



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

“DANSÇILARDA D VİTAMİNİ RESEPTÖR GENİ (rs2228570,
rs1544410) POLİMORFİZMLERİNİN DAĞILIMLARININ
BELİRLENMESİ”

Didem AKÇAMLI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL-2019

**T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**“DANSÇILARDA D VİTAMİNİ RESEPTÖR GEN (rs2228570,
rs1544410) POLİMORFİZMLERİNİN DAĞILIMLARININ
BELİRLENMESİ”**

**Didem AKÇAMLI
174301002**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Korkut ULUCAN**

İSTANBUL-2019



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

GENEL BİLGİLER

Öğrenci No	: 174301002
Öğrenci Adı Soyadı	: Didem AKÇAMLI
Anabilim Dalı	: Moleküler Biyoloji
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Korkut ULUCAN.
Tezin Başlığı	: Dansülarda D Vitamini Reseptör Geni (rs2228570, rs1544410) Polimorfizmlerinin Dağılımlarının Belirlenmesi

TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

Toplantı Tarihi	: 17.06.2019	Saati	: 10 00
Öğrenci Savunmaya	: <input checked="" type="checkbox"/> GELDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca tez bilimsel olarak incelenmiş, adayın tez çalışmasını sunmasının ardından, adaya tez çalışması ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı, <input checked="" type="checkbox"/> OY BİRLİĞİ <input type="checkbox"/> OY ÇOKLUGU <input checked="" type="checkbox"/> Yapılan savunma sınavında adayın başarılı bulunması sonucunda tez KABUL edilmiştir. <input type="checkbox"/> Yapılan savunma sınavı sonucunda tezin DÜZELTİLMESİ için ay EK SÜRE verilmesinin Enstitü Müdürlüğüne önerilmesi kararı alınmıştır. (en fazla 3 ay) <input type="checkbox"/> Yapılan savunma sınavının sonucunda tezin REDDEDİLMESİ kararı alınmıştır.			
Savunmada Tezin Başlığı	: <input checked="" type="checkbox"/> Değişmedi. <input type="checkbox"/> Değişti.		
Tezin Yeni Başlığı	:		
Öğrenci Savunmaya	: <input type="checkbox"/> GELMEDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca yukarıda belirtilen tarih ve saatte Tez Savunma Jürisi toplanmış ancak ilgili öğrenci savunma sınavına gelmemiştir. Adayın tez çalışmasını Jüri önünde sunmadığı için yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı, <input type="checkbox"/> OY BİRLİĞİ ile REDDEDİLMİŞTİR.			

Tez Sınavı Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Danışman Üye	Doç. Dr. Korkut Ulucan	
Üye	Doç. Dr. Mesut Karahan	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Şehar Oktay	

YEMİN METNİ

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Didem AKÇAMLI

İmza



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benimle bilgi ve birikimini paylaşan, akademik anlamda her gün biraz daha fazla şey öğrendiğim, her zaman beni sabırla dinleyerek yol gösteren, desteğini üzerimden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca laboratuvarında bilgileri ile yardımcı olan, ekip olmanın ne demek olduğunu öğreten Sayın Canan SERCAN DOĞAN'a

Desteklerini esirgemeyip her daim yanımda oldukları için arkadaşlarım Selen SİPAHİ, Kübra ERGÜN, Hatice KURNAZ, Esra Nur GÜLTEKİN, Kadriye KOYUNCU ve Özlem ALBAYRAK ERSOY'a

Benim bugünlere gelmemde desteklerini esirgemeyen her daim arkamda durup beni destekleyen sevgili ailem; annem Zeynep Çiğdem AKÇAMLI, babam Ahmet Celil AKÇAMLI, amcam Erdal AKÇAMLI ve babaannem Enise AKÇAMLI'ya,

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım...

Didem AKÇAMLI

Dansçılarda D Vitamini Reseptör Gen (rs2228570, rs1544410) Polimorfizmlerinin Dağılımlarının Belirlenmesi

Öğrencinin Adı: Didem Akçamlı

Danışmanı: Doç. Dr. Korkut Ulucan

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada D vitamini reseptör geni rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin dansçıların atletik performansları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 18 yaş üzeri 29 dansçı katıldı. DNA izolasyonunun ardından genotiplendirme işlemi gerçek zamanlı PZR metodu ile gerçekleştirildi.

Bulgular: D vitamini reseptörlerinden rs2228570 polimorfizminin CC, CT ve TT genotiplerinin sayı ve yüzdeleri sırası ile 14 (%48), 13 (%45) ve 2 (%7), C ve T allellerinin dağılımları ise sırası ile 41 (%71) ve 17 (%29) olarak bulunmuştur. rs1544410 polimorfizminin AA, AG ve GG genotiplerinin sayı ve yüzdeleri sırası ile 5 (%17), 14 (%48) ve 10 (%35) olarak bulunurken, A ve G alleleri ise 24 (%41) ve 34 (%59) olarak bulunmuştur.

Sonuçlar: D vitamini reseptör bağlayıcı gen polimorfizmleri açısından gerek genotip, gerekse allel dağılımları açısından bakıldığında polimorfizmlerin atletik performans üzerine etkileri olduğu söylenebilir. Ancak bu polimorfizmlerin atletik performans üzerindeki etkilerinin daha net belirlenebilmesi için daha yüksek verili çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Atletik Performans, Dansçı Sağlığı, D vitamini, VDR, Polimorfizm*

Determination of the Distribution of Vitamin D Receptor Gene (rs2228570, rs1544410) Polymorphisms in Dancers

Student Name: Didem Akçamlı

Advisor: Doç. Dr. Korkut Ulucan

Department: Molecular Biology Department

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to investigate the effects of vitamin D receptor gene rs2228570 and rs1544410 polymorphisms on athletic performances of dancers.

Materials and Methods: 29 dancers over the age of 18 participated in the study. After DNA isolation, genotyping was performed by real time PCR method.

Results: The number and percentages of CC, CT and TT genotypes of rs2228570 polymorphism of vitamin D receptors were 14 (48%), 13 (45%) and 2 (7%), and C and T alleles were respectively 41 (71%) and 17 (29%). The number and percentages of AA, AG and GG genotypes of rs1544410 polymorphism were found to be 5 (17%), 14 (48%) and 10 (35%), while A and G alleles were 24 (41%) and 34% (59%), respectively.

Conclusions: In terms of vitamin D receptor binding gene polymorphisms both genotype and allele distributions, it can be said that polymorphisms have an effect on athletic performance. However, more detailed studies are needed to determine the effects of these polymorphisms on athletic performance more clearly.

Key Word: *Athletic Performance, Dancer Health, Vitamin D, VDR, Polymorphism*

İÇİNDEKİLER

YEMİN METNİ	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. VİTAMİNLER.....	2
2.2. D VİTAMİNİNİN YAPISI.....	2
2.3. VİTAMİN D’NİN BİYOKİMYASI VE FİZYOLOJİSİ	2
2.3.1. D Vitamini Formları	3
2.3.1.1. D2 Vitamini (Ergokalsiferol).....	3
2.3.1.2. D3 Vitamini (Kolekalsiferol).....	4
2.3.2. D Vitamini Sentezi	4
2.4. D VİTAMİNİ RESEPTÖR YAPISI	5
2.4.1. D Vitamini Reseptörü’nün Etki Mekanizması	6
2.4.2. VDR Gen Yapısı	7
2.5. D VİTAMİNİNİN SERUM KONSANTRASYONU	8
2.6. D VİTAMİNİ’NİN KAS İSKELET SİSTEMİ İLE İLİŞKİSİ.....	9
2.7. D VİTAMİNİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	10
2.7.1. D Vitamini ve İnfeksiyon Hastalıkları	10
2.7.2. D vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar	11
2.7.3. D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalığı.....	12
2.7.4. D Vitamini ve Diabetes Mellitus	12
2.7.5. D Vitamini ve MS	13
2.7.6. D Vitamini ve Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS).....	13
2.7.7. D Vitamini ve Kanser	14
2.7.8. D Vitamini ve Parkinson Hastalığı.....	14
2.7.9. D Vitamini ve Alzheimer Hastalığı.....	15
2.7.10. D Vitamini ve ALS.....	16
2.8. D VİTAMİNİNİN ATLETİK PERFORMANS ÜZERİNE ETKİSİ.....	16
2.9. D VİTAMİNİ RESEPTÖRLERİNİN ATLETİK PERFORMANS ÜZERİNE ETKİSİ.....	19
2.10. TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ (SNP).....	20
2.10.1. D Vitamini Reseptör Geni (VDR) rs2228570 Polimorfizmi	20
2.10.2. D Vitamini Reseptör Geni (VDR) rs1544410 Polimorfizmi	21

2.11. DANSÇILAR	21
2.12. REAL -TIME GENOTİPLEME	23
2.12.1. TagMan® probe yöntemi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. GEREÇLER	25
3.1.1. Kullanılan Aletler	25
3.1.2. Kimyasal Maddeler	25
3.1.2.1. Kullanılan ticari kitler.....	25
3.1.3. Kullanılan genotiplerin dizi sekansı	25
3.1.4. Kullanılan bilgisayar programları.....	26
3.2. YÖNTEMLER.....	26
3.2.1. Örneklem grubunun oluşturulması	26
3.2.2. Swab'dan DNA izolasyonu	26
3.2.2.1. Ön işlemler.....	26
3.2.2.2. İzolasyon protokolü	27
3.2.3. Gerçek Zamanlı PZR	27
3.2.4. Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	28
3.2.5. Etik Kurul Onayı	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7.KAYNAKLAR	34
EK 3: ETİK KURUL	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gerçek Zamanlı PZR metodunda VDR rs2228570 polimorfizmini genotiplemek için kullanılan primer.

Tablo 2: Gerçek Zamanlı PZR metodunda VDR rs154410 polimorfizmini genotiplemek için kullanılan primer.

Tablo 3: Gerçek Zamanlı PZR reaksiyon bileşimi.

Tablo 4: VDR rs2228570 polimorfizminin dansçılardaki dağılımı.

Tablo 5: VDR rs1544410 polimorfizminin dansçılardaki dağılımı.

Tablo 6: VDR rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin dansçılardaki kombinasyon dağılımı.

Tablo 7: Çalışmamıza katılan sporcuların genotip dağılımı.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (De Luca, 2004).

Şekil 2: D vitamini metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011).

Şekil 3: VDR proteininin DNA'ya bağlanması ve *VDR* geninin regülasyonu (Brown, 1999).

Şekil 4: *VDR* geninin kromozomdaki yeri (Uitterlinden ve ark., 2004).

Şekil 5: D vitamininin fizyolojik etkileri (Holick, 2004).

Şekil 6: D vitamini eksikliğinin nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar (Holick ve Chen, 2008).

Şekil 7: Gerçek zamanlı PZR'da kullanılan raportörlerin mekanizmaları (Kubista ve ark., 2006).

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

A: Adenin
ALS: Amiyotrofik lateral skleroz
AMP: Anti mikrobiyal peptid
ATP: Adenozin trifosfat
BL: Binding buffer
BMD: Kemik mineral yoğunluğu
BW: Wash buffer-1
C: Sitozin
°C: Santigrat derece
Ca: Kalsiyum
Cl: Klor
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
cm: Santimetre
DBP: D vitamini bağlayıcı protein
dH₂O: Distile su
dk: Dakika
dl: Desilitre
DM: Diabetes mellitus
DNA: Deoksiribonükleik Asit
FAM: Karboksifloresin
FGF-23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
G: Guanin
GDNF: Glial kökenli nörotrofik faktör
HYS: Hoehn and Yahr scale (Hoehn ve Yahr ölçeği)
IL: İnterlökin
INF: İnterferon
IU: Uluslararası D vitamini ölçü birimi (ünite)
kb: Kilo baz (1000 nükleotid)
KCl: Potasyum klorür
kD: Kilodalton
kg: Kilogram
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastaları
LCA: Litokolik asit
LD: Linkage Disequilibrium (Bağlantı dengesizliği)

M: Molar
m²: Metre kare
mg: Miligram
MgCl₂: Magnezyum klorür
ml: Mililitre
mm: Milimetre
mM: Milimolar
mRNA: Mesajcı ribonükleik asit
MS: Multiple skleroz
nm: Nanometre
NaCl: Sodyum klorür
NaOH: Sodyum hidroksit
ng: Nanogram (Gramın milyarda biri)
NGF: Nöron büyüme faktörü
NH₄Cl: Amonyum klorür
Nm: Nanomol
PD: Parkinson disease (Parkinson hastalığı)
PTH: Paratiroid hormon
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RA: Rematoid artrit
RAS: Renin anjiyotensin sistemi
Rpm: Dakikada dönme hızı
RT-PCR: Reel Time polymerase chain reaction/Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
RXR: Retinoikasit X reseptörü
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SNP: Single nucleotide polymorphism (tek nükleotid polimorfizmi)
T: Timin
TET: Fosforamidit
TNF: Tümör nekrozis faktör
UV: Ultraviyole
UVB: Ultraviyole B ışınları
VDBP: D vitamini bağlayıcı protein
VDR: Vitamin D Reseptörü

VIC: 4, 7, 2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein

7DHC: 7 Dehidrokolesterol

25(OH)2D: 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol

25(OH)D: 25 Hidroksi D vitamini, Kalsidiol

1,25(OH)D: 1,25 dihidroksi vitamin D

1,24 (OH)D: 1,24 dihidroksi vitamin D

5'UTR: 5' tercüme edilmeyen bölge

q: Uzun kol



1.GİRİŞ

Vitaminler, büyüme, gelişme ve hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan, az miktarlarıyla bile hücre metabolizmasında önemli rol oynayan, tepkimeleri uyaran organik bileşiklerdir. Bu nedenle vücudumuzun ihtiyacı olan vitaminlerin dengeli şekilde tüketilmesi gerekmektedir. D vitamininin kas ve kemik metabolizmasına etkilerinin yanı sıra otoimmün hastalıklar, multiple skleroz, diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit ve farklı kanser çeşitleri gibi hastalıklar üzerinde de etkisinin olabileceği düşünülmektedir (Holick, 2004 ve Oren ve ark., 2010).

D vitamini hücre içindeki aktivitesini reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bu nedenle D vitaminin dokulara taşınması ve reseptörüne ulaşması önemlidir. Bu açıdan bakıldığında reseptörü üzerindeki fonksiyonel polimorfizmler D vitamini metabolizması için önem taşımaktadır. D vitamini reseptör genindeki rs2228570, rs1544410, rs7975232 ve rs731236 polimorfizmleri ile atletik performans arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada kas performansı ve stres kırıkları ile ilişkilendirilmiş olan VDR geni üzerinde bulunan rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin dansçılar üzerinde nasıl etki ettiğinin anlaşılması amaçlanmıştır. Böylelikle çalışmamızın spor genetiği çalışma havuzuna katkıda bulunacağı ve bu alanda yapılan diğer genetik çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Vitaminler

Vitaminler, eser miktarlarda bile metabolizmayı düzenleyen, vücutta sentezi olmadığı için dışarıdan diyetle alınması gereken maddelerdir. Vitaminler kendi başlarına enerji açığa çıkaramaz veya yapıtaşı olarak kullanılamazlar. Vitaminler; karbonhidratların, yağların ve proteinlerin enerji açığa çıkaran reaksiyonlarında katalizör olarak görev yapmaktadırlar. Bu yüzden diyetle alınmadığı zaman vücut içerisinde gerçekleşecek reaksiyonlarda oluşan aksaklık sebebi ile klinik sorunlar oluştururlar (Ataş ve ark., 2008, Güngör, 2003).

2.2. D Vitamininin Yapısı

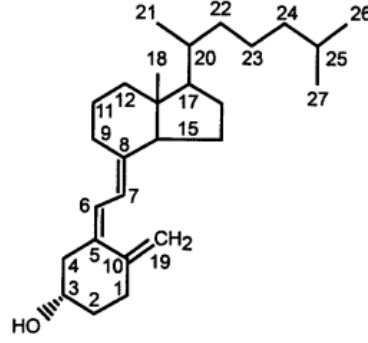
D vitamini bireylerin genel sağlık durumunu etkilemesinin yanı sıra kemik ve kas gelişimini etkileyen, vücuttaki birçok mekanizmada direkt veya indirekt olarak rol oynayan, aynı zamanda yağda çözünebilen bir moleküldür. Vücut içerisinde kolesterolden sentez edilir ve yağ hücrelerinde depolanarak gerektiğinde kan dolaşımına verilir. Böbrek ve bağırsakta fosfor ve kalsiyumun Emilimini sağlayarak mineral dengesinin korunmasında düzenleyici görev üstlenen D vitamini, sentezlendiği doku dışındaki dokularda da görev yapabilmektedir ve bu etkisi “feedback” mekanizmalarla düzenlenmektedir (Holick, 2007). D vitamininin bu özelliklerinden dolayı son yıllarda steroid yapıda bir hormon olduğu söylenmektedir (Sözen, 2011).

D vitamini, ilk defa vitamin olarak 1920’lerde sınıflandırılmıştır (Hochberg, 2004). Goldblatt ve Soames (1923) ise deride D vitamininin öncül bir formunun bulunduğunu ve güneş ışığında bu öncül formdan D vitamininin üretildiğini bulmuşlardır. Windaus ve ark.(1932) yaptıkları araştırma ile D vitamininin derideki öncül formunun D2 vitamini olarak bilinen ergosterol (7-dehidrokolekalsiferol) olduğunu ve ultraviyole ışınları ile D3 vitaminine dönüştüğünü bulmuşlardır.

2.3. Vitamin D’nin Biyokimyası ve Fizyolojisi

Yapısal olarak steroid hormonlara benzeyen D vitamininin steroid hormonlardan farklı olarak yapılarındaki B halkaları açıktır (Holick, 2006). D vitamini 27 C’lu olup yapısal olarak dört halkadan oluşur. Bu halkalara bakıldığında 5 ve 6. karbonları ile 7 ve 8. karbonları arasında çift bağ bulunur. Ayrıca yapı, 9 ve 10. karbonlar arasından açılmıştır. Aynı zamanda 8 veya 9 karbonlu bir yan kolu bulunur. Vitaminin diğer A, C,

D halkaları ise doymuş ve sterol yapısındadır. Vitamin tüm bu özellikleri ile birlikte yağda çözünebilir özellikte bir hormon olup bilinen 33 metaboliti bulunmaktadır (De Luca, 2004)(Şekil 1). Ayrıca D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasının en önemli hormonudur.



Şekil 1: D vitamininin yapısı (De Luca, 2004)

D vitamininin, D1 (lumisterollü ergokalsiferol), D2 (ergosteroolü ergokalsiferol), D3 (kolekalsiferol), D4 (22 dihidrokalsiferol) ve D5 (sitokalsiferol) olmak üzere bilinen 5 formu bulunmaktadır (Acarkan,2015).

2.3.1. D Vitamini Formları

D vitamini aynı zamanda antirazitik vitamin diye de adlandırılır ve D vitamini etkisi gösteren 10'dan fazla değişik bileşik mevcuttur. D vitaminin formları arasında biyokimyasal açıdan en önemli olanları D2 ve D3 vitaminleridir (Bingöl, 1977).

2.3.1.1. D2 Vitamini (Ergokalsiferol)

Bir provitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol, besinlerden alınır ve derinin stratum basale, stratum spinosum tabakasında UVB'nin etkisi ile ergokalsiferol'e dönüşür (Acarkan, 2015). Dört tane çift bağa sahip olan ve kaynama noktası 121°C olan ergokalsiferolün çözünebilirlik özellikleri ve UV absorpsiyonu ise D3 vitamini ile aynıdır (Zemleni, 2008). Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksilasyon reaksiyonuna girerek kolekalsiferole dönüşmektedir (Acarkan, 2015).

2.3.1.2. D3 Vitamini (Kolekalsiferol)

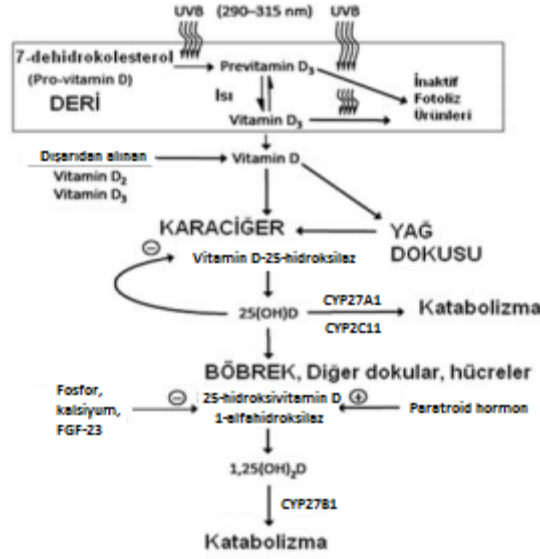
Hayvansal besinlerden alınan öncüller aracılığı ile vücutta sentez edilir. Gerçek bir vitamin olarak kabul edilmez ve bir hormon analogu prekürsörüdür. Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyoaktivasyon reaksiyonu sonrasında, D vitamininin en etkin formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'a yani kalsitriol'e dönüştürülür (Acarkan, 2015). Üç tane çift bağa sahip olan kolekalsiferolün erime sıcaklığı 84-85°C olup maksimum UV absorpsiyonu 265 nm'dir (Rucker, 2001).

2.3.2. D Vitamini Sentezi

D vitamininin sentezi ultraviyole ışınları aracılığı ile endojen olarak dermis ve epidermis hücrelerinde gerçekleşir. Normal şartlar altında vücudumuzda bulunan D vitamininin yaklaşık olarak %95'i bu şekilde sentezlenir. Deride 7-dehidrokolesterol, fotokimyasal bir reaksiyon ile ilk olarak previtamin D'ye daha sonrasında ise vücut ısısı yardımı ile D vitamini dönüşür. Uzun süreli güneş ışığına maruz kalındığında D vitamini toksisitesinin oluşmamasının nedeni ise bu dalga boyundaki güneş ışınlarının D vitamininin sentezinin yanı sıra D vitamini parçalayarak inaktif ürünlere de dönüştürebilmesidir (Fidan ve ark., 2014 ve Holick, 2006).

D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) olarak adlandırılan bir proteine bağlanarak taşınır. Bu proteinin karaciğere götürdüğü D vitaminleri 25-hidroksilaz enzimi ile böbreğe götürdüğü D vitaminleri ise 1-alfahidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek aktif D vitamini formlarından biri olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşür. 25-hidroksilasyonunun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11) gerçekleşirken %10'u böbrek, fibroblast, kemik ve duodenum gibi diğer dokularda (CYP11) gerçekleşir. P450 enzim ailesine ait olan bu enzimlerden 1-alfahidroksilazın aktivitesi prolaktin ve paratiroid hormon tarafından artırılır. Ayrıca Holick (2001), makrofajlarda, prostat, kolon ve meme dokularında 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülebildiğini gösterilmiştir.

Oral yoldan alınan D vitamininin (bitkisel ürünlerden ergokalsiferol (D2 vitamini) ve hayvansal ürünlerden D3 vitamini) kana geçişi şilomikronlar ile gerçekleştirilirken deride sentezlenen D vitamininin taşınması VDBP ile gerçekleştirilir (Trang ve ark., 1998). (Şekil 2).



Şekil 2: D vitamini metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011).

Oral yolla alınan D2 vitamininin de aktif olabilmesi için aynı enzimler ile reaksiyona girerek kalsidiol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$)'e dönüşmesi gerekir. Ayrıca diyet yolu ile alınan aynı miktarlardaki D3 vitamininin, D2 vitaminine oranla serum 25(OH) D düzeyini yaklaşık %70 oranında daha fazla arttırdığı belirtilmiştir (De Luca ve Cantorna, 2001).

2.4. D Vitamini Reseptör Yapısı

VDR proteini nükleer hormon reseptör ailesinin üyesidir. Bu protein 427 aminoasit uzunluğunda olup 48,3 kD moleküler ağırlığa sahiptir (Dayangaç ve ark., 2002). De Luca ve Zierold (1998), VDR proteininin paratiroid hücrelerde, hematopoetik hücrelerde, keratinositlerde, pankreas adacık hücrelerinde, üreme organları ve immün sistem üzerinde etkileri olduğunu göstermişlerdir.

D vitamini reseptörleri ayrıca endotelleri, vasküler düz kasları ve kardiyomiyositleri de içeren geniş bir doku dağılımı da göstermektedir (Wang ve ark., 2008). Vieth (1999) VDR'nin, litokolik asit (LCA) ve ikincil safra asidi için de reseptör görevi yaptığı bildirilmektedir (Vieth, 1999).

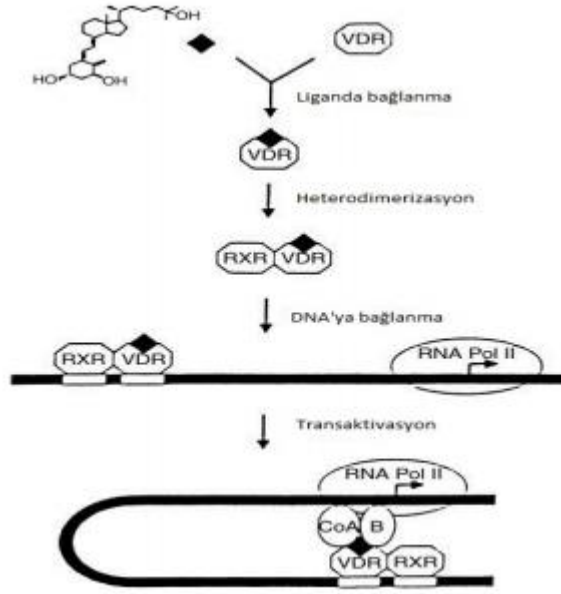
2.4.1. D Vitamini Reseptörü'nün Etki Mekanizması

Aktif formdaki D vitamini, hücre ve dokular içerisinde etkisini iki şekilde gösterebilir. Bunlardan biri; nükleus içerisinde bulunan reseptörleri (VDR) aracılığı ile hücre içi sinyal yollarını (cAMP, fosfolipaz C, fosfotidil inositol (PI)-3 kinaz, protein kinaz A ve mitojen aktive kinaz) aktive ederek genomik yolla. Bir diğeri ise hücre membranında bulunan voltaja kapılı kalsiyum kanalları aracılığı ile kalsiyum (Ca) ve klorür (Cl) gibi iyonların trans membran geçişini değiştirerek (Sözen, 2011 ve Tanakol, 2000).

D vitamini, reseptör aracılığı ile uyarıldığında bu etkinin haftalarca sürebildiği ancak kaç geni regüle ettiğinin tam olarak bilinemediği belirtilmiştir (Hamilton, 2011).

Yapılan çalışmalar sonucunda aktif formdaki D vitamininin membran transportu, hücresel düzeyde büyümenin düzenlenmesi, oksidatif stres, hücresel metabolizma, DNA'nın onarımı, apoptozis ve adezyon gibi birçok olayda görev aldığı belirtilmiştir (Holick ve Chen, 2008).

Kemik ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden 1,25-dihidroksivitamin D'nin etkisini VDR proteini farklı genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek kontrol eder. VDR proteininde ligad bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler bulunur. VDR proteini ilk olarak retinoik asit X reseptörü (RXR) ile kompleks oluşturur. Retinoik asit X reseptörü transkripsiyon başlangıç faktörlerinin bir araya toplanmasını sağlar. Aktif metabolit 1,25-(OH)₂D₃ hücreye girerek nükleer reseptörüne bağlanır. Bu kompleks retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturarak ilgili gen bölgesindeki D vitamini duyarlı elemente bağlanır. Daha sonra transkripsiyon ve onu takiben translasyon başlar. Bunun sonucunda osteokalsin veya CO₂ bağlayıcı protein gibi proteinler oluşur (De Luca ve Cantorna, 2001 ve De Luca ve Zierold, 1998)(Şekil 3).

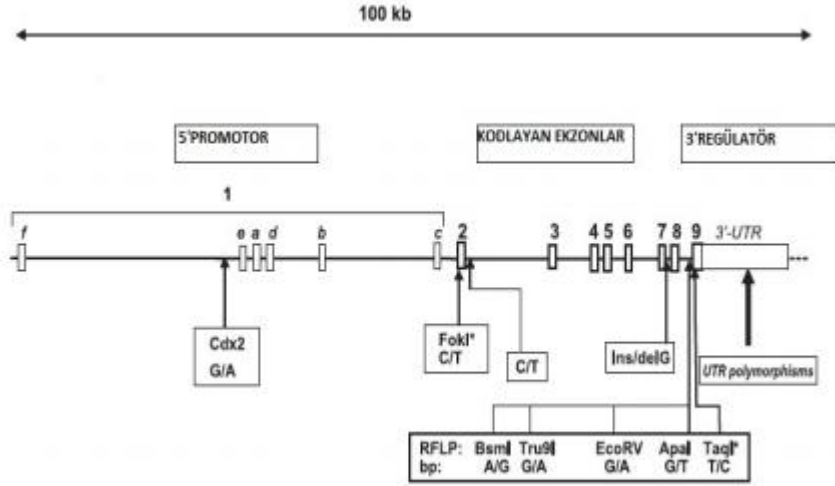


Şekil 3: VDR proteininin DNA'ya bağlanması ve VDR geninin regülasyonu (Brown, 1999).

2.4.2. VDR Gen Yapısı

VDR, 12q12-14'de haritalanmış, 75kb uzunluğunda bir gendir. Totalde 11 ekzondan oluşur. Genin 1A, 1B, 1C ekzonları 5'UTR bölgesini kodlar. Bu ekzonlar VDR transkriptlerinde polimorfik olarak bulunurlar. Geriye kalan 8 ekzon (2-9) ise yapısal gen ürünü olan proteini kodlamaktadır (Audi ve ark., 1999).

VDR geni içinde 4 polimorfik bölge bulunmaktadır. Bunların en önemli varyasyonları; rs1544410 (intron 8), rs2228570 (ekzon 2), rs731236 (intron 8), rs7975232 (ekzon 9) gibi polimorfizmlerdir. Bu varyasyonlar farklı metabolizmalara neden olabilirler (Ulucan ve ark., 2013) (Şekil 4).



Şekil 4: VDR geninin kromozomdaki yeri (Uitterlinden ve ark., 2004).

2.5. D vitamininin Serum Konsantrasyonu

İnsanlarda, D vitamini seviyesinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için major sirkulatuar form olan 25(OH)D'nin düzeyine bakılmaktadır. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 hafta olup serum konsantrasyonu D vitamini alımını gösterirken aynı zamanda endojen yapımını da göstermektedir (Holick, 2007).

25(OH)D'nin serumdaki konsantrasyonu;

< 20 ng/ml olduğu durumlarda D vitamini eksikliği,

21 ile 29 ng/ml arasında olduğunda durumlarda D vitamini yetersizliği,

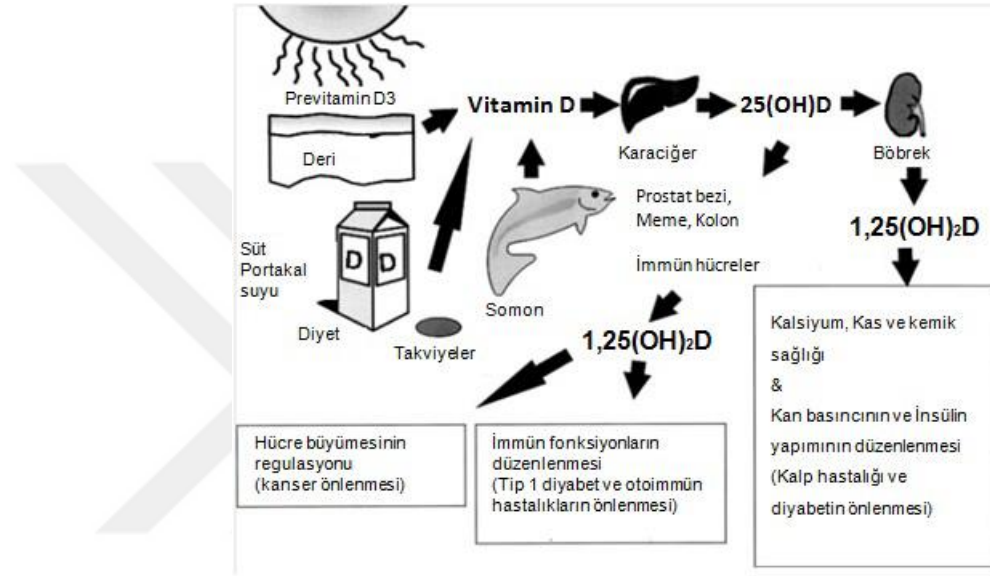
> 30 ng/ml olduğu durumlarda normal D vitamini düzeyi,

>150 ng/ml olduğu durumlarda D vitamini intoksikasyonu olarak değerlendirilmektedir (Holick, 2007).

Grant ve Soles (2009), D vitamini eksikliğinin en önemli nedeninin güneş ışığına maruz kalma süresinin ve sıklığının az olması olduğunu söylemektedirler. Ancak güneş ışığına maruz kalma süresi fazla olan orta doğulu kadınlar, genç Hawaii'li sörfçüler, Avustralyalı elit jimnastikçiler, İsraili atletler ve dansçılar gibi bireylerde de D vitamini eksikliği olduğu görülmüştür (Hamilton, 2011). Bu çalışmalar D vitamini eksikliğinin tek nedeninin UVB olmadığını genetik faktörlerin de D vitamini eksikliğinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

2.6. D Vitamini'nin Kas İskelet Sistemi İle İlişkisi

D vitamini kas-iskelet gelişiminde, nöromusküler fonksiyonlarda ve kemik sağlığında önemli rol oynamaktadır (Bordelon ve ark., 2009). D vitamini, kas kasılması için hayati önem taşıyan ATP ve kreatin fosfat gibi enerji bakımından zengin fosfat bileşiklerinin üretimi için önemli olan inorganik fosfatın kas hücresine alınımını uyarır. Buna ek olarak, hücre zarına lokalize edilmiş spesifik VDR'ler, hücre içi kalsiyumun dağıtılması ve düzenlenmesini sağlarlar (Houston ve ark., 2007)(Şekil 5).

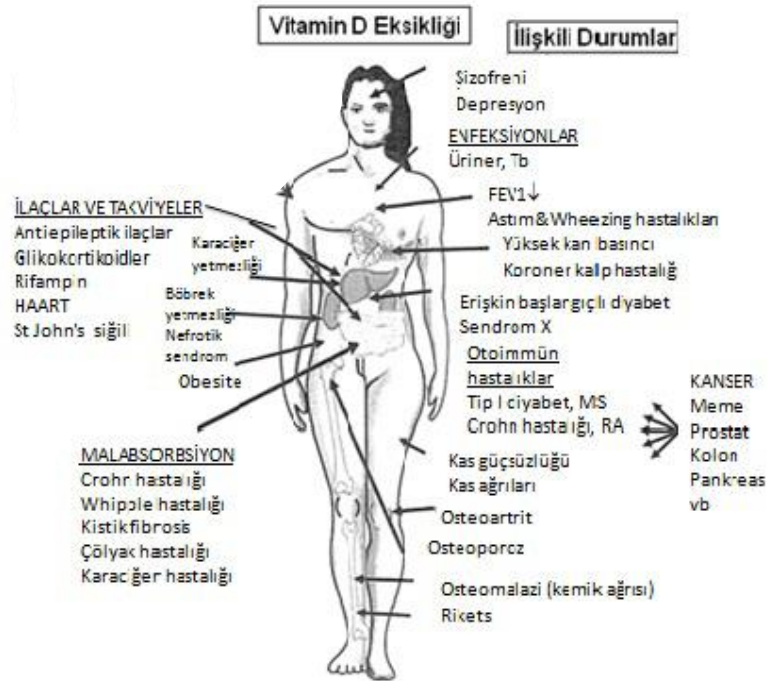


Şekil 5: D vitamini fizyolojik etkileri (Holick, 2004)

D vitamini eksikliği kemiklerde demineralizasyona neden olurken bu durum çocuklarda zamanla kemiklerin yumuşamasına ve deforme olmasına neden olur. Ayrıca ilerleyen zamanlarda büyüme geriliğine yol açarken, uzun kemiklerin epifizlerinin genişlemesine ve bacaklarda deformasyona sebep olur (Bordelon ve ark., 2009). Erişkinlerde D vitamini eksikliği kırık riskini artırırken osteopeni ve osteoporozu oluşum riskini artırır (Holick, 2004, Holick ve Chen, 2008 ve Dawson-Hughes, 2008). Aynı zamanda D vitamini eksikliği proksimal kas güçsüzlüğüne neden olarak düşme riskini de arttırmaktadır (Bischoff- Ferrari ve ark., 2004 ve Broe ve ark., 2007). D vitamini eksikliğini, kas fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilecek sekonder hiperparatiroidizm izler (Stein ve ark., 1999).

2.7. D Vitamini ve Hastalıklarla İlişkisi

Yapılan son araştırmalar D vitamini'nin immünmodülatör özellikleri, anti-inflamatuar olması ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük D vitamini seviyelerinin oluşması; kanser, otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın risk artışıyla ilişkilendirilmiştir (Bordelon ve ark., 2009; Holick, 2004; Kulie ve ark., 2009; Mosekilde, 2005; Parisi ve Wilson, 2005 ve Pearce ve Cheetham, 2010)(Şekil 6).



Şekil 6: D vitamini eksikliğinin ilişkili olduğu durumlar (Holick ve Chen, 2008).

2.7.1. D Vitamini ve İnfeksiyon Hastalıkları

1,25(OH)₂D₃ güçlü bir immünmodülatördür. Yapılan araştırmalar sonucunda D vitamini sitokin sisteminin AMP'lerin monosit-makrofaj sistemindeki jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir (Liu ve ark., 2006).

Mycobacterium tuberculosis infeksiyonunu daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiren bireylerin 25OHD₃ düzeyinin düşük olmalarının fark edilmesiyle VDR'nin

immünmodulator etkisi ile ilgili ilk deliller gündeme gelmiştir (Nnoaham ve Clarke, 2008). Holick ve Chen (2008), Afrikalı zencilerde tüberküloz gelişim riskinin yüksek olduğunu ve görülen vakaların daha ciddi olduğunu, tüberküloz tedavisinde yüz yıllardan beridir güneşin yararlı olduğunu bildiğini ve bu mekanizmanın muhtemelen hücrelerin uyarılarak 1,25(OH)₂D üretimini artırılması ve buna bağlı olarak VDR ekspresyonunun artması ile tüberküloz için öldürücü olduğu bilinen katelisin proteininin gen ekspresyonunun artmasıyla işlediğini bildirmişlerdir.

2.7.2. D vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Vasküler düz kas hücreleri, endotelyum ve kalp kası hücrelerinde VDR'lerin görülmesi D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar düşük D vitamini seviyelerinin koroner arter kalsifikasyonu, kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Kulie ve ark., 2009). Yapılan araştırmalar ile suboptimal D vitamini seviyelerinin kardiyovasküler hastalık oluşumu riskinde artışa neden olabildiğini gösterilmiştir (Bordelon ve ark., 2009).

Ekvator bölgesinden uzaklaştıkça hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diyabet gibi hastalıkların görülme sıklığının arttığını ve bunun D vitamini eksikliği sonucunda geliştiği epidemolojik verilerle gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalığı, miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve diyabeti olan bireylerde D vitamini seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (Sözen, 2011).

Yaşlılarda yapılan diğer bir araştırmada ise PTH düzeyi yüksek olanlarda, düşük olanlara oranla mortalitenin iki kat arttığı görülmüştür. PTH düzeylerinin artışının miyokard kontraktilitesinde ve kan basıncında artışa neden olarak hem damar düz kasının hem de sol ventrikülün hipertrofisi, fibrozis ve apoptozis'ine neden olmaktadır. D vitamini eksikliği veya PTH artışı, hafif veya orta derecede renal yetmezliği olanlarda, miyokardiyumun ve kalp kapakçıklarının kalsifikasyonuna neden olduğu saptanmıştır.

Yapılan bir başka araştırmada ise en az 6 yıl öncesi kalp krizi geçmişi olan 548 hastanın takibi sonucunda; hastaların 378' inde D vitamini seviyesinin düşük olduğu görülmüştür. Düşük D vitamini seviyesinin kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda ölüm riskini artırdığı belirtilmiştir (Liu, 2010). Bir diğer araştırmada ise D vitamini

eksikliği ile arterlerde kolesterol birikmesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Oh ve ark., 2009).

Son zamanda yapılan bir meta-analizde ise günlük > 500 IU D vitamini verilmesi sonucunda bütün nedenlere bağlı mortalitenin, kısmen de kardiyovasküler ölümlerin oranının düştüğü belirlenmiştir. Direkt kalsiyumla ilişkili olmamasına rağmen D vitamini verilmesi kalsiyum verilmesine göre daha etkin olabilmektedir. Özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kalsiyum verilmesinin kardiyovasküler hastalık riskini olumsuz yönde etkilediği ile ilgili veriler bulunmaktadır. Kalsiyum tedavisinin serum kalsiyumunu yükselterek arteriyel kalsifikasyonu arttırdığı düşünülmektedir (Sarnak ve ark., 2003).

2.7.3. D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalığı

D vitamini, böbrekte albüminin atılım oranını azaltarak böbrekler üzerinde koruyucu bir etki göstermektedir. Bu özelliğinin yanı sıra kan basıncını düşürücü etkisiyle de koruyucu rol oynamaktadır (Vaidya ve Forman, 2012). Kronik böbrek rahatsızlığının 3. ve 4. evresinde olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara günde 1650 IU D vitamini takviseysi yapılmış ve hastaların 27 ay boyunca takibi gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda kardiyovasküler mortalitenin D vitamini verilen grupta, kontrol grubundaki hastalara oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir (Lishmanov ve ark., 2011).

2.7.4. D Vitamini ve Diabetes Mellitus (DM)

VDR'ler dentritik hücreler, aktif makrofajlar, aktif T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde bulunurlar. Ayrıca pankreatik beta hücrelerinde de bulunmaktadır (Mathieu ve Adorini, 2002 ve Mathieu ve ark., 2004). Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarla D vitamini'nin glukoz metabolizmasının düzenlenmesindeki etkilerinden dolayı tip 1 ve tip 2 DM gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Tip 1 DM görülen bazı topluluklarda VDR polimorfizmi saptanmıştır. Epidemiyolojik verilere göre yaşamın erken döneminde D vitamini maruziyetinin tip 1 DM gelişimini azalttığını bildirmektedir. Finlandiya'da hayatlarının ilk yılında 2000 IU D vitamini verilen 10,366 Finlandiyalı bebek üzerinde yapılan çalışmaya göre bebeklerde Tip 1 DM oluşma riskinin yaklaşık olarak %80 oranında azalması sonucu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda Tip 1

diyabetli çocuklarda 25OHD₃ düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (Hyppönen ve ark., 2001).

Son yıllarda D vitamini, tip 2 DM gelişimine katkısının olduğu bilinen insülin duyarlılığı, sistemik inflamasyon ve pankreatik β hücre fonksiyon defektleri gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. Ancak ilişki bildiren çalışmaların çoğu gözlemseldir. Yapılan bir meta-analizde düşük D vitamini seviyeleri, süt veya direkt kalsiyum alımı ile tip 2 DM arasında nispeten tutarlı bir ilişki göstermiştir (Kulie ve ark., 2009).

2.7.5. D Vitamini ve MS

MS hastalığı, T lenfosit aracılı bir otoimmün hastalık olup, nöronların etrafındaki myelin kılıfına karşı immun cevaptaki bozulma ile karakterize olan nörodejeneratif bir hastalıktır (Bol ve ark., 2012). D vitamininin makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immunmodülatör hücrelerin diferansiyasyonunu ve büyümesini etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. D vitamininin bu immunmodülatör etkileri tip 1 DM, romatoid artrit (RA), inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve MS gibi otoimmün hastalıkları akla getirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile erken çocukluk döneminde güneşe maruziyet MS gelişimi riskinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (Kulie ve ark., 2009).

MS başlangıcından önce D vitamini alımı hastalığa bağlı nörodejenarasyonu yavaşlatarak hastalığın ileri dönemlerinde de hastalığın seyrini etkilemektedir (Dörr ve ark., 2013). MS teşhisi koyulan hastalara D vitamini verilmesinin hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (Minen ve Karceski, 2011). MS hastalarında D vitamini alımıyla D vitamini eksikliğinin giderilmesi gerektiği ve D vitamini seviyesinin en az 30 ng/mL olması gerektiği belirtilmiştir. MS hastalarında yapılan bir çalışmada 1 yıl süreyle günlük olarak 40.000 IU D vitamini takviyesi verilen hastaların yaklaşık %50'sinde fayda sağladığı belirtilmektedir (Summerday ve ark., 2012).

2.7.6. D Vitamini ve Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)

Yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırmalar sonucunda D vitamini ile kan plazma renin aktivitesi arasında ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği RAS (AII)-Aldosteron sistem upregülasyonuna ve vasküler ve sol ventrikül

düz kas hücrelerinin hipertrofilerine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarla renin sentezini $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün inhibe ettiği ve dolayısıyla kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Sözen,2011).

2.7.7. D Vitamini ve Kanser

Amerikan denizcilerde 1936 yılındaki istatistiklere göre deri kanserlerinin fazla görüldüğü ancak diğer tip kanserlerin az görüldüğü fark edilmiş ve kanser araştırmalarında güneş ışığının, diğer kanserlerin oluşunu inhibe etme olasılığı ilk defa ortaya atılmıştır..

1990'lı yıllarda ise Avrupa'da ve ABD'nin yüksek yerlerinde yaşayan bireylerde meme, prostat ve kolon kanserinden ölüm oranında artış olduğu görülmüştür (Holick, 2004). Bunun üzerine yapılan çalışmalarda birkaç farklı kanser hücresinde VDR bulunduğu tespit edilmiş ve kalsitriol'ün bu kanser hücreleri üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğu bulunmuştur. Nasıl etki ettiğinin tam olarak açıklanamamasının yanı sıra diferansiyasyonun stimülasyonu, hücresel siklusun düzenlenmesi, malign hücrelerin artmış apoptozu, anjiogenezisin inhibisyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması gibi durumları olduğu düşünülmektedir (Mosekilde, 2005). Hayvan modelleri ve insanlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalar D vitamininin kanserin önlenmesinde faydalı olduğunu desteklemektedir (Kulie ve ark., 2009). Postmenopozal kadınlarda günlük 1000 mg kalsiyum ve 1100 IU D3 vitamini verilerek yapılan gözlemlerde 4 yıllık süre içerisinde % 60 oranında kanser gelişimi riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir (Holick ve Chen, 2008).

2.7.8. D Vitamini ve Parkinson Hastalığı

Beyinde bulunan hücrelerin dejenerasyonu ve dopaminerjik nöronların zarar görmesinden kaynaklanan progresif nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığı sonucunda bireylerin hareketleri yavaşlamakta, titreme, denge kayıpları gibi motor semptomlar görülmektedir (Hilker ve ark., 2005). D Vitamininin nöroprotektif bir molekül olması özelliğinden dolayı parkinson hastalığında etkili olduğu düşünülmektedir (Jang ve ark., 2015).

İnvitro koşullarda yapılan bir çalışmada, özellikle beynin substantia nigra bölgesindeki dopamin nöronlarında D vitamini reseptör (VDR)'ünün ekspresyonunun

artması ile adrenal medulla hücreleri üzerinde 1,25(OH)₂D₃ etkisi sonucu dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Furtado ve ark., 2004). 1,25(OH)₂D₃ beyinde dopamin nöronlarının gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen glial kökenli nörotropik faktörü (GDNF) ve nöron büyüme faktörünü (NGF) regüle etmektedir (Kholodilov ve ark., 2004). D vitamini, beyinde dopamin seviyesini GDNF aracılığıyla düzenlemektedir. Dopamin seviyesi düşük olan Parkinson hastalarında ayrıca vitamin D eksikliği de görülmektedir.

PD ile yapılan çalışmalarda D vitamini seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur (Ding ve ark., 2013 ve Evatt ve ark., 2011). Düşük D vitamini seviyelerinin PD'nin patogenezi ve ilerlemesinde bir etkisi olduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu ilişkinin anlamlı olmadığını düşünen araştırmacılar da vardır (Newmark ve Newmark, 2007 ve Petersen ve ark., 2014). HYS'nin 12 ay boyunca D vitamini verilen PD hastalarında stabil kaldığı ve günlük aktivitelerinin daha iyi olduğu görülmüştür (Suzuki ve ark., 2013). Yapılan başka bir çalışmada ise gece kan basıncı (BP) değişikliği olan PD hastalarındaki D vitamini seviyelerinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Arıcı Düz ve Helvacı Yılmaz, 2019).

2.7.9. D Vitamini ve Alzheimer Hastalığı

D vitamini eksikliği azalmış kognitif fonksiyon ve depresyonla ilişkilendirilmektedir. Bu hastalık kognitif fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Amiloid β peptidlerin çökerek senil plaklarını oluşturmasıyla beyinde görülmektedir (Hardy ve Selkoe, 2002). Kulie ve ark. (2009) alzheimer hastalarını demansı olmayan kontroller ile karşılaştırdıklarında, D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu gözlemlenmişlerdir. Bunun olası biyolojik nedeninin hipokampüste bulunan CA1 ve CA2 bölgelerindeki piramidal hücrelerde VDR ekspresyonunun fazla oluşu ve D vitamininin anti-oksidatif etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.

VDR'nin beyinde yaygın olarak bulunması ve 1,25(OH)₂D₃'ün amiloid plakların ortadan kaldırılmasında nöroprotektif etkisinin olmasından dolayı D vitamini eksikliği sonucu Alzheimer hastalığı gelişebilmektedir (Soni ve ark., 2012). Kulie ve ark. (2009)'nın 225 hasta ile yaptıkları çalışmada D vitamini seviyeleri ve hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında uyum bulunmuştur (2009).

İleri yaşlarda plazma 1,25(OH)₂D₃ düzeyi düşük olan bireylerde normal olan kişilere oranla kognitif fonksiyonlarında dört kat fazla bozulma olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle D vitamininin nörosteroid bir hormon olarak Alzheimer hastalığında potansiyel bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (Annweiler ve ark., 2012).

2.7.10. D Vitamini ve ALS

ALS, protein yanlış katlanması sonucu protein agregasyonu olan ve sempatik sinir sisteminde motor nöronların progresif dejenerasyonu ile sonuçlanan, beyin ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize edilen ilerleyici bir nöromusküler bir hastalıktır (Gianforcaro ve ark., 2013). ALS hastalarında D vitamin seviyesinin çok düşük seviyelerde olması bu hastalığın gelişiminde D vitamininin bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. D vitamini tedavisi uygulanan hastalarda hastalığın ilerlemesinin geciktiği belirtilmiştir.

2.8. D Vitamininin Atletik Performans Üzerine Etkisi

Sporcularda D vitamini seviyesindeki artışın kas-iskelet sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. D vitamini düzeyindeki artış aynı zamanda kas gücü, ATP derişimi, protein sentezi, atlama gücü, atlama yüksekliği, atlama hızı, fiziksel performansta ve egzersiz kapasitesinde artışa neden olurken, stres kırığı oluşma oranlarında ise azalma sağlamaktadır. D vitamini eksikliğinde farklı spor branşlarına bağlı kas atrofisi, yavaş kas kasılması, kronik kas-iskelet ağrısı, artmış kas gevşeme süresi gözlenir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, sporculardaki 25 (OH) D seviyesinin 40 ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir (Larson-Mayer ve Willis, 2010; Ogan ve Pritchett, 2013; Pfeifer ve ark., 2002; Rejnmark, 2011 ve Young ve ark., 1981).

Ward ve ark. (2009)'nın D vitamini ile güç ve kuvvet testleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri araştırma ile yüksek serum 25 (OH) D₃ düzeyleri ile hız, kuvvet, sıçrama yüksekliği ve kas gücü arasında doğrudan ilişki olduğunu bulunmuşlardır. Kas gücü ölçümü ile atlama monografisi uygulanan çalışmada D vitamini ile kas gücünün doğru orantılı olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar ile D vitamini ve güç, kuvvet ve hız arasında olumlu bir ilişki olduğu desteklenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma ile D vitamininin sprintte

ve güçte anaerobik performans için kritik öneme sahip olan tip II kas liflerinin boyutunu ve sayısını arttırarak olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Kraemer ve ark., 1996). Tip II kas liflerinin D vitamini eksikliğine duyarlı oldukları ve anaerobik faaliyetlerde ve güç üretiminde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Ayrıca tip II kas lifleri birçok spor branşında bulunan patlayıcı aktiviteler için gereklidir (Pfeifer ve ark., 2002).

Wyon ve ark.'nın (2014) 24 elit balerin ile yapmış oldukları çalışmada dört ay boyunca balerinlerin D vitamini desteği alması sağlanmış ve sonrasında kas fonksiyonları ve tedavi boyunca oluşan spor yaralanmaları kaydedilmiştir. D vitamini takviyesi alan balerinlerde yaralanma oluşumunun önlenmesinde ve kas performansında olumlu etkiler gözlenmiştir.

Koşucularda üzerinde yapılan bir çalışmada ise D vitamini konsantrasyonunun 32 ng/ml'nin altında olduğu sporcularda, enflamatuvar belirteci olan tümör nekroz faktörünün (TNF) önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Yüksek D vitamini konsantrasyonunun enflamasyonu azalttığı gözlenmiştir. Daha çok dayanıklılık sporlarında yoğun egzersiz sonrasında; anti-enflamatuvarlar (IL-4, IL-10) ve proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , INF- γ) yanı sıra düşük D vitamini değerleri de gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmada şaşırtıcı olarak, yine açık havada spor yapan sporculardaki D vitamini seviyelerinin düşük olması da göze çarpmaktadır (Willis ve ark., 2009). Artan enflamasyon sürecinde sporcularda overtraining sendromu ortaya çıkabilmektedir (Cannell ve ark., 2009).

Nöromusküler etki ve kas kasılma mekanizması sporcu performansını etkilemektedir. Yeterli D vitamini düzeyleri düşme, kas gevşemesi, yaralanma riskini ve kas güçsüzlüğünü ve ağrısını azaltmaktadır. D vitamininin sporcularda mevcut performansı korumak ve arttırmak için etkili olduğu düşünülmektedir (Chatterjee ve ark., 2014).

D vitamininin düşük olduğu durumlarda vücudun kalsiyum gereksinimini paratiroid hormon (PTH) kemik rezorpsiyonunu arttırarak karşılar. Bu nedenle düşük D vitamini seviyesi, kemik döngüsünü arttırarak kemik yaralanmalarının riskini artırır. D vitamini eksikliği sonucunda oluşabilen stres kırıkları sporcularda yaygın olarak görülür. Stres kırığına bağlı ağrılar önemli ölçüde atletik performansı etkiler. Hatta kalıcı yaralanmalara

neden olabilir. Kadın donanma askerleri ile yapılan bir çalışmada günde 800 IU D vitamini alan bireylerde, plasebo uygulanan bireylere göre %20 oranda daha düşük stres kırığı belirlenmiştir (Lappe ve ark., 2008).

Toplamda %62'sinde yetersiz D vitamini seviyesi görülen 61 profesyonel sporcu ve 31 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, sekiz hafta boyunca günde 500 IU D vitamini desteği verilmiştir. Sonrasında serumdaki 25(OH)D'nin yükseldiği ve buna bağlı olarak performans düzeylerinin geliştiği gözlemlenmiştir. Bu durum günlük olarak alınan D vitamini desteklerinin haftalık olarak alınanlara oranla daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Bu çalışmada 22.4 ng/ml 25(OH)D düzeyi olan bir sporcunun 25(OH)D düzeyi 55.7 ng/ml'ye artış göstermiştir. Bu sporcu tüm performans testlerini başarıyla tamamlayabilen tek atlet olmuştur (Close ve ark., 2013).

98 sporcu ile yapılan bir çalışmada serum 25(OH) D konsantrasyonları incelenmiş ve sporcuların %73'ünde D vitamini yetersizliği saptanmıştır. D vitamini yetersizliği; basketbolcular ve dansçılarda %94 oranındayken tekvandocularda %67 olarak bulunmuştur. Ayrıca açık hava sporcularında bu oran %48 iken kapalı alan sporcularında %80 olarak bulunmuştur (Constantini ve ark., 2010).

Sporcularda D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar kas fizyolojisi üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin de sporcular için önemli olduğu göz önün bulundurulmalıdır. Yapılan bir araştırmada, aralarında elit basketbol, futbol, voleybol ve hentbol oyuncusunun olduğu 506 sporcuda D vitamini düzeyleri ile yapısal kalp parametreleri karşılaştırılmıştır. 25(OH)D yetmezliği gösteren atletlerde, yeterli 25(OH)D düzeyine sahip atletlere oranla incelenen yapısal parametrelerin daha küçük olduğu belirtilmiştir (Allison ve ark., 2015).

D vitamini eksikliğin en önemli nedeninin güneş ışığına maruz kalma süresinin ve sıklığının az olmasının olduğu bilinmektedir (Grant ve Soles, 2009). Ancak orta doğulu kadınlarda, İsraili dansçı ve atletlerde, genç Hawaii'li sörfçülerde, Avustralyalı elit jimnastikçilerde güneş ışığına maruz kalma süreleri uzun olmasına rağmen D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir. Bu gelişmeler bizlere D vitamini eksikliğin tek nedeninin güneş ışığı maruziyetinin az olması olmadığını, genetik faktörlerin de D vitamini eksikliğinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

2.9. D Vitamini Reseptörlerinin Atletik Performans Üzerine Etkisi

Herhangi bir spor dalında sporcunun faaliyet gösterebilmesi için gerekli olan fizyolojik ve mental performansların tamamına atletik performans adı verilmektedir. Yapılan son çalışmalarla atletik performans üzerinde çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

D vitamini kas ve kemik gelişimindeki etkisinden dolayı sporcuların atletik performanslarında önemli rol oynamaktadır. D vitamininin atletik performans üzerine etkisi 1940-1950 yıllarında yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaya katılan sporcu grubunun yaz aylarında kış aylarındaki performanslarına oranla daha iyi performans sergiledikleri görülmüştür. Ayrıca D vitamini konsantrasyonu yetersiz olduğunda atletik performansın azaldığı, normal veya normal düzeyin üzerinde olduğunda ise atletik performansın arttığı görülmüştür. Balerin ve baletler ile yapılan başka bir çalışmada ise 4 ay süreyle 2000 IU D3 vitamin takviyesi alan balerin ve baletlerin daha az kas zedelenmesi yaşadıkları ve daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir (Dubnov ve ark., 2014).

Vücudumuzda bulunan hemen hemen her hücrede VDR'nin bulunduğu düşünülmektedir (Naylor ve ark., 2011). VDR geni içinde farklı fonksiyonel metabolizmalara neden olan polimorfik bölgeler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri; rs1544410, rs2228570, rs731236, rs7975232 gibi polimorfizmlerdir (Ulucan ve ark., 2013).

VDR'nin sporcu performansı ile ilgili yapılan ilk çalışmalarından biri rs2228570 polimorfizmi içindir. rs2228570 polimorfizmi ekzon 2'de T-C dönüşümü sonucu meydana gelir. Yapılan çalışmalarda rs2228570 polimorfizminin CC genotipinin, kemik-mineral yoğunluğunu etkilediği sarkopeni riskini arttırdığı bildirilmiştir. Orta-üst düzey Erkek futbolcularda yapılan bir çalışmada TT genotip sıklığı sedanter grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) yapılan bir çalışmada ise TC, TT genotipine sahip bireylerin quadriceps kas gücü CC genotipinde olanlara göre yüksek düzeyde bulunmuştur (Hamilton, 2011). Yapılan çalışmada VDR'deki rs1544410 polimorfizminin de kas kuvveti ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir (Jose ve ark., 2006).

2.10. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)

İnsan genomunda 3 milyar baz çifti bulunmaktadır. Bu 3 milyar baz çiftinin %99.9'luk bölümü bütün insanlarda aynıdır. İnsanları birbirlerinden ayıran genetik özellikler geriye kalan %0.1'lik kısmı oluştururlar. Bu %0.1'lik kısımdaki farklılıkların büyük bir çoğunluğunu ise SNP'ler (Single Nucleotide Polymorphism = Tek nükleotid polimorfizmleri) oluşturmaktadır. Bir genetik varyasyonun polimorfizm olarak adlandırılabilmesi için o popülasyondaki frekansının en az %1 olması gerekir.

Tek nükleotid polimorfizmleri bireylerin kimyasallara, özel tedavilere ve hatta hastalıklara nasıl tepki vereceğini belirlemektedir (Ulucan, 2014). Bazı tek nükleotid polimorfizmleri ilgili genin düzenlenmesinde veya fonksiyonunda farklılığa neden olabilirken, bazı polimorfizmler direkt olarak fenotipi etkilemesine rağmen hastalığa neden olmayabilmektedir.

2.10.1. D Vitamini Reseptör Geni (VDR) rs2228570 Polimorfizmi

rs2228570 polimorfizmi, VDR'nin 2. ekzonun 5' ucunda bulunan başlangıç kodonudur. Başlangıç kodonu olan ATG'de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG-ACG dönüşümü gerçekleşir. Bu durum translasyonun ikinci ATG'den başlamasına neden olur. Değişimin olmadığı durumda 427 aminoasit uzunluğunda bir VDR proteini sentezlenirken dönüşüm olduğunda translasyon ikinci ATG'den başlar ve 424 aminoasit uzunluğunda bir VDR proteini sentezlenir (Audi ve ark., 1999).

rs2228570 polimorfizmi VDR proteininin bir izoformunun üretilmesini sağladığından VDR'nin 3' ucunda bulunan polimorfizmlerden daha önemli bir rol oynamaktadır (Arai ve ark., 1997). VDR başlangıç kodon polimorfizmini ilk defa Gross ve ark. (1996)'da postmenapozal Meksikalı Amerikalılarda yaptıkları bir çalışmayla keşfetmişlerdir.

rs2228570 polimorfizminin yaşa bağlı sarkopeni riskiyle, kemik mineral yoğunluğuyla ve endurans antremana bağlı kemik yoğunluk değişimleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hamilton, 2011). Gennari ve ark., (1999)'daki postmenapozal İtalyanlar üzerinde yaptıkları çalışmayla kemik mineral yoğunluğu ile rs2228570 polimorfizminin ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca rs2228570 allelik varyantlarının BMD (Kemik mineral yoğunluğu) üzerine etkisinin yaş, ırk, menopoza ve iskelet bölgesine bağlı olarak

değiştirdiği, bunun yanı sıra kalsiyum alımı gibi çevresel faktörlerden de etkilendiği yapılan çalışmalar sonucunda belirtilmektedir (Gennari ve ark., 2002).

2.10.2. D Vitamini Reseptör Geni (VDR) rs1544410 Polimorfizmi

VDR geninde bulunan rs1544410 polimorfizminin intron 8'de, genin 3'-UTR bölgesine yakın bir lokasyonda yer aldığı bilinmektedir (Ulucan ve ark., 2013). Bu polimorfizm A-G dönüşümü sonucu oluşmaktadır. rs1544410 polimorfizminde A allelinin düşük mRNA miktarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Qin ve ark., 2013). G aleli taşıyıcılarında VDR geni daha kısa bir formda olduğundan dolayı G allelinin transkripsiyonel aktiviteyi uyardığı düşünülmektedir (Uitterlinden ve ark., 2002). rs1544410 polimorfizmi mRNA stabilitesini sağlayarak gen ekspresyonunu düzenlemektedir (Denzer ve ark., 2011).

VDR geninin 3'UTR bölgesinde bulunan rs7975232, rs731236 ve rs1544410 polimorfizmlerine ait alleller birbirlerine çok yakın olduklarından dolayı aralarında kuvvetli bir bağlantı dengesizliği (Linkage Disequilibrium (LD)) yer alırken, rs2228570 polimorfizmi ile diğer polimorfizmler arasında bağlantı dengesizliği yer almamaktadır (Zmuda ve ark., 2000).

2.11. Dansçılar

Dansçılar erken yaşlardan itibaren müzik, sanat, tiyatro ve spor gibi birçok alanda yeteneklerini geliştirmek için çalışmalar yapmaktadırlar. Bir dansçı sanatçı kimliğinin yanında bir sporcunun sahip olması gereken kondisyonel ve fiziksel özellikleri de taşımalıdır. Bir dansçı, dansa ön planda bulunan ritim, koordinasyon, denge, esneklik gibi özelliklerin yanı sıra hız, çabukluk, kuvvet ve dayanıklılık gibi biyomotorsal özelliklerde de bir sporcu kadar iyi olmalıdır.

Dansı profesyonel olarak yapmak isteyen dansçının kendisini geliştirebilmesinde birçok önemli faktör söz konusudur. Bu faktörleri kabaca kalıtsal ve fiziksel özellikler olarak gruplandırabiliriz. Dansçının profesyonel bir düzeye ulaşabilmesi için uzun yıllar boyunca fiziksel kapasitesini ve vücudunu sınırlarının sonuna kadar zorlaması gerekmektedir. Bu yoğun çalışma düzenlerini sürdürebilmek için dansçıların kondisyonel ve fiziksel özelliklerinin belirli bir düzeyin üzerinde olması gerekir (Koutedakis ve Jamurtas,2004; Milan, 1994 ve Nalçakan, 2003).

Kalıtım, fiziksel yapı, fiziksel ve psikolojik sağlık, yetenek, dans geçmişi gibi birçok faktör dansçının sahnedeki başarısını etkilemektedir. Bu faktörlerden değiştirilemez olan kalıtsal yapı dışındaki faktörlerin profesyonel bir sporcuya eşdeğer derecede geliştirilmesi gerekir. Dans türüne göre düzeyinin değişmesiyle birlikte her dansçının uygun esnekliğe ve eklem hareketliliğine, kardiyovasküler ve kassal dayanıklılığa ve yeterli derecede kuvvete sahip olması gerekir. Bu dansçının başarısını arttırırken aynı zamanda sık karşılaşılan dansa özgü yaralanmalarda da önemli ölçüde koruyucu rol oynar. Dans için gerekli olan dayanıklılık, hız, kuvvet gibi temel özellikler birçok elit düzeydeki sporcu grubuna oranla çok daha düşük düzeydedir. Dans çalışmalarının büyük bir kısmını teknik ve artistik çalışmalar oluşturmaktadır (Stone ve ark., 2001).

Dans meslek olarak tercih edildiği zaman birçok sakatlık riskini de beraberinde getirmektedir. Bu sakatlıklar birçok spor branşındaki sakatlıklarla büyük benzerlik göstermektedir.

Dansçı dansın gerektirdiği fiziksel özellikleri sağlayabilmek için uzun saatler boyunca çalışmaktadır. Uzun saatler süren çalışmalara yetecek enerjiyi toplayabilmek için aynı zamanda da bu yoğun çalışmalara rağmen kilosunu sabit tutabilmek için yemek düzeni çok önemlidir. Eğer dansçı yemek düzenine dikkat etmezse yeme bozukluğu hastalıkları ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar kadınlarda ilerleyen dönemlerde adet düzensizliğine de neden olabilir. Kadın üçlemesi olarak bilinen adet düzensizliği, kemik mineral yoğunluğu azalması ve yeme bozukluğu risk grubunda kadın jimnastikçiler ve dansçılar bası çeker (Koutedakis ve Jamurtas,2004 ve Hardeker ve ark., 1986).

Uzun saatler süren çalışmalar kas iskelet sisteminde birçok sorunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu sorunların bir kısmı dansa özel yaralanmalar olup her dans disiplinde farklılıklar göstermektedir. Bu yaralanmalar daha çok aşırı kullanma “overuse” yaralanmaları tipindedir. Overuse yaralanmaları hareketlerin uzun süreler boyunca sürekli tekrarlanması sonucunda oluşur. Uzun süreli çalışmalar ile birlikte kaslarda oluşan yorgunluk nedeniyle uygulanan tekniğin bozulması sonucunda yaralanma riskinde artış oluşur. Kas, tendon, kemik, eklem bağları gibi hareket sistemine ait yapılara binen aşırı yük yaralanmalara zemin hazırlar (Hardeker ve ark., 1986; Bronner ve ark., 2003; Hardeker ve Moorman, 1986 ve Mark ve Miller, 2008).

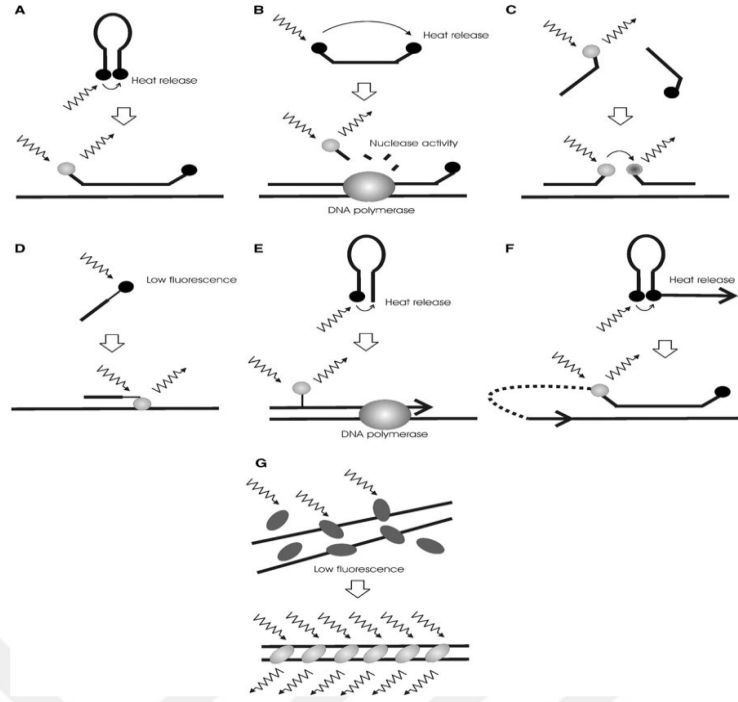
Dansçılarda genetik parametreleri ilişkilendirmeye çalışan bazı çalışmalara rağmen fiziksel özellikleri ve profesyonel dansçıları etkileyen genetik polimorfizmleri içeren çalışmalar çok sınırlıdır (Kim ve ark., 2014 ve Marucci ve ark., 2014).

2.12. Real -Time Genotipleme

Thermus aquaticus bakterisinden saflaştırılmış olan ısıya dayanıklı Taq polimeraz enziminin kullanımı ile birlikte polimeraz zincir reaksiyonları için (PZR) otomatize termal siklüs cihazları geliştirilmeye başlanmıştır. Daha sonrasında floresan ışımaya tekniklerinin de keşfedilmesiyle birlikte kantitatif gerçek zamanlı PZR teknolojisi gelişmiştir.

Gerçek zamanlı PZR yöntemi sayesinde nükleik asit çoğaltılırken eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesi ile kısa sürede kantitatif sonuç alınabilmektedir. Bu metod sayesinde DNA'nın çoğaltılmasını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemek mümkündür. Gen anlatımının analizini değiştiren bu metod, geleneksel PZR yöntemi ve gen analizinin birleştirilmiş halidir. Bu yöntemle biyolojik örneklerden elde edilen DNA'nın kopya sayısını belirleme, tek nokta mutasyonlarını, DNA hasarını ve mRNA'nın düzeyini belirleme gibi işlemlerin yanı sıra SNP analizi, kromozom bozukluklarının tespiti, metilasyon tespiti gibi çalışmalarda yapılabilmektedir (Kubista ve ark., 2006).

Gerçek zamanlı PZR'da DNA üzerinde çoğaltılmak istenilen özel bölgeyi, bu bölgenin çoğalmasını görünür hale getirebilen ve monitorize edebilen floresan işaretli prob ve boyalar kullanılır. Bu tekniklerin başında şekil 7'de de gösterilen molecular beacon(A), TaqMan prob (B), hibridizasyon prob (C), Light-up prob (D), basit prob (E), Scorpion primer (F) ve dizi spesifik olmayan boyalar (SYBR Yeşil / BOXTO) (G) bulunmaktadır.



Şekil 7: Gerçek zamanlı PZR'da kullanılan raportörlerin mekanizmaları (Kubista ve ark., 2006).

Gerçek zamanlı PZR kısa zamanda nicel ve nitel sonuçlar alınabilmesi, non spesifik bağlanmalar olmaması, sonuç için PZR sonra ek bir işlem gerektirmemesi ve kontaminasyon riskinin çok olması açısından avantaj sağlasada esasında maliyetli bir sistemdir. Her çalışma için ayrı bir maliyet gerektirir ve sadece bilinen mutasyonları tanımlayabilir.

2.12.1. TagMan® probe yöntemi

TagMan probe yönteminde çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob bulunmaktadır. Floresan işaretli probun 5' ucunda flüoresan raportör boyası (FAM, VIC veya TET) ve 3' ucunda quencher (söndürücü = TAMRA) yer almaktadır. 3' uçtaki baskılayıcı TAMRA boyası 5' uçtaki FAM boyasının sinyal oluşturmasını engellemektedir. "Taq Man" probular çoğaltılma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerinde primer bağlanma bölgeleri arasına bağlanarak, yeni zincir oluşmaya başlar. Taq DNA polimeraz enzimi 5'→3' nükleaz aktivitesi probun bağlı olduğu bölgeye geldiğinde FAM'ı probdan ayırır ve serbest hale geçen FAM sinyali oluşturur. DNA zincir sentezi uzamaya devam eder. Her bir döngüde ürün çoğalımı arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Aletler

Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge (A.B.D.)

Vorteks, Stuart (İngiltere)

Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart Pure 3 (A.B.D.)

Su Banyosu, Block Heater, Stuart-03SBH130SBH130 (İngiltere)

pH Metre, İnoLab WTW (Almanya)

Hassas Terazı, Radwag AS 220/C/2 (Polonya)

Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research plus, Thermo Scientific (A.B.D.)

Biyogüvenlik Kabini-01, Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)

Buzdolabı, SEG (Türkiye)

Çeker ocak / Thermo Scientific

Derin Dondurucu -20C UĞUR(Türkiye)

Real Time PCR (Gerçek Zamanlı PZR)/ Quant studio 3 / Thermo Fisher

Spektrofotometre-Elisa Okuyucu/Thermo Multiskan 200-1000nm

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Etanol, Merck (Fransa)

TaqMan SNP Genotyping Assays, (USA)

TaqMan Universal Master Mix, (USA)

3.1.2.1. Kullanılan ticari kitler

DNA İzolasyon Kiti: PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA)

3.1.3. Kullanılan genotiplerin dizi sekansı

Gerçek Zamanlı PZR genotipleme kitlerinin dizi sekansı aşağıda Tablo 1 ve Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Gerçek Zamanlı PZR metodunda VDR rs2228570 polimorfizmini genotiplemek için kullanılan primer.

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GGAAGTGCTGGCCGCCATTGCCTCC[A/G]TCCCTGTAAGAACAGCAAGCAGGCC

Tablo 2: Gerçek Zamanlı PZR metodunda VDR rs154410 polimorfizmini genotiplemek için kullanılan primer.

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GGAAGTGCTGGCCGCCATTGCCTCC[C/T]TCCCTGTAAGAACAGCAAGCAGGCC

3.1.4. Kullanılan bilgisayar programları

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında Microsoft Office (Word), Quantstudio 3 Software programları kullanıldı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Örneklem grubunun oluşturulması

Çalışmaya herhangi bir genetik hastalığı olmayan, 18 yaş üzeri, katılımları için onayları alınmış 29 gönüllü dansçı katılmıştır. Katılımcılara sahip oldukları haklar açıklanmış ve kayıtlarının gizli tutulacağı güvencesi verilmiştir. Çalışmaya katılan katılımcılar katılım davetini, zorlama ve baskı olmaksızın kabul etmişlerdir.

3.2.2. Swab'dan DNA izolasyonu

Swab'dan DNA izolasyonu PureLink Genomik DNA Mini Kit'i protokolü önerisine göre gerçekleştirildi.

3.2.2.1. Ön işlemler

1. Isıtıcı blok 56 °C'ye ısıtıldı.
2. Pens ve kesici aletler steril hale getirildi.
3. 1x Phosphate Buffered Saline (PBS) ve etanol, 200 µl Binding Buffer (BL) ile çözüldürüldü.

3.2.2.2. İzolasyon protokolü

1. Swab'ın pamuklu uç kısmı kesilerek eppendorf tüpe alındı.
2. 400 µl 1xPBS eklenerek vortexlendi.
3. 20 µl Protein Kinaz (PK) ve 400 µl BL kimyasalları eklendi.
4. 56°C'de 10 dk inkübe edildi.
5. 400 µl etanol eklenip 1 dk santrifüj edildi.
6. Karışımdan 700 µl alınıp filtrelili tüpe aktarıldı daha sonra, 6000xg'da 1 dk santrifüj yapıldı.
7. Filtre yeni tüpe alınıp üzerine 600 µl Wash Buffer-1 (BW) eklendi ve kısaca çevrildi.
8. Filtre tekrardan yeni bir tüpe alınıp üzerine 700 µl Wash Buffer-2 (TW) eklendi ve santrifüjde 1 dk çevirildi.
9. Son olarak filtre tekrardan yeni bir tüpe alındı ve üzerine 200 µl Elution Buffer (AE) ilave edip çevirdikten sonra filtre kısmı atıldı. Altta kalan kışında DNA elde edilmiş oldu.

3.2.3. Gerçek Zamanlı PZR ve Genotipleme

Genotipleme işlemleri Üsküdar Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. VDR rs2228570 ve rs1544410 polimorfizm bölgelerinin Gerçek Zamanlı PZR metodu ile genotipleme işlemi için gerekli 10 µl'lik hacimde reaksiyon bileşimi Tablo 3 'da özetlenmiştir.

Tablo 3: Gerçek Zamanlı PZR reaksiyon bileşimi

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	3,75
Real time Mastermix	5
Assay	0,25
DNA	1
Toplam	10

VDR rs2228570 ve rs1544410'in genotipleri izole edilen DNA materyalinden, genotipleme kiti Taqman Genotyping Assays ve Gerçek Zamanlı PZR cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Totalde 10µL olacak şekilde 5 µL reel time master mix, 3,75µL steril

H₂O, 0,25µL assay ve 1µL (10 ng) DNA kullanılarak genotipleme işlemleri tamamlanmış, FAM ve VIC ışınmaları incelenerek bulunmuştur (Tablo 3). Bu kimyasal çözeltiler 0,1 ml'lik plate içine hazırlandı ve plate reel-time cihazına konularak aşağıda belirtilen program uygulandı.

VDR bölgesi için Gerçek Zamanlı PZR döngü programı olarak:

95 °C'de 10 dakika	} 40 döngü
92 °C'de 15 saniye	
60 °C'de 1 dakika	

Reel-Time PCR System (Applied Biosystems) cihazında analiz yapılırken G nükleotidi mavi, A nükleotidi kırmızı, T nükleotidi ise kırmızı ışığa vermektedir. Gerçek Zamanlı PZR reaksiyonu sonrası elde edilen rs2228570, rs1544410 bölgeleri için PZR ürünlerinin FAM ve VIC ışınmaları incelenmiştir.

3.2.4. Bilgilendirilmiş Olur Formu

Araştırmaya yönelik çalışmamızda, yapılacak deneyler hakkında bilgi veren, araştırma ile ilgili katılımcılara sahip oldukları hakları ve yükledikleri sorumlulukları bildiren “ Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” kullanıldı. Formlar çalışmaya davet edilen dansçılara okutulduktan sonra yazılı onayları alındı.

3.2.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendikten sonra “B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/ 2018/872” sayılı yazı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Dansçılardan alınan swablardan DNA izole edilerek *VDR* gen bölgesinde bulunan rs2228570 ve rs1544410 tek nükleotid polimorfizmleri Gerçek Zamanlı PZR yöntemiyle belirlenmiştir.

VDR rs2228570 polimorfizmi için CC, CT, TT genotip ve yüzde dağılımları sırası ile 14 (%48), 13 (%45) ve 2 (%7) şeklinde analiz edilmiştir. Allelik dağılımlara bakıldığında C alleli 41 (%71), T alleli ise 17 (%29) olarak bulunmuştur.

VDR rs1544410 polimorfizmi için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan dansçıların AA, AG, GG genotip ve yüzdeleri sırası ile 5 (%17), 14 (%48) ve 10 (%35) olarak bulunmuştur. Allelik dağılımları ise A alleli 24 (%41), G alleli ise 34 (%59) olarak bulunmuştur.

Tablo 4: *VDR* rs2228570 polimorfizminin dansçılardaki dağılımı.

Dansçılar	rs2228570 genotip			Allel Sıklığı	
	CC	CT	TT	C	T
Kişi Sayısı	14	13	2	41	17
Yüzde	%48	%45	%7	%71	%29

Tablo 5: *VDR* rs1544410 polimorfizminin dansçılardaki dağılımı.

Dansçılar	rs1544410 genotip			Allel Sıklığı	
	AA	AG	GG	A	G
Kişi Sayısı	5	14	10	24	34
Yüzde	%17	%48	%35	%41	%59

Tablo 6: *VDR* rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin dansçılardaki kombinasyon dağılımı.

rs2228570 \ rs1544410	AA	AG	GG
	CC	3	6
CT	2	6	5
TT	-	2	-

Çalışma grubumuzda *VDR* rs2228570 ve rs1544410 polimorfizm kombinasyonları dansçılarda değerlendirildiğinde 6 şar sporcuda görülen CC+AG ve CT+AG kombinasyonları en fazla görülen kombinasyonlar olmuştur. Bu kombinasyonların yanı sıra 5'er dansçıda ise CC+GG ve CT+GG kombinasyonları görülmüştür. CC+AA kombinasyonu 3 dansçıda görülürken CT+AA ve TT+AG kombinasyonları 2 şer dansçıda gözlenmiştir. Bunların yanı sıra TT+AA ve TT+GG kombinasyonları hiçbir dansçıda gözlenmemiştir (Tablo 6).

Tablo 7: Çalışmamıza katılan sporcuların genotip dağılımı.

Dansçı	<i>FokI</i> rs2228570	<i>BsmI</i> rs1544410
D1	CC	AG
D2	CT	AG
D3	CC	AA
D4	CC	AG
D5	TT	AG
D6	CT	GG
D7	CT	AA
D8	CC	GG
D9	CC	GG
D10	CT	AG
D11	CC	AG
D12	CC	GG
D13	CT	GG
D14	CT	GG
D15	CT	AG
D16	CC	GG
D17	CT	AA
D18	CC	AG
D19	CT	AG
D20	CT	GG
D21	CC	AG
D22	CT	AG
D23	CC	AA
D24	CT	GG
D25	CC	AA
D26	CC	GG
D27	TT	AG
D28	CT	AG
D29	CC	AG

5. TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda rs2228570 polimorfizmi incelendiğinde CC genotipi ve C allelinin, rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde ise AG genotipi ve G allelinin diğer genotip ve allelere oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla rs2228570 polimorfizminde CC genotipinin, C allelinin ve rs1544410 polimorfizminde ise AG genotipi ve G allelinin atletik performans üzerine, daha çok da kas performansı üzerine etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

54 İtalyan sporcu üzerinde Massidda ve ark. (2014) rs2228570 polimorfizmini incelemiş CC genotipini %46.3, CT (%38.8) ve TT (%14.8) olarak belirlemişlerdir.

Diogenes ve ark. (2010), 46 yetişkin Brezilyalı futbolcu üzerinde rs2228570 polimorfizmini incelemiş, CC, CT ve TT genotip yüzdelerini sırasıyla %41.3, %47.8, %10.9 olarak bulmuşlardır.

Micheli ve ark. (2011), genç İtalyan erkek futbolcularda yaptıkları bir çalışmada ise CC genotipini %52, CT genotipini %34 ve TT genotipini %14 olarak bulmuşlar ve elde ettikleri genotip sonuçlarının futbola yatkınlıkta önemli bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir.

Chatzipapas ve ark. (2009), tarafından 64 askeri personel üzerinde yapılan bir çalışmada ise stres kırığı olan hastaların rs2228570 polimorfizmine sahip olma ihtimalinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Gavin ve ark. (2010), 62 kafkas kadın sporcuda yaptıkları çalışmada rs1544410 polimorfizmi ve kas kuvveti arasındaki ilişkiyi incelemiş ancak herhangi bir bağlantı bulunamamışlardır.

Roth ve ark. (2004), yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada izometrik kas kuvveti ve *VDR* genotipi arasında herhangi bir bağlantıya rastlanılmamıştır.

70 yaş üzeri 501 sağlıklı kadınlarda rs1544410 polimorfizminin, *VDR* ile olan ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise G alleli bulduran bireylerin buldurmeyen bireylere göre daha kuvvetli oldukları belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada rs1544410 polimorfizminin varlığı kuadriseps ve kavrama gücünde azalma ile ilişkilendirmiştir. (Geusens ve ark., 1997).

170 İsveçli kadın üzerinde yapılan çalışmada rs1544410 polimorfizminin kas kuvveti üzerine etkisi değerlendirilmiş. AA genotipli kadınların diğer genotiplere göre hamstring kaslarının kuvveti bakımından daha güçlü olduğu, kuadriseps kas kuvvetleri arasında ise herhangi bir bağlantının bulunmadığını bildirmişlerdir (Grundberg ve ark., 2004).

McClung ve ark. (2010) ve Chatzipapas ve ark. (2009), yapmış oldukları çalışmalarda ağır egzersiz yapan sporcularda rs1544410 ve rs2228570 polimorfizmlerinin stres kırık riskini arttırdığı ve sağlıklı antrenman programlarının oluşturulabilmesi için bu genetik varyasyonların analiz edilmesi gerektiğini bildirilmişlerdir.

385 İsrail’li askerler üzerinde yapılan çalışmada içlerinde *VDR* geninin de bulunduğu 17 gen bölgesi analiz edilmiş, stres kırık oluşumunda *VDR* geninin önemi bu çalışma kohortunda belirlenmiştir (Yanovich ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada rs7975232 ve rs1544410 polimorfizmlerinin kas dayanıklılığı üzerinde etkisinin olduğu belirtilirken aynı etkinin rs731236 polimorfizmi ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (Wang ve ark.,2006)

Sonuç olarak incelenen gen polimorfizmlerin atletik performans ile olan ilişkisinin netleştirilebilmesi için daha yüksek verili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak yapılan çalışmalar ışığında *VDR* polimorfizmlerinden rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin atletik performans üzerine olumlu etkileri olduğu söylenebilirken. Elde edilen veriler sonucunda iki polimorfizm arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Öneriler:

- *VDR* rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerinin atletik performan üzerine etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda dansçıyla
- Daha yüksek verili çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.
- Yapılan çalışmalar farklı branşlardan sporcularla yapılacak çalışmalar ile desteklenmelidir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu D vitamini ve aktif formdaki metabolitlerinin konsantrasyonlarının gerek serumda gerekse hücresel olarak miktar ölçümleri yapılamamış olmasıdır.

İstatistiksel analiz yapmamamızın sebebi atletik performans-genetik çalışmalarında kontrol grubu tanımının net olarak yapılamamasıdır. Eğer elimizde aynı antrenman programlarını uygulamış ancak başarılı olamamış bir grup olsaydı bu bizim kontrol grubumuz olacaktı. Ancak böyle bir gruba ulaşılamadı.

7.KAYNAKLAR

ACARKAN T. D vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*. 2015; 9: 5-8.

ALLISON RJ, CLOSE GL, FAROOQ A, RİDİNG NR, SALAH O, HAMILTON B, WILSON MG. Severely vitamin D-deficient athletes present smaller hearts than sufficient athletes. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(4):535-542.

ANNWEILER C, HERRMANN FR, FANTINO B, BRUGG B, BEAUCHET O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*. 2012; 25: 121-127.

ARAI H, MIYAMOTO K, TAKETANI Y, YAMAMOTO H, IEMORI Y, MORITA K, TONAI T, NISHISHO T, MORI S, TAKEDA E. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(6): 915-921.

ARICI DÜZ O, HELVACI YILMAZ N.Nocturnal blood pressure changes in Parkinson's disease: correlation with autonomic dysfunction and vitamin D levels. *Acta Neurologica Belgica*. 2019; 1-6.

ATAŞ A, ÇAKMAK A, SORAN M. D Vitamin metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4: 1-7.

AUDİ L, RAMÍREZ MG, CARRASCOSA A. Genetic determinants of bone mass. *Horm Res*. 1999; 51: 105-123.

BİNGÖL G. Vitaminler ve Enzimler, Ankara Üni. Ecz. Fak. Yayınları Ders Kitabı Serisi No:46. 1977.

BİSCHOFF- FERRARİ HA, DIETRİCH T, ORAV EJ, HU FB, ZHANG Y, KARLSON EW, DAWSON-HUGHES B. Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged \geq 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 752-8. 27.

BOL Y, SMOLDERS J, DUİTS A, LANGE IM, ROMBERG-CAMPS M, HUPPERTS R. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126: 384-389.

BORDELON P, GHETU MV, LANGAN R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*. 2009; 80: 841-6.

BROE KE, CHEN TC, WEINBERG J, BİSCHOFF-FERRARİ HA, HOLİCK MF, KİEL DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 234-239.

BRONNER S, OJOFEİTİMİ S, SPRİGGS J. Occupational Musculoskeletal disorders in Dancers. *Physical Therapy Reviews*. 2003;8 57-68.

- BROWN AJ. Therapeutically active vitamin D analogs *Nephrol Exchange*. 1999; 8: 14-19.
- CANNELL JJ, HOLLIS BW, SORENSON MB, TAFT TN, ANDERSON JJB. Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sport Exerc*. 2009; 41: 1102-10.
- CHATTERJEE S, MONDAL S, BORMAN AS, KONAR A. Vitamin D, optimal health and athletic performance. *Int J Nutr Food Sci*. 2014; 3: 526-33.
- CHATZÍPAPAS C, BOÍKOS S, DROSOS GI, KAZAKOS K, TRÍPSIANÍS G, SERBÍS BİR, STERGÍOPOULOS S, TÍLKERÍDÍS CI, VERETTAS DA, STRATAKÍS CA. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and stress fractures. *Horm Metab Res* 2009; 41 (8): 635-40.
- CLOSE GL, RUSSELL J, COBLEY JN, OWENS DJ, WÍLSON G, GREGSON W, FRASER WD, MORTON JP. Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function. *J Sports Sci*. 2013; 31: 344-53.
- CONSTANTÍNÍ NW, ARIELÍ R, CHODÍCK G, DUBNOV-RAZ G. High prevalence of vitamin D insufficiency in athletes and dancers. *Clin J Sport Med*. 2010; 20: 368-71.
- DAWSON-HUGHES B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 537-40.
- DAYANGAÇ D, ÖZAYDIN E, ÖZBAŞ GERÇEKER F, ÇOŞKUN T, ERDEM YURTER H. Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2002; 27: 11-16.
- DE LUCA HE, ZIEROLD C. Mechanism and function of vitamin D. *Nutr Rev*. 1998; 56: 4-10.
- DE LUCA HF, CANTORNA MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15: 2579-2585.
- DE LUCA HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-1696.
- DENZER N, VOGT T, REİCHRATH J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermato-Endocrinology*. 2011; 3(3): 205-210.
- DİNG H, DHİMA K, LOCKHART KC, LOCASCİO JJ, HOESİNG AN, DUONG K, TRİSİNİ-LİPSANOPOULOS A, HAYES MT, SOHUR US, WÍLLS AM, MOLLENHAUER B, FLAHERTY AW, HUNG AY, MEJÍA N, KHURANA V, GOMPERTS SN, SELKOE DJ, SCHWARZSCHİLD MA, SCHLOSSMACHER MG, HYMAN BT, SUDARSKY LR, GROWDON JH, SCHERZER CR. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology*. 2013; 81: 1531–1537.

DIOGENES ME, BEZERRA FF, CABELLO PH, MENDONÇA LM, OLIVEIRA JUNIOR AV, DONANGELO CM. Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms influence bone mass in adolescent football (soccer) players. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 108(1):31-38.

DÖRR J, DÖRİNG A, PAUL F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualized vitamin D supply?. *EPMA J.* 2013; 29: 4 4.

DUBNOV-RAZ G, LİVNE N, RAZ R, ROGEL D, COHEN AH, CONSTANTİNİ NW. Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers. *Pediatr Exerc Sci.* 2014; 26(1): 6470.

EVATT ML, DELONG MR, KUMARİ M, AUİNGER P, MCDERMOTT MP, TANGPRİCHA V. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2011; 68: 314–319.

FİDAN F, ALKAN BM, TOSUN A. Çağın pandemisi: D vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2014; 20: 71-74.

FURTADO S, PAYAMİ H, LOCKHART PJ, HANSON M, NUTT JG, SİNGLETON AA, SİNGLETON A, BOWER J, UTTİ RJ, BİRD TD, DE LA FUENTE-FERNANDEZ R, TSUBOİ Y, KLİMEK ML, SUCHOWERSKY O, HARDY J, CALNE DB, WSZOLEK ZK, FARRER M, GWİNN-HARDY K, STOESSL AJ. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord.* 2004; 19(6): 622-9.

FU FH, STONE DA. *Dance in Sports Injuries Mechanisms Prevention Treatment 2 Edition*, Lippincott 2001.

GAVİN JP, WİLLİAMS AG. No Association of α -actinin -3 (ACTN3) and vitamin D receptor (VDR) Genotypes with Skeletal Muscle Phenotypes in Young Women. *Institute for Performance Research.* 2010;7(1): 5-11.

GENNARİ L, BECHERİNİ L, MANSANİ R, MASİ L, FALCHETTİ A, MORELLİ A, COLLİ E, GONNELLİ S, CEPOLLARO C, BRANDİ ML. FokI polymorphism at translation initiation site of the vitamin D receptor gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(8): 1379-86.

GENNARİ L, BECHERİNİ L, FALCHETTİ A, MASİ L, MASSART F, BRANDİ ML. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and molecular Biology.* 2002; 81(1): 1-24.

GEUSENS P, VANDEVYVER C, VANHOOF J, CASSİMAN JJ, BOONEN S, RAUS J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *Journal of Bone Mineral Research.* 1997;12: 2082-2088.

GIANFORCARO A, SOLOMON JA, HAMADEH MJ. Vitamin D(3) at 50x AI Attenuates the Decline in Paw Grip Endurance, but Not Disease Outcomes, in the G93A Mouse Model of ALS, and Is Toxic in Females. *PLoS One*. 2013; 8: 302-343.

GOLDBLATT H, SOAMES KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J*. 1923; 17: 294- 297.

GRANT WB, SOLES CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(4): 223-228.

GROSS C, ECCLESHALL TR, MALLOY PJ, VILLA ML, MARCUS R, FELDMAN D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(12): 1850-1855.

GRUNDBERG E., BRANDSTROM H., RIBOM EL., LJUNGGREN Ö., MALLMİN H, KINDMARK A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 150: 323-328.

GÜNGÖR K. Vitamin ve Minerallerin Diş Hekimliğindeki Önemi. *GÜ. Diş hekimliği Dergisi*. 2003; 20(1):51-56.

HAMILTON B. Vitamin D and Athletic Performance: The Potential Role of Muscle. *Asian J Sports Med*. 2011; 2(4): 211-219.

HARDEKER WT JR, ERICKSON L, MYERS M. The pathogenesis of dance injury. In: *The Dancer as Athlete, 1984 Olympic Scientific Congress Proceedings* Broekhoff J, Ellis MJ, Tripps DG, (Ed) Vol 8, Champaign, IL, Human Kinetics 1986;11-30.

HARDEKER WT JR, MOORMAN CT. Foot and ankle injuries in dance and athletics: Similarities and differences. In: *The Dancer as Athlete, 1984 Olympic Scientific Congress Proceedings*, Broekhoff J, Ellis MJ, Tripps DG, (Ed). Vol 8, Champaign, IL, Human Kinetics 1986 p.31-41.

HARDY J, SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297: 353-356.

HILKER R, SCHWEITZER K, COBURGER S, GHAEMİ M, WEİSENBACH S, JACOBS AH, RUDOLF J, HERHOLZ K, HEİSS WD. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Arch Neurol*. 2005; 62: 378-382.

HOCHBERG Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights*. 2004; 12: 19-23.

HOLICK MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet*. 2001; 357: 4-6.

- HOLÍCK MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 362-71.
- HOLÍCK MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2062-272.
- HOLÍCK MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
- HOLÍCK MF, CHEN TCC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1080-1086.
- HOUSTON DK, CESARÌ M, FERRUCCI L, CHERUBINI A, MAGGIO D, BARTALI B, JOHNSON MA, SCHWARTZ GG, KRÍTCHEVSKY SB. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 440-6.
- HYPPÖNEN E, LAARA E, REUNANEN A, JARVELIN MR, VIRTANEN SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet.* 2001; 58: 1500-1503.
- JANG W, PARK HH, LEE KY, LEE YJ, KIM HT, KOH SH. 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates L-DOPA-induced neurotoxicity in neural stem cells. *Mol Neurobiol.* 2015; 51: 558–570.
- KHOLODÍLOV N, YARYGÍNA O, OO TF, ZHANG H, SULZER D, DAUER W, BURKE RE. Regulation of the development of mesencephalic dopaminergic systems by the selective expression of glial cell linederived neurotrophic factor in their targets. *J Neuroscience.* 2004; 24: 3136-3148.
- KIM JH, JUNG ES, KIM C-H, YOUN H, KIM HR. Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry.* 2014;18(2):205-14.
- KULÍE T, GROFF A, REDMER J, HOUNSHELL J, SCHRAGER S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22: 698-706.
- KOUTEDAKIS Y, JAMURTAS A. A Dancer as a Performing Athlete: Physiological considerations. *Sports Med.* 2004; 651-661.
- KRAEMER WJ, FLECK SJ, EVANS WJ. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. *Exerc Sport Sci Rev.* 1996; 24: 363-97.
- LAPPE J, CULLEN D, HAYNATZKI G, RECKER R, AHLF R, THOMPSON K. Calcium and vitamin D supplementation decreased incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 741-9.
- LARSON-MEYER DE, WILLIS KS. Vitamin D and athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2010; 9: 220-6.

LISHMANOV A, DORAIRAJAN S, PAK Y, CHAUDHARY K, CHOCKALINGAM A. Treatment of 25-OH Vitamin D Deficiency in Older Men With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4 Is Associated With Reduction in Cardiovascular Events. *Am J Ther.* 2011.

LIU PT, STENGER S, LI H, WENZEL L, TAN BH, KRUTZIK SR, OCHOA MT, SCHAUBER J, WU K, MEINKEN C, KAMEN DL, WAGNER M, BALS R, STEINMEYER A, ZUGEL U, GALLO RL, EISENBERG D, HEWISON M, HOLLIS BW, ADAMS JS, BLOOM BR, MODLIN RL. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science.* 2006; 311: 1770-1773.

LIU PT. European Society of Cardiology Congress, Stockholm. *Kardiol Pol.* 2010; 68(10): 1204-5.

MARK D, MILLER MD. Foot and ankle injuries in dancers Clinics in sports medicine supplement. *Clin Sports Med.* 2008; 27: 2.

MASSÌDDA M, SCORCU M, CALÒ CM. New genetic model for predicting phenotype traits in sports. *Internal Journal of Sports Physiology Performance.* 2014; 9(3):554- 560.

MATHIEU C, VAN ETEN E, DECALLONNE B, GIULIETTI A, GYSEMANS C, BOUILLON R, OVERBERGH L. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90: 449-52.

MATHIEU C, ADORINI L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002; 8: 174-9.

MCCLUNG JP, KARL JP. Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphism. *Nutr Rev.* 2010, 68(6): 365-369.

MICHELÌ ML, GULISANO M, MORUCCI G, PUNZI T, RUGGIERO M, CEROTI M, MARELLA M, CASTELLINI E, PACINI S. Angiotensin-converting enzyme vitamin D receptor gene polymorphisms and bioelectrical impedance analysis in predicting athletic performances of Italian young soccer players. *J Strength Cond Res.* 2011; 25(8): 2084-2091.

MILAN KR. The injury in ballet. A review of relevant topics for the physical therapist. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1994; 19(2) : 121-9.

MINEN MT, KARCESKI S. Multiple sclerosis and disease-modifying therapies. *Neurology.* 2011; 77(4): 26.

MOSEKILDE L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 265-281.

MORUCCI G, PUNZI T, INNOCENTI G, GULISANO M, CEROTI M, PACINI S. New frontiers in sport training: genetics and artistic gymnastics. Journal of strength and conditioning research. *National Strength & Conditioning Association.* 2014;28(2):459-66.

- NALÇAKAN M. Gösteri Sanatları Hekimliği: Bir Yapılanma Projesi Önerisi, *Spor Hekimliği Dergisi*. 2003; 37: 137-143.
- NAYLORA AJD, EDWARDSB SL. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011; 159- 168.
- NEWMARK HL, NEWMARK J. Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord*. 2007; 22: 461–468.
- NNOAHAM KE, CLARKE A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008; 37: 113-9.
- OGAN D, PRITCHETT K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. *Nutrients*. 2013; 5: 1856-68.
- OH J, WENG S, FELTON SK, BHANDARE S, RİEK A, BUTLER B, PROCTOR BM, PETTY M, CHEN Z, SCHECHTMAN KB, BERNAL-MÍZRACHİ L, BERNAL-MÍZRACHİ C. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009; 120: 687-98.
- ÖZKAN B, DÖNERAY H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54(2): 99-119.
- PARİSİ AV, WILSON CA. Pre-vitamin D effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21(6): 303-10.
- PETERSEN MS, BECH S, CHRİSTİANSEN DH, SCHMEDES AV, HALLİNG J. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurosci Lett*. 2014; 561: 74–79.
- PEARCE SH, CHEETHAM TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010; 11: 340.
- PFEİFER M, BEGEROW B, MİNNE HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 187-94.
- QİN X, LU Y, QİN A, CHEN Z, PENG Q, DENG Y, XİE L, WANG J, Lİ R, ZENG J, Lİ S, ZHAO J. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Ovarian Cancer Risk: A Meta-Analysis. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013; 23(7) 1178-1183.
- REJNMARK L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011; 2: 25-37.
- ROTH SM, ZMUDA J, CAULEY J, SHEA PR, FERRELL RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *The Journals of Gerontology*. 2004; 59:10-15.

RUCKER RB. Handbook Of Vitamins. 3 ed. New York; Marcel Dekker: 2001; 616.

SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology, and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.

SONİ M, KOS K, LANG IA, JONES K, MELZER D, LLEWELLYN DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012; 243: 79- 82.

SÖZEN T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2011; 42: 14-27.

STEİN MS, WARK JD, SCHERER SC, WALTON SL, CHİCK P, CARLANTONIO M, ZAJAC JD, FLİCKER L. Falls related to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999; 47: 195-201.

SUMMERDAY NM, BROWN SJ, ALLİNGTON DR, RİVEY MP. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. *J Pharm Pract*. 2012; 25: 75-84.

SUZUKİ M, YOSHİOKA M, HASHİMOTO M, MURAKAMİ M, NOYA M, TAKAHASHİ D, URASHİMA M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97: 1004–1013.

TANAKOL R. Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması: Kalsiyumu Regüle Eden Hormonlar. Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları). Nobel Kitabevleri; 2000: 138.

TRANG H, COLE DE, RUBİN LA, PİERTOS A, SİU S, VİETH R. Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does Vitamin D2. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 854-858.

ÜTTERLİNDEN AG, FANG Y, VAN MEURS B J J, POLS HA, VAN LEEUWEN JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004; 338: 143–156.

ULUCAN K, AKYÜZ S, ÖZBAY G, PEKİNER FN, GÜNEY AI. Evaluation of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (FokI, TaqI and ApaI) in a Family with Dentinogenesis Imperfecta. *Cytology and Genetics*. 2013; 47(5): 282-286.

ULUCAN K. The Future Of Pharmacogenomics: Going Beyond Single Nucleotide Polymorphisms. *The Journal Of Neurobehavioral Sci*. 2014; 1: 1.

VAİDYA A, FORMAN JP. Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14: 111-119.

VALDÍVIELSO JM, FERNANDEZ E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 371:1-12.

VIETH R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin concentration, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 842-856.

WARD KA, DAS G, BERRY JL, ROBERTS SA, RAWER R, ADAMS JE, MUGHAL Z. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 559-63.

WANG TJ, PENCINA MJ, BOOTH SL, JACQUES PF, INGELSON E, LANIER K, BENJAMIN EJ, D'AGOSTINO RB, WOLF M, VASAN RS. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008; 117: 503-511.

WILLIS KS, BROUGHTON KS, LARSON-MEYER DE. Vitamin D status and immune system biomarkers in athletes. *J Acad Nutr Diet*. 2009; 109(9 Suppl): A15.

WINDAUS A, LINSERT O, LUTTRINGHAUS A, WEIDLINCH G. Über das kristallisierte Vitamin D₂. *LJ Ann Chem*. 1932; 492: 226.

WYON MA, KOUTEDAKIS Y, WOLMAN R, NEVILL AM, ALLEN N. The influence of winter vitamin D supplementation on muscle function and injury occurrence in elite ballet dancers: a controlled study. *J Sci Med Sport*. 2014; 17: 8-12.

YANOVICH R, FRIEDMAN E, MILGROM R, OBERMAN B, FREEDMAN L, MORAN DS. Candidate gene analysis in Israeli soldiers with stress fractures. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2012; 11:147-155.

YOUNG A, EDWARDS RHT, JONES DA, BRENTON DP. Quadriceps muscle strength and fibre size during treatment of osteomalacia. In: *Mechanical Factors and the Skeleton*. 1981; 137-45.

ZEMPLENÍ J. Handbook Of Vitamins. 4 ed. New York: CRC Press; 2008; 608.

ZMUDA JM, CAULEY JA, FERRELL RE. Molecular Epidemiology of Vitamin D Receptor Gene Variants. *Epidemiologic Reviews*. 2000; 22(2): 203-217.

EK 3: ETİK KURUL



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

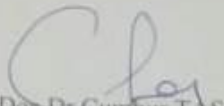
SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2018/872

25/10/2018

Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Didem AKÇAMLİ)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 25/09/2018 tarihinde yapılan 11 No.lu toplantısında "Dansçılarda D Vitamini Reseptör Genleri (rs-2228570, rs-1544410)'in İncelenmesi" adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


Doç.Dr.Cumhur TAŞ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı