücrelerde içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının yıkımının, kanser hücrelerinin yaşlanmasına sebep olduğu sonucuna ulaşmışlardır.<sup>24</sup> Yaptığımız çalışmada da, bu çalışmalara paralel olarak, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının artışı görülmüş ve tümör ilerlemesinde etkin rol alabileceği fikrini akla getirmiştir.

Kammarer ve ark., meme kanserlerindeki belirteçleri araştırmışlar ve içeri doğru düzeltici potasyum kanalının aşırı ekspresyonunun, meme kanserinin kötü prognozu ile olan ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında, bu kanalların normal dokulara göre, meme kanserli dokularda aşırı eksprese olduğunu tespit etmişler ve içeri doğru düzeltici potasyum kanalının aşırı eksprese olduğu meme kanserli hastaların, kötü prognoza sahip olduklarını belirlemişlerdir.<sup>25</sup> Çalışmamızdaki kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarındaki içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının artışı da, bu sonuca paralel bir yargıya ulaştırabilmektedir. Hance ve ark. da, meme kanserlerinde, MAP kinaz ve Akt sinyalinin azaltılması ile içeri doğru düzeltici potasyum kanal ekspresyonunun azalması arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve meme kanseri dokularında, bu kanalların inhibisyonu gerçekleştirilerek, izolasyonu yapılmış, MAP kinaz ve Akt sinyal yollarının etkinliğinin azaldığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu potasyum kanallarının varlığının, MAP kinaz ve Akt sinyal yollarının etkinliğinde rol oynayabileceği sonucuna ulaşmışlardır.<sup>26</sup> Yaptığımız çalışmada da, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, içeri doğru düzeltici potasyum kanallarının özellikle artmış olması,

bu kanalların tümör ilerlemesindeki yollarda etkin olabileceğini düşündürmüştür.

Ohya ve ark., insan prostat kanseri dokularında iki gözenekli potasyum kanallarının etkinliği araştırmışlardır. Çalışmalar sonucunda, prostat kanserlerinde bu kanalların ekspresyonunun arttığı ve prostat kanserlerinde etkin olabileceği sonucuna ulaşmışlardır.<sup>27</sup> Pei ve ark. da, KCNK9 kanallarının onkojenik potansiyellerini araştırmışlar ve TASK3 geninin, kanser türlerinin çoğunda aşırı şekilde KCNK9 kanalını eksprese ettiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu iki gözenekli potasyum kanallarının onkojenik etkinliğinin olabileceğini düşünmüşlerdir.<sup>28</sup> Yaptığımız çalışmada da, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, iki gözenekli potasyum kanal proteinlerinin artışı görülmüş, bu yolla kanserde etkin olabilecekleri ve onkojenik etkinlikte görev alabilecekleri düşünülmüştür.

Mu ve ark., KCNK9 potasyum kanalının onkojenik özelliklerini araştırmışlar ve meme kanserinde KCNK9 geninin, tek aşırı ekspresyona uğrayan gen olduğunu tespit etmişlerdir. Bu kanser hücrelerinde KCNK9 geninin yüksek oranda eksprese olduğunu görmüşler ve bu aşırı ekspresyonun, insan meme kanserinde fizyolojik olarak önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.<sup>29</sup> Yaptığımız bu çalışmada da, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, iki gözenekli potasyum kanal proteinlerinin aşırı artışı görülmüş ve beyin kanserinde

fizyolojik olarak etkin rol oynayabileceklerini düşündürmüştür.

Lee ve ark., TASK3 geni ile, iki gözenekli potasyum kanalı regülasyonunun, meme kanseri hücre yayılımındaki etkisini araştırmışlar ve meme kanseri hücrelerinde TASK3' ün aşırı ekspresyonunu tespit etmişlerdir. İki gözenekli bu potasyum kanallarının, hücre yayılımında etkin rol oynayabileceği sonucuna ulaşmışlardır.<sup>30</sup> Yaptığımız bu çalışmada, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarındaki iki gözenekli potasyum kanal proteinlerinin artışı ve kanal ekspresyonunun varlığı da, kanser hücrelerinin yayılımındaki role işaret edebilmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; KCNJ3 ve KCNK9 proteinlerinin kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, hem sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu hem de iyi huylu beyin tümörü olan hasta grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Söz konusu potasyum kanal proteinlerinin, kötü huylu beyin tümörü olan hasta serumlarında, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak artmış olması, bu proteinlerin beyin tümörlerinin tanısında kullanılabilirliğini ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara da yön verebileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
- Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet Oncology* 1995;346(8979): 883-7.
- Akdemir N. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. 1. Baskı. İstanbul: Vehbi Koç Vakfı Yayınevi; 2003. p.52.
- Brownstein KO, Stevenson E. The Essential Guide to Brain Tumors, Giving Help, Giving Hope. National Brain Tumour Foundation. 2nded. San Francisco: Taylor & Francis Inc; 2003. p.42.
- Brazil L, Thomas R, Laing R, Hines F, Guerrero D, Ashley S, et al. Verbally administered Barthel Index as functional assessment in brain tumour patients. *J Neurooncol* 1997; 34(2):187-92.
- Aronson JK. Potassium channels in nervous tissue. *Biochem Pharmacol* 1992;43(1):11-4.
- Pongs O. Voltage-gated potassium channels: from hyperexcitability to excitement. *FEBS Lett* 1999;452(1-2):31-5.
- Bronstein-Sitton S. K+ channels and cancer. *Pathways* 2006;12(1):18-20.
- Kaneko S, Okada M, Iwasa H, Yamakawa K, Hirose S. Genetics of epilepsy: current status and perspectives. *Neurosci Res* 2002; 44(1):11-30.
- Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415(3):213-8.
- Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Skeletal muscle channelopathies. *J Neurol* 2002;249(1):1493-502.
- Nichols CG, Koster JC. Diabetes and insulin secretion: whither KATP? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(3):E403-12.
- Olesen SP, Bundgaard M. ATP-dependent closure and reactivation of inward rectifier K+ channels in endothelial cells. *Circ Res* 1993;73(3):492-5.
- Bayliss DA, Sirois JE, Talley EM. The TASK family: two-pore domain background K+ channels. *Mol Interv* 2003;3(5):205-19.
- Lauritzen I, Zanzouri M, Honoré E, Duprat F, Ehrengruber MU, Lazdunski M, et al. K+-dependent cerebellar granule neuron apoptosis. Role of TASK leak K+ channels. *J Biol Chem* 2003;278(34):32068-76.

16. Pallant J. [Choosing the Right Statistic, Statistical Techniques to Compare Groups]. SPSS Survival Manual A Step by Step Guide to Data Analysis Using SPSS. 4<sup>th</sup> ed. Crows Nest NSW: Allen & Unwin; 2011. p.105, 206.
17. Can A. SPSS ile Bilimsel Araştırma Sürecinde Nicel Veri Analizi. 3. Baskı. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2014. p.47.
18. Delmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. *J Clin Oncol* 2000;18(1):3295-301.
19. Rudy B. Diversity and ubiquity of K channels. *Neuroscience* 1988;25(3):729-49.
20. Plummer HK 3rd, Yu Q, Cakir Y, Schuller HM. [Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines]. *BMC Cancer* 2004;93(4):1-11.
21. Plummer HK 3rd, Dhar MS, Cekanova M, Schuller HM. [Expression of G-protein inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) in lung cancer cell lines]. *BMC Cancer* 2005;104(5):1-10.
22. Takanami I, Inoue Y, Gika M. [G-protein inwardly rectifying potassium channel I (GIRK I) gene expression correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer]. *BMC Cancer* 2004;79(4):1-6.
26. Dhar MS, Plummer HK 3rd. [Protein expression of G-protein inwardly rectifying potassium channels (GIRK) in breast cancer cells]. *BMC Physiology* 2006;8(6):1-7.
24. Lee I, Park C, Kang WK. Knockdown of inwardly rectifying potassium channel Kir2.2 suppresses tumorigenesis by inducing reactive oxygen species-mediated cellular senescence. *Mol Cancer Ther* 2010;9(11):2951-9.
25. Kammerer S, Sokolowski A, Hackl H, Jahn S, Aszlauer M, Symmans F, et al. Overexpression of G protein-activated inward rectifier potassium channel 1 (GIRK1) is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(1):i13-i14.
26. Hance MW, Dhar MS, Plummer HK 3rd. G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1) knockdown decreases beta-adrenergic, MAP kinase and Akt signaling in the MDA-MB-453 breast cancer cell line. *Breast Cancer (Auckl)* 2008;1:25-34.
27. Ohya S, Kimura K, Niwa S, Ohno A, Kojima Y, Sasaki S, et al. Malignancy grade-dependent expression of K<sup>+</sup>-channel subtypes in human prostate cancer. *J Pharmacol Sci* 2009;109(1):148-51.
28. Pei L, Wiser O, Slavina A, Mu D, Powers S, Jan LY, et al. Oncogenic potential of TASK3 (Kcnk9) depends on K<sup>+</sup> channel function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(13):7803-7.
29. Mu D, Chen L, Zhang X, See LH, Koch CM, Yen C, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene. *Cancer Cell* 2003;3(3):297-302.
30. Lee GW, Park HS, Kim EJ, Cho YW, Kim GT, Mun YJ, et al. Reduction of breast cancer cell migration via up-regulation of TASK-3 two-pore domain K<sup>+</sup> channel. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;204(4):513-24.