



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FUTBOLCULARDA DAYANIKLILIK VE KAS İYİLEŞMESİ İLE
İLİŞKİLİ İNTERLÖKİN-6 (*IL-6*) rs1800795 POLİMORFİZMİNİN
DAĞILIMININ BELİRLENMESİ**

Mine SOFU

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

İSTANBUL 2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FUTBOLCULARDA DAYANIKLILIK VE KAS İYİLEŞMESİ İLE
İLİŞKİLİ İNTERLÖKİN-6 (*IL-6*) rs1800795 POLİMORFİZMİNİN
DAĞILIMININ BELİRLENMESİ**

Mine SOFU
174301007

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL
2019



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

GENEL BİLGİLER

| | |
|--------------------|--|
| Öğrenci No | : 174301007 |
| Öğrenci Adı Soyadı | : Mine Sofu |
| Anabilim Dalı | : Moleküler Biyoloji |
| Tez Danışmanı | : Doç. Dr. Korkut ULUCAN |
| Tezin Başlığı | : FUTBOLCULARDA DAYANIKLILIK VE KAS İYİLEŞMESİ İLE İLİŞKİLİ İNTERLÖKİN-6 (IL-6) RS1800795 POLİMORFİZMİNİN DAĞILIMININ BELİRLENMESİ |

TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

| | | | |
|---|---|--------------------------------|---------|
| Toplantı Tarihi | : 16.10.2019 | Saati | : 16:00 |
| Öğrenci Savunmaya | : <input checked="" type="radio"/> GELDİ | | |
| 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="radio"/> OY BİRLİĞİ <input type="radio"/> OY ÇOKLUGU | | | |
| <input checked="" type="radio"/> Yapılan savunma sınavında adayın başarılı bulunması sonucunda tez KABUL edilmiştir. | | | |
| <input type="radio"/> Yapılan savunma sınavı sonucunda tezin DÜZELTİLMESİ için ay EK SÜRE verilmesinin Enstitü Müdürlüğüne önerilmesi kararı alınmıştır. (en fazla 3 ay) | | | |
| <input type="radio"/> Yapılan savunma sınavının sonucunda tezin REDDEDİLMESİ kararı alınmıştır. | | | |
| Savunmada Tezin Başlığı | : <input checked="" type="radio"/> Değişmedi. | <input type="radio"/> Değişti. | |
| Tezin Yeni Başlığı | : | | |
| Öğrenci Savunmaya | : <input type="radio"/> GELMEDİ. | | |
| 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="radio"/> OY BİRLİĞİ ile REDDEDİLMİŞTİR. | | | |

| Tez Sınavı Jürisi | Unvanı, Adı Soyadı | İmza |
|-------------------|--------------------------------|------|
| Danışman Üye | Doç. Dr. Korkut ULUCAN | |
| Üye | Doç. Dr. Nesret Karahan | |
| Üye | Dr. Öğr. Üyesi N. Sektör Oktay | |

ÖZET

İnterlökin-6 (*IL-6*); çok işlevli, miyokin olarak da adlandırılan bir çeşit sitokindir. Bağışıklık yanıtları, kalp ve damar hastalıkları gibi durumların yanında aynı zamanda kas onarım metabolizmasına da aracılık eder ve bu nedenle atletik kapasiteye katılır. Fiziksel egzersizlere cevap olarak kas ve dolaşımdaki *IL-6* seviyeleri artar. *IL-6*'yı kodlayan sorumlu gen, rs1800795 promotör bölgesinde fonksiyonel bir polimorfizme sahiptir. Bu çalışmada, profesyonel futbolcularda G ve C alelleri ve GG, GC ve CC genotiplerinin ilişkisini analiz etmeyi ve sporculardaki genotip dağılımını karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla 21 Türk profesyonel sporcuyla çalışmaya dahil ettik. rs1800795 polimorfizmini belirlemek için futbolculardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak Real Time PZR genotipleme prosedürü uygulandı. G alel ve GG genotipi kohortumuza bakıldığında daha yaygın olarak görüldü. Çalışmamızda *IL-6* geninin G/C polimorfizminin sporcularda farklılık gösterdiği, G alel ve GG genotipinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu ve CC genotipine hiç rastlanmadığı görülmüştür. Bu polimorfizmin Türk sporcularda bulunduğunu ve bu nedenle sporcuların genetik yönlerinin belirlenmesinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Sonuçlarımızı teyit etmek ve verilen polimorfizmin spor genetiği biliminde etkisini göstermek için daha fazla yeni çalışma yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Spor genetiği, *IL-6*, dayanıklılık

ABSTRACT

Interleukin-6 (*IL-6*) is a multifunctional type of cytokine, also called myokine. It mediates muscle repair metabolism in addition to conditions such as immune responses, cardiovascular diseases, and therefore participates in athletic capacity. Muscle and circulating *IL-6* levels increase in response to physical exercises. The responsible gene encoding *IL-6* has a functional polymorphism in the rs1800795 promoter region. In this study, we aimed to analyze the relationship between G and C alleles and GG, GC and CC genotypes in professional football players and to compare genotype distribution in athletes. For this purpose, we included 21 Turkish professional footballers. In order to determine rs1800795 polymorphism, DNA isolation was performed from blood samples taken from football players and Real Time PCR genotyping procedure was performed. G allele and GG genotype were more common in our cohort. In our study, it was seen that G / C polymorphism of *IL-6* gene was different in athletes, G allele and GG genotype were higher than others and CC genotype was not found at all. This polymorphism is found in Turkish football players and therefore should be taken into consideration in determining the genetic aspects of athletes. Further studies are needed to confirm our results and to demonstrate the effect of the given polymorphism on sports genetics.

Keywords: Sports genetics, *IL-6*, endurance

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tez çalışmam süresince ilk günden son güne kadar her türlü bilgi birikimi ve yardımlarını bizimle paylaşan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a, yine bu çalışmanın her aşamasında laboratuvarıda benimle birlikte çalışan hocam Canan SERCAN ve arkadaşım Tolga POLAT'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda; bugüne kadar her zaman, her koşulda yanımda olan ve desteklerini benden asla esirgemeyen annem Nihal SOFU ve babam Mustafa SOFU'ya, her zaman en büyük destekçim olan kardeşim Miray SOFU'ya ve bugünlere gelmemde çok büyük rolü olan canım babaannem ve ebediyete intikal eden canım dedem; Emine ve Mehmet SOFU'ya teşekkürü borç bilirim.

Ekim, 2019

Mine Sofu

BEYAN FORMU

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.

Tarih: 17.10.2019

Mine SOFU

İmza

İçindekiler

| | |
|---|-------------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| BEYAN FORMU | iv |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. GENEL BİLGİLER | 1 |
| 1.1.1. Futbol..... | 1 |
| 1.1.1.2 Futbolda Performans | 2 |
| 1.1.2. Enerji Sistemleri ve Performans İlişkisi | 3 |
| 1.1.2.1. Anaerobik Enerji Metabolizması..... | 5 |
| 1.1.2.2. Aerobik Enerji Metabolizması | 6 |
| 1.1.2.2.1. Aerobik Güç | 6 |
| 1.1.2.2.2. Anaerobik Eşik ve Antrenman | 7 |
| 1.1.3. Futbolda Sakatlık ve Yaralanmalar | 7 |
| 1.1.4. Spor ve Genetik | 8 |
| 1.1.4.1. Atletik Performans ve Genetik İlişkisi | 9 |
| 1.1.5. Egzersiz ve Sitokinler..... | 12 |

| | |
|--|-----------|
| 1.1.5.1. Sitokinler | 13 |
| 1.1.5.2. Sitokinlerin Genel Etkileri..... | 14 |
| 1.1.5.3. İnterlökin 6 (IL-6)..... | 15 |
| 1.1.5.3.1. Egzersiz Biyolojisi ve IL-6 Aktivitesi | 17 |
| 1.1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)..... | 18 |
| 1.1.6.1. Real Time PZR | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 21 |
| 3.1. Çalışma Grubu | 21 |
| 3.2. IL-6 rs1800795 Polimorfizminin Belirlenmesi..... | 21 |
| 3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu Protokolü | 21 |
| 3.2.2. Real Time PCR Protokolü | 22 |
| 4. BULGULAR..... | 23 |
| 4.1. Real Time PCR Sonuçlarına Göre Dağılımlar..... | 23 |
| 5. TARTIŞMA..... | 27 |
| 5.1. Sporcularda <i>IL-6</i> Polimorfizmi ve İlgili Literatür Çalışmaları..... | 27 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 29 |
| 7. KAYNAKLAR | 30 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Genlerin, yapı, fonksiyon ve performansa etkisi..... | 10 |
| Tablo 2: RT PCR <i>IL-6</i> rs1800795 tek nükleotid değişimi VIC/FAM..... | 21 |
| Tablo 3: Real Time PCR reaksiyon karışımı..... | 22 |
| Tablo 4: <i>IL-6</i> rs1800795 Genotip ve Allellik Frekansları..... | 23 |
| Tablo 5: <i>IL-6</i> rs1800795 Genotip Dağılımları..... | 23 |
| Tablo 6: <i>IL-6</i> rs1800795 Genotip Dağılım Yüzdeleri..... | 24 |
| Tablo 7: <i>IL-6</i> rs1800795 Allel Dağılımları..... | 24 |
| Tablo 8: <i>IL-6</i> rs1800795 Allel Dağılım Yüzdeleri..... | 24 |
| Tablo 9: Real-Time PCR analizi <i>IL-6</i> FAM ışması G alleli..... | 25 |
| Tablo 10: Real-Time PCR analizi <i>IL-6</i> VIC ışması C alleli..... | 25 |
| Tablo 11: Real-Time PCR analizi <i>IL-6</i> FAM/VIC ışması G/C alleli..... | 26 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Sitokinlerin kaynaklandığı çeşitli hücreler..... | 13 |
| Şekil 2: Sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri..... | 14 |
| Şekil 3: Yedinci kromozomun konumu..... | 16 |
| Şekil 4: İnterlökün 6 yedinci kromozom üzerindeki konumu..... | 16 |
| Şekil 5: İnterlökün 6 kristal yapısı..... | 16 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| PCr | : Fosfokreatin |
| san | : Saniye |
| dak | : Dakika |
| L | : Litre |
| LDL | : Low Density Lipoprotein |
| HDL | : High Density Lipoprotein |
| SNP | : Single Nucleotide Polymorphism |
| IL | : İnterlökin |
| kD | : Kilodalton |
| UV | : Ultraviyole |
| PZR | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| RT | : Real Time |
| PAGE | : Poliakrilamid Jel Elektroferezi |
| G | : Guanin |
| C | : Sitozin |

1. GİRİŞ

1.1.GENEL BİLGİLER

1.1.1. Futbol

Futbol oyunu birbirinden farklı neredeyse bin ayrı hareketin yer aldığı ve aynı zamanda hareketlerin, birbirin ardından hızla değişebildiği bir yapıdadır. Kırk beşer dakikadan iki devreli olarak oynanmaktadır. Futbol oyunun temeli aerobik bir yapıdadır. Düzensiz aralıklarla sürat, süratte devamlılık, kuvvet, kuvvette devamlılık, patlayıcılık ve koordinasyonun; futbolun spesifik oyun yapısına ve beceri özelliğine bağlı olarak teknik ve taktik içerisinde ortaya konulması esasına dayanır (Deliceoğlu G, ve Müniroğlu S, 2005).

Futbol, Türkiye ve dünyada en yoğun ilginin gösterildiği spor branşları arasındadır. Kolay erişilebilir olması, oyunun kurallarının daha uygulanabilir olması nedeni ile birçok kesime ulaşmış ve de insanların önemli bir uğraşı haline gelmiştir. Futbolda amaca ulaşmak için; sporcunun hem psikomotor hem de zihinsel olarak en iyi olmasının yanı sıra, bu başarılı sporculara uygulanacak çalışma metotlarının da aynı derecede iyi olması oldukça önemlidir (Günay M, Yüce Aİ, Çolakoğlu T, 1996).

Futbol oyununun doğası ve fiziksel gereksinimleri gibi tüm alanlarında ciddi oranda bir gelişme olmuştur. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında başlayan bu gelişim süreci son yıllarda daha da hızlanmıştır. Bu ivmelenmenin başlıca nedenleri ise katılımcı sayısındaki artış, diğer sporlara oranla daha fazla destekçi ve taraftar ve aynı zamanda futbolun ekonomik potansiyelinin büyüklüğüdür (Schmikli SL ve ark., 2011). Geçtiğimiz son on yılda, Türkiye'deki futbol takımlarının ve Türkiye Milli Erkekler Futbol Takımının başarıları, dünya futbol sınıflamasına bakıldığında Türkiye'yi daha üst sıralara çıkarmıştır. Sporcu sağlığına daha da fazla önem verilmesi ve gün geçtikçe artan bilimsel çalışmalar da bu gelişmede önemli bir role sahiptir (Bayraktar B ve ark., 2011).

1.1.1.2 Futbolda Performans

Futbol oyununda performansın şekillenmesi; hem teknik, taktik ve biyomekanik unsurların hem de bazı mental ve fizyolojik faktörlere bağlıdır. Bu nedenle futbolcuların yalnızca tek bir alanda üst seviyede olmak değil, futbolda performans belirleyici olarak nitelendirilen pek çok alanda yeterli donanıma sahip olmaları gerekmektedir (Aslan C S, 2012).

Futbol yüksek derece kas gücü ve dayanıklılık, fizyolojik ve psikolojik yeterlilik gerektiren bir spor branşıdır. Maç esnasında futbolcuların doksan dakika boyunca yüksek performans göstermesi beklenmektedir. Dolayısı ile de takım antrenörlerinin de futbolculara, maç boyunca yüksek performans sergileyebilmeleri için en verimli ve en uygun antrenman programlarını hazırlamaları gerekmektedir. Bu doğrultuda antrenörlerin çalıştırdıkları futbol oyuncularını özellikle iyi bir şekilde tanımaları ve antrenman metotlarına hâkim olmaları büyük önem taşımaktadır (Sevim, 1995). Kondisyonel olarak futbolcuların maç sırasında arka arkaya gerçekleştirdikleri yüksek şiddetli aktiviteleri yorgunluk oluşmadan yapabilmelerini sağlamak için antrenman programlarının hazırlanması gereklidir. Bunun yanında antrenörlerin çalıştırdıkları futbolcuları en doğru şekilde analiz edebilmeleri için gerekli testler yapılmalıdır. Fiziksel değerler, motorik alan ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin sonuçları futbolcuların analiz edilebilmeleri için yeterli veriyi oluşturacaktır. Bu sayede sporcunun fizyolojik yapısının, gücünün ve zayıf yönlerinin daha iyi anlaşılabilirken bunları en sağlıklı ve verimli şekilde geliştirmeye yönelik bir antrenman programının hazırlanması mümkün olacaktır (Bompa T, 1998).

İnsan performansı kişinin genetik yapısı ve aynı zamanda çevresel faktörlerden etkilenir. Takım sporlarında yeteneklerin tespiti ve belirlenmesi; bisiklet, yüzme veya halter gibi bireysel sporlarda olduğundan daha zordur. Çünkü bu gibi bireysel sporlarda performans tahminleri bilimsel olarak daha kolay öngörülebilirken, takım sporlarında aynı durum söz konusu değildir. Futbolcuların fiziksel performans alanlarındaki zayıflıklarından bazıları genellikle diğer takım üyelerinin güçlü taraflarıyla telafi edilebildiği için, en iyi futbolcuların antropometrik ve fizyolojik özelliklerinde bireysel farklılıklar göze çarpmaktadır. Futbolcuların fiziksel performans alanlarının hemen hemen tümünde olağanüstü bir kapasiteye sahip olmaları şart değildir fakat genel olarak bakıldığında tüm alanlarda mümkün olduğunca yüksek bir seviyeye sahip olmaları gerekir (Bangsbo J, 2003).

Başta dayanıklılık futbolcular için geliştirilmesi gereken en temel motorsal özellik olarak görülse de; buna ek olarak kuvvetin, süratin, anaerobik gücün, esnekliğin ve teknik becerilerin de yüksek düzeylerde olması fazlasıyla önemlidir. Bu nedenden dolayı günümüz futbol oyununda kısa süreli antrenman periyotları süresince birçok motorsal özelliğin aynı anda geliştirilmesi amaçlanmaktadır (Aslan CS., 2012).

Performans süresi, bir hareketin uygulanması sırasında kullanılan süre olmasının yanısıra, maçı tamamlama süresi olarak da açıklanır. Örnek olarak; futbolun kırk beş dakikalık iki devre şeklinde oynanmaktadır ve böyle uzun süreli bir aktivite için gerekli olan esas enerji sistemi oksijenli sistemdir. Fakat futbolun; sıçrama, şut atma, sürat koşuları ve benzeri gibi birbirinden farklı kısa süreli ve aynı zamanda yüksek şiddette aktiviteleri de barındırıyor olması farklı bir enerji sistemi gerekliliğine neden olur. Belirtilen bu aktiviteler maç sırasında rastgele aralıklarla tekrarlanır. Tam olarak bu nedenden dolayı, futbol oyununun toplam süresinin fazlasıyla uzun olmasına ve oksijenli (aerobik) sistem gerektirmesine rağmen, oyun süresi boyunca yapılan hareketler göz önüne alındığı zaman oksijensiz (anaerobik) sistemin de önemi ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla ile futbolun sadece aerobik değil aynı zamanda anaerobik özellikler gösteren ve gerektiren bir aktivite olduğu belirtilebilmektedir (Kırağası N, 2016).

1.1.2. Enerji Sistemleri ve Performans İlişkisi

Fizyolojik olarak bir eylemin gerçekleştirilmesi sırasında enerjiye ihtiyaç duyulur. Organizma gereksinim duyduğu bu enerjiyi üretmek için kimyasal reaksiyonlar gerçekleştirir. Organizmanın bu enerjiyi çeşitli kimyasal süreçler içerisinde oksijenli ortamda üretmesine aerobik sistem, oksijensiz ortamda üretmesine ise anaerobik sistem denir (Günay M ve ark., 2017).

Futbol branşı da, oksijenli ve oksijensiz reaksiyonlara sahip performansların ikisinin birden gerçekleştirildiği; hız, dayanıklılık, kuvvet gibi çeşitli yardımcı antrenmanların hepsinin beraberce etki ettiği spor branşıdır (Akgün N, 1994).

Futbol maçı sırasında profesyonel sporcular maksimum % 80-90 nabız seviyesinde 10 kilometrelik mesafeyi anaerobik eşiğe yakın bir tempoda koşmaktadırlar. Oyuncular yoğun bir şekilde kısa koşu, pas, sıçrama gibi kuvvet unsurlarını kullanmaktadırlar. Bu da göstermektedir ki günümüz futbol dünyasında sadece belirli alanlarda değil futbol branşının tüm alanlarında üst seviyede olmaları gerekmektedir. Futbol oyun süresine bağlı olarak aerobik bir spordur. Bununla birlikte futbolcuların kalp atım seviyeleri maç süresi boyunca maksimum düzeydedir. Bu seviyelerin uzun süre maksimumda olması laktat birikimine neden olur ve bu nedenle aynı performansın sürekli olarak sergilenmesi çok zordur. Biriken laktatın kurtulmak adına müsabaka sırasında futbolcuların daha az yoğunluktaki zaman dilimlerine ihtiyaçları vardır. Futbol müsabakası sırasında aerobik metabolizma genel olarak daha fazla kullanılırken, anaerobik metabolizma daha özel durumlarda kullanılmaktadır. Yani birebir maç sonucunu etkileyecek olan hareketler daha çok anaerobik metabolizma ile bağlantılıdır ve maç boyunca yaklaşık %77 ile %90 seviyelerindedir (Stolen T ve ark., 2005).

Futbol oyunu içerisinde baskın olarak kullanılan enerji sistemi aerobik sistemdir ve kıyaslandığı zaman, kullanılan anaerobik sistemli enerji miktarı çok daha düşüktür. Hal böyle iken dahi, anaerobik sistem kullanılarak gerçekleştirilen ataklar, yüksek şiddetli sprint ve güçlü şutlar; futbol oyununun yapısı gereğince metabolizmaya en fazla yük bindiren ve oyuna yön veren önemli hareketlerdir (Eniseler N, 2010).

Futbol oyuncularının maç sırasında kullandıkları enerji sistemlerini analiz eden bir çalışmada, maç süresinin %90'ı aerobik sistemde tamamlanırken, %8,6'sının anaerobik enerji sisteminde tamamlandığı bildirilmiştir (Bangsbo J ve ark., 2006). Maç boyunca düşük yüzdeler paya sahip de olsa, yapılan ataklar ve özellikle skor belirleyici hamlelerin anaerobik enerji sisteminde gerçekleştiği ve yapılan tüm bu hareketlerin maçın sonucunu belirleyici unsurlar olduğu belirlenmiştir (Bangsbo J, 2003). Anaerobik sistemin yüzdesi enerji sistemlerinin baskınlığı açısından bakıldığında zaman düşüktür; fakat elit futbolcular üzerinde yapılan bir analiz çalışmasının sonucunda sporcuların maç boyunca enerji olarak anaerobik sistemin baskınlığını gerektiren ortalama 150 ile 250 arasında şiddetli hareket yaptığı bildirilmiştir (Bangsbo J ve ark., 2006).

Futbolda, oyun yapısından dolayı yüksek şiddette yapılan hareketlerin oyuncu tarafından tekrarlanabilir olması için iyi bir toparlanabilme kapasitesine sahip olmak gereklidir. Hareketler arası toparlanmada aerobik sistemin destekleyici rolünün olduğu bilinmektedir (Bangsbo J ve ark., 2006).

1.1.2.1. Anaerobik Enerji Metabolizması

a) ATP-PCr Sistemi

Bu sistem maksimal egzersizler ve hareketler sırasında öncelikli olarak devreye giren enerji sistemidir. Kasların içinde bulunan adenzin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin (PCr) depoları sayesinde enerji döngüsü sağlanmaktadır (Günay M ve ark., 2006 ve Yıldız SA, 2012). Futbol oyununda yer alan yüksek şiddetli sprintler, topa vurma hamlesi ve ani yön değiştirme gibi hareketlerde ATP-PCr enerji sistemi görülmektedir (Günay M ve ark., 2017).

b) Laktik Asit Sistemi

Laktik asit sisteminde glikoz, hücre tarafından farklı kimyasal reaksiyonlarla, oksijensiz ortamda enerjiye dönüştürülür. Öncelikle kasta depolanmış halde bulunan glikojenin parçalanması ile glikoz elde edilir. Gerçekleşen bu kimyasal parçalama işlemi oksijensiz ortamda gerçekleştiği için bu sisteme anaerobik glikoliz adı verilir. Laktik asit enerji sisteminde glikozun parçalanması esnasında 2 pirüvik asit molekülü oluşturulur, krebs döngüsüne dahil olamayan pirüvik asit ise en son ürün olarak laktik asite dönüşür (Günay M ve ark., 2006). Laktik asit sistemi futbol oyuncularının tekrarlı sprintlerinde, orta düzey mesafeli sprintlerde ve toparlanma dinamiğinde önemli etkiye sahiptir. Bu sistem ATP, ATP-PCr ve laktik asit enerji sistemlerinin hareket etme sırasında kullanılan ortak enerji sistemidir (Günay M ve ark., 2017).

Anaerobik Kapasite

Hareketlerin yapılışı esnasında vücut, anaerobik enerji metabolizmasından enerji ihtiyacını karşılarken ortaya çıkardığı iş kapasitesi de anaerobik kapasite olarak isimlendirilmektedir. Anaerobik güç ise literatürde, yapılan işin birim zamandaki parametresi olarak bilinmektedir (McGuigan, 2017). Anaerobik güç ölçümleri farklı fiziksel testlerle yapılmaktadır; ortalama, maksimum ve relatif güç miktarları ölçülerek, bunlar kgm/san, kgm/dak, watt birimleriyle ifade edilmektedir (Yıldız SA, 2012).

1.1.2.2. Aerobik Enerji Metabolizması

Metabolizmanın oldukça uzun vadeli kullanabileceği bir enerji kaynağı olan aerobik sistemin, yapılan çalışmalar doğrultusunda iki dakikalık aktivitelerden başlayıp iki ile üç saate varan aktivitelere kadar enerji kaynağı sağlayabildiği gösterilmiştir. Metabolizmada depolanmış ATP'nin tekrardan yenilenebilmesi için depo halinde bekletilen yağlar ve hazır karbonhidratlar kullanılmaktadır. ATP'nin sporcu metabolizmasında hızlı yenilenebiliyor olması, sporcuların maksimum oksijen kullanım miktarları ile pozitif korelasyon göstermektedir (Bompa T, 2015).

1.1.2.2.1. Aerobik Güç

Kasların içerisindeki hücrelerin, hareket sırasında kullanabildiği maksimum oksijen miktarı aerobik güç olarak adlandırılmaktadır. Aerobik güç miktarı, kaslara aktivite esnasında aralıksız ve yeterli miktarda oksijen verebilme oranıyla alakalıdır. Aerobik güç fizyolojik açıdan bakıldığında metabolizmadaki oksijenin kana karışma oranı ve oksijenin kullanım miktarı ve kardiovasküler yapı sağlığı gibi değişkenliklere bağlıdır (Yıldız SA, 2012).

1.1.2.2. Anaerobik Eşik ve Antrenman

Dayanıklılık geliştirilmesi ve değerlendirilmesinde, anaerobik eşik önemli bir kriterdir. Antrenman düzenlenmesi ve gerekli test prosedürlerinin uygulanması için sporcuların form durumlarının izlenmesi gerekmektedir. Eğer bir sporcunun geliştirmek istediği husus aerobik kapasite ise, çalışma şiddetlerinin spesifik laktat seviyelerinde olması gerekir. Bu seviyeler; eşik seviyesinin hemen altındaki (2 Mmol/L ve 3 Mmol/L seviyeleri), eşik seviyesindeki (4 Mmol/L) ve diğeri ise eşğin biraz üzerindeki seviyeler (5-6 Mmol/L) olmalıdır. Bu yöntemler sayesinde sürantrenmanın yol açabileceği olumsuz etkilerden de kaçınılmış olunmaktadır (Krista S, Brain RM, 2003).

Futbol branşında dayanıklılığı geliştirmek adına etkili olan pek çok faktör vardır. Daha önceki zamanlara bakıldığında aerobik ve anaerobik antrenmanların etkisinin yanı sıra, günümüz futboluna özgü antrenmanlar planlanıp uygulanarak da dayanıklılık arttırabilmektedir. Futbol sezonu başlamadan önce yapılan futbola özgü antrenmanların da laktat eşğini sürdürme açısından etkili olduğu, fakat bunu geliştirmedeği bildirilmektedir. Futbol branşında dayanıklı oyuncularındaki laktak eşik seviyesi oldukça önemlidir; çünkü dayanıklılık, performans potansiyelinin güçlü bir göstergesidir (Nelson RM, 2017).

Anaerobik eşğin dayanıklılık performansı ölçümünde güçlü bir gösterge olarak kabul edilmesinin yanında, araştırmacılara uygun şiddetlerde çalışma olanağı da sağladığı bilinmektedir. Genellikle laktat eşği olarak isimlendirilir. Belirli aralıklarla artan şiddetlerdeki testler sırasında ise, kan laktat seviyesinin ani bir biçimde arttığı noktalar değerlendirmeye alınmaktadır (Bodner ME ve Rhodes EC, 2000).

1.1.3. Futbolda Sakatlık ve Yaralanmalar

Futbolun günümüze kadarki gelişme sürecine ek olarak, futbolla ilgili yaralanmalar ve bununla bağlantılı tıbbi sorunların sayısı da giderek artış göstermektedir. Bu artış, özellikle çalışma ve ekonomik kapasitedeki kayıplardan dolayı; futbolcular, kulüp yöneticileri, antrenörler ve hatta izleyici kitle olmak üzere futbol ile uğraşmakta olan birçok kesimi ilgilendirmektedir. Futbol oyunu sırasında yaşanan sakatlıklar ve bunların sonuçları, futbolcular, kulüpler ve büyük taraftar kitlelerince yakından takip edilmektedir (Schmikli SL ve ark., 2011).

Diğer spor branşlarına kıyasla, son yıllarda futboldaki sakatlıkların ve bunların görülme sıklığının arttığı ortadadır (Ames PR ve ark., 2008).

Futbolculardaki yaralanmaların türlerinin, yüksek insidans oranı sebeplerinin, yaralanmaların mekanizmasının ve de en fazla etkilenen anatomik bölgelerin araştırılıp belirlenmesi; sağlık hizmetleri alanında, özellikle koruyucu hekimlik ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kolaylık sağlayacaktır. Son yıllardaki gelişmelere bakıldığında, Türkiye futbol takımlarının ve Türkiye Milli Erkekler Futbol Takımının başarıları Türkiye'yi dünya futbol sıralamasında daha üst sıralara çıkarmıştır. Bu sebepten dolayı da sporcuların sağlığına daha çok önem verilmesi ve günden güne sayısı artan bilimsel çalışmalar da bu gelişmede büyük bir rol oynamıştır (Bülent B ve ark., 2011).

1.1.4. Spor ve Genetik

Egzersiz, bireylerde hareket etme ihtiyacının karşılanmasının yanında; eğlence, oyun, sosyalleşme veya bir meslek olarak seçilebilme ve bunun gibi pek çok sebep dolayısı ile tercih edilerek yapılan eylemdir. Egzersiz yapmak; kas, kemik, eklem gelişimi ve kalp-damar sisteminin de gelişim ve fonksiyonlarının en uygun şekilde çalıştırmak gibi önemli etkilere sahiptir (Akgün N, 1989).

Yapılan araştırmalara göre düzenli olarak orta şiddette yapılan aerobik egzersizlerin total kolesterol, LDL ve trigliserit gibi lipitleri azalttığı, aynı zamanda da HDL seviyesini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca egzersizle yapan bireylerde yüksek tansiyon probleminin ve obezite hastalıklarının da azaldığı vurgulanmaktadır (Çolakoğlu F ve ark., 2003). Bunların yanısıra egzersizin vücuttaki yağ kitlesini azalttığı; fakat bu azalmanın seviyesinin egzersiz tipine, şiddetine ve ne kadar sıklıkla yapılıyor olduğuna bağlı olduğu belirtilmektedir (Zorba E, 2001).

Sportif başarı ve genetik teriminin ilk defa kullanılması 1983 yılına dayanmaktadır. Daha sonraki yıllara bakıldığında ise; araştırmacılar ikiz kardeşler, aile bireyleri ve aynı soydan gelen bireyler üzerinde yaptıkları çalışmalarla bu bağlantıya açıklık getirmeye çalışmışlardır. Yirmi birinci yüzyılın başından itibaren ise, insan gen haritası analizleri ile birlikte, bu konudaki araştırmalar ‘‘Fiziksel Performans Fenotipleri için İnsan Gen Haritası’’ (Human Gene Map for Physical Performance Phenotypes) başlığı adı altında gen polimorfizmine yönelmiştir (Santos ve ark., 2015).

İnsan genom projesinin sonuçlanması ile birlikte, araştırmacılar yaklaşık olarak 20-25 bin arasında olduğu düşünülen genlerimizin yapı ve fonksiyonlarını araştırma olanağı bulmuş, ve bu araştırmaların tamamlanması ile de atletik performansa etki ettiği tespit edilen genlerin bir kısmı belirlenmiştir. Atletik performansa etki eden genetik parametrelerin belirlenmesi, biyolojik mekanizmaların daha net aydınlatılmasına neden olmuş, yeni biyolojik hipotezlerin oluşturmasına olanak sağlamış ve farklı spor ve egzersiz çeşitlerine olan yatkınlıklar arasında ilişkiler ileri sürülmüştür. Spor genetiği alanındaki çalışmaların en baştaki aşaması, atletik performansa etki eden aday genler ya da genetik bölgelerin belirlenmesi, bir sonraki aşaması belirlenen ve aday olarak önerilen genetik bölgelerin farklı spor branşlarını da içine alacak şekilde başarılı sporcularda ve sedanter bireylerde karşılaştırılması ve üçüncü aşaması da aday genlerin farklı popülasyonlar üzerindeki etkilerinin araştırılması ile tamamlanmaktadır (Ulucan K ve ark., 2015).

Günümüzde insan genomunda atletik performansla ilişkili yaklaşık olarak 250 farklı genetik bölge tespit edilmiş ve bu genetik bölgelerin bazıları da farklı popülasyonlarda analiz edilmiştir (Santos ve ark., 2015).

Atletik performans ile direkt ilişkili olduğu söylenebilecek genlere örnek olarak; miyostatin, eritropoetin, büyüme hormonu, nitrik oksit sentaz, vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiotensin dönüştürücü enzim, anjiotensinojen, monokarboksilat taşıyıcı 1, insüline benzer büyüme faktörü-1, peroksizom proliferatör aktif reseptör, alfa-aktinin-3 gibi genler gösterilebilir (Cerit M, 2006).

1.1.4.1. Atletik Performans ve Genetik İlişkisi

Genetik polimorfizm terimi, toplumun genetik yapısında gözlemlenen varyasyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir lokusun polimorfik olarak adlandırılması için o lokus ile alakalı en az iki veya daha fazla allelin bulunması gerekmektedir. Çoklu allellerde görülen çeşitli farklılıklar, allel kopyaları düzeyindeki genetik polimorfizme örnek olarak gösterilebilmektedir. Eğer genomun belli bir bölgesinin baz çiftleri dizininde varyasyonlar varsa, aynı zamanda bu varyasyonlar o popülasyonda kalıcıysa ve görülme sıklıkları %1'den fazlaysa bu durumda polimorfizmin ortaya çıktığından bahsedilebilmektedir (Alikasifoğlu M, 2006).

DNA’da görülebilen tek nükleotid farklılıklarına ise tek nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphism / SNP) tanımı kullanılmaktadır. Genlerin, yapı, fonksiyon ve performansa etkisi Tablo 1’de gösterilmiştir (Bayraktar, B, 2011).

| Karakter | Genetik Faktörlerin Etkisi |
|--|-----------------------------------|
| Uzunluk, kol uzunluğu | Yüksek |
| Göğüs genişliği | Orta-düşük |
| Kas büyüklüğü | Yüksek |
| Kas fiber yapısı | Yüksek |
| Mitokondri / kas gr başına | Düşük |
| Kalp kasi kütlesi | Yüksek |
| Akciğer büyüklük ve fonksiyonel hacmi | Yüksek |
| Enerji kullanımı için kas enzim aktivitesi | Orta-düşük |
| istirahatte kalp hızı | Yüksek |
| Kas basıncı | Orta |
| Akciğerlerde hava sirkülasyonu | Orta |
| Kas gücü | Yüksek |
| Kas dayanıklılığı | Orta-yüksek |
| Kasılma hızı | Orta |
| Denge | Düşük |
| Ekleme esnekliği | Yüksek |
| Reaksiyon zamanı | Orta-düşük |
| Aerobik dayanıklılık | Orta-yüksek |
| Anaerobik dayanıklılık | Orta |

Tablo 1: Genlerin, yapı, fonksiyon ve performansa etkisi

Birbirinden farklı yirmi spor branşında yapılmış olan çalışmaya göre, bu çalışmaya katılan ikiz (dizigotik) sporcuların performansına bakıldığı zaman yaklaşık %66 oranında kalıtsal faktörlerin, geriye kalan %34 oranındaysa çevresel faktörlerin etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sporcuların, belirlenen antrenman programlarına ve onların performanslarını etkilemekte olan çevresel faktörlere nasıl ve hangi biçimde cevap verecekleri de genler tarafından belirlenmektedir (De Moor MH ve ark., 2007).

Örneğin, temel bir motorik özellik olan dayanıklılık bakımından kendilerini olumsuz etkileyebilecek genlere sahip olan sporcular, her ne kadar dayanıklılıkla alakalı uygulanan antrenmanlara cevap verebilme potansiyeline sahip olsalar da, dayanıklılık yeteneğini olumlu bir şekilde etkileyen genlere sahip olan sporcuların bu açıdan daha verimli ve daha başarılı olabileceği bildirilmektedir (Ostrander EA ve ark., 2009).

Bireyin genetik yapısı; saç ve göz rengi, vücuttaki metabolik süreçler gibi önemli özelliklere etki ettiği gibi, bireyin spora yatkın olup olmadığını ya da hangi spor dalına daha yatkın olduğunu da belirlemektedir. Genellikle kas-iskelet sisteminin yapısı, kas tipinin dağılımı, reflekslerin kapasitesi, kaslardaki metabolik etkinlik, akciğer kapasitesi ve enerjiyi verimli kullanabilme gibi önemli unsurlar doğrudan genetik yapıdan etkilenmektedir (Gayagay G, 1998 ve Myerson S, 1999).

Bireyde doğuştan var olan genetik özelliklerin, daha sonra zaman geçtikçe kazanılan çevresel faktörler ile birleşimi atletik performans olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde atletik performans üzerine yapılan araştırmalara bakıldığında bireylerin performansına çok büyük ölçüde katkıda bulunan genetik çeşitlilikler üzerine odaklanılmıştır. Kişilerde dayanıklılık, kuvvet, güç, kas koordinasyonu ve motivasyon gibi performansı önemli derecede etkileyen bireysel özelliklerin genetik alt yapıya sahip oldukları bildirilmektedir (Ulucan K ve ark., 2014).

1.1.5. Egzersiz ve Sitokinler

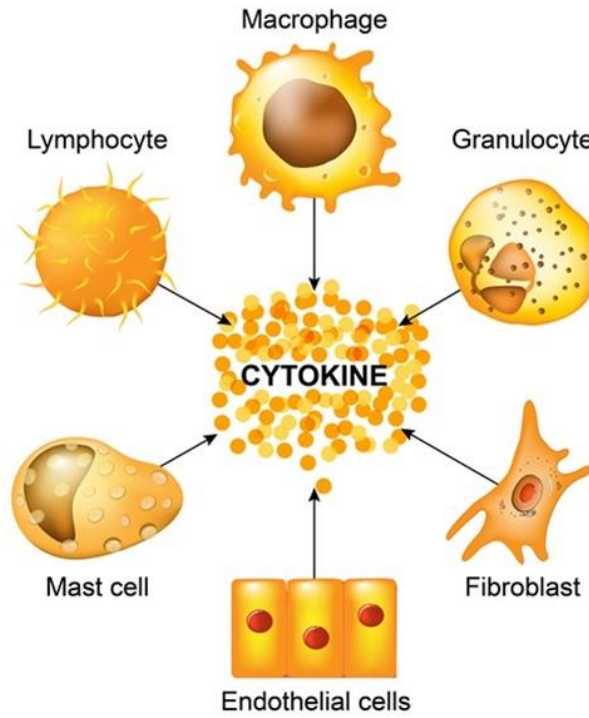
İnsan bağışıklık sisteminin anlık ya da düzenli egzersiz sonrası oluşturduğu yanıtlar birbirinden farklıdır. Egzersiz; yoğunluğu, süresi, şiddeti ve bireyin fiziksel uygunluk düzeyi ve bunun gibi birçok farklı değişkene bağlı olarak bağışıklık sistemi fonksiyonlarını etkilemektedir. Hafif ve orta şiddette bir egzersiz sayesinde bağışıklık sistemi olumlu olarak etkilenip fonksiyonlarını arttırırken; uzun süreli ve yoğun egzersizler sonrasında bağışıklık sisteminin baskılandığı belirtilmektedir (Şenışık SÇ., 2015).

Egzersiz hem hücresel hem de hümoral bağışıklık sistemini etkilemektedir (Jeurissen A ve ark., 2003). Egzersize bağlı olarak; hücresel bağışıklık yanıtındaki farklılıklara yol açan mekanizma hormonal ve metabolik değişikliklerle ilgili olabileceği gibi aynı zamanda gendeki ekspresyon değişimine ve egzersize bağlı oksidatif strese göre oluşan kas aktivitesi ile ilgili de olabileceği üzere çok çeşitlilik gösterebilmektedir (Vider S ve ark., 2001).

Sitokinler; bağışıklık yanıtı oluşturan, hücreler arasında ve inflamatuvar olaylarda regülatör rolleri olan bağışıklık düzenleyici sinyal proteinleridir. Sitokinlerin etkileri esas olarak hedef hücre yüzeyinde bulunan membran reseptörlerine bağlandıklarında başlamaktadır. Sitokinler etkilerini genellikle bölgesel olarak göstermektedirler. Buna ek olarak sitokin etkisi otokrin (hücrenin kendisini hedef alan) olabileceği gibi, parakrin (çevresindeki hücreleri hedef alan) ya da endokrin (uzaktaki hücreleri hedef alan) şeklinde olabilmektedir. Sitokinler aynı zamanda immün sisteminin elemanları arasında moleküler haberci olarak görev yaparak, bağışıklık yanıtında rol alan tüm hücrelerin gelişimini, farklılaşmasını ve fonksiyonel aktivasyonunu koordine etmektedirler. Sitokinler kendi içlerinde proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α) ve antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Kas hücrelerinde eksprese edilen sitokinlerin çeşitli parakrin ve endokrin etkileri nedeniyle kas sitokinlerine myokinler de denilmektedir. İlk myokin olarak interlökin-6 (IL-6) tanımlanmıştır. Bunun ardından yapılan çalışmalarda ise, iskelet kasının farklı ailelere ait IL-1, TNF- α , IL-8, IL- 15 gibi farklı pek çok sitokini sentezleyip kana verdiği gösterilmiştir. IL-6 ve IL-8'in ekspresyonunda özellikle konsantrik kasılmaların etkili olduğu; IL-15'in salınımında ise dirençli egzersizlerin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Nielsen S ve Pedersen BK, 2008).

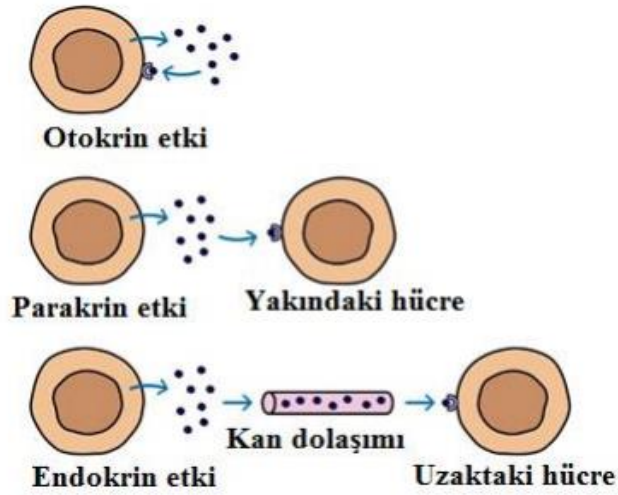
1.1.5.1. Sitokinler

İmmun/inflamatuar cevaba katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ve aynı zamanda diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığa sahip olan peptid veya glikoproteinden oluşabilen maddelerdir. Sitokinlerin molekül ağırlıkları oldukça düşüktür. 10^{-10} – 10^{-15} molar konsantrasyonlarda dahi aktif olabilmekte ve çözünür formda da etkilerini koruyabilmektedirler. Makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler, fibroblastlar gibi birbirinden farklı çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler (Şekil 1); enflamasyon, hücrenin gelişimi, iyileşmesi ve yaralanmalara karşı oluşturulan cevabı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlemek gibi çok önemli rollere sahiptirler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (Kılıçturgay K, 2003).



Şekil 1: Sitokinlerin kaynaklandığı çeşitli hücreler

Sitokinlerin bağışıklıkta görev almak, inflamasyon ve hematopoeze aracılık etmek ve bunları düzenlemek gibi fonksiyonları vardır ve küçük salınan proteinlerdir. Bu proteinler uyarılan hücre tarafından oldukça kısa bir süre içerisinde salgılanmakta fakat depolanmamaktadırlar. Herhangi bir immün sistem uyarısına tepki olarak de novo biçimde üretilmektedirler. İrden çok farklı çeşitte hücreler tarafından üretilmekte, aynı zamanda çok çeşitli hücrelerde etki gösterebilmektedirler (Pleiotropic). Sitokinler birbirleri ile benzer etkiler de gösterebilirler (redundant). Buna ek olarak kendi aralarında agonist ve antagonist etki gösterebilirler gibi aynı zamanda da sitokinler polipeptid hormonlarla benzer biçimde hedef hücre üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanma yoluyla etkilerini gösterebilmektedirler. Daha önce de belirtildiği üzere; çalışma mekanizmalarının lokasyonlarına göre otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (Şekil 2) (Kılıçturgay K, 2003).



Şekil 2: Sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri

1.1.5.2. Sitokinlerin Genel Etkileri

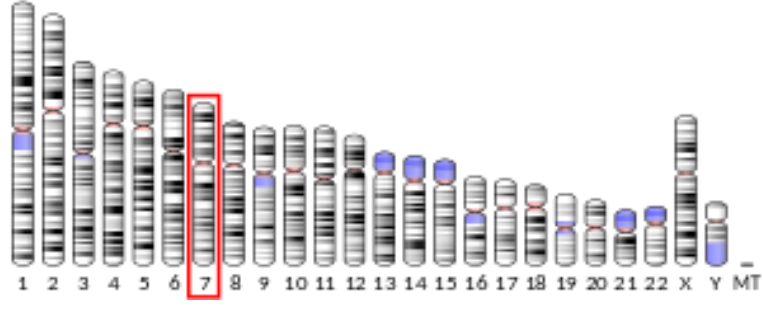
- Lenfoid sistem ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar.
- İnflamasyonda rol alan hücreleri aktive ederek reaksiyon bölgesine çekerler.
- Yara iyileşmesini sağlarlar.
- Kemik iliğine etki ederek hematopoietik düzenlemeye katılırlar.

- Embriyogenezi ve sinir sisteminin gelişimini sağlarlar.
- Düşük konsantrasyonlarda ateş, myalji, baş ağrısı akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulgularına, yüksek konsantrasyonlarda ise şok ve ölüme yol açarlar.
- Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına neden olurlar (Kılıçturgay K, 2003).

1.1.5.3. İnterlökin 6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6), immün fonksiyonlar, akut faz tepkisi ve inflamasyonla alakalı olarak birçok işlevi bulunan sitokinlerden biridir. Makrofaj ve T hücreleri tarafından salgılanan ve özellikle yanık, travma ve bunun gibi diğer çeşitli doku yaralanmalarında inflamasyon yanıtını uyararak, bunun yanında akut faz yanıtının oluşmasında ve ısı düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahip olan bir pro-inflamatördür (Nielsen S ve Pedersen BK, 2008). Esasen, B lenfositlerinin immünooglobülin yapımının uyarılması, T lenfositlerinde İnterlökin-2 yapımının tetiklenmesi, hematopoetik koloni stimülasyonunun sağlanması, glukokortikoid sentezinin artırılması, osteoklast aktivasyonuna katkı sağlama, keratinosit gelişiminin stimüle edilmesi ve enfeksiyonlara karşı direnç sağlanması gibi pek çok önemli fonksiyonu bulunmaktadır (Kılıçturgay K, 2003). İnterlökin 6'ya ait kristal yapı Şekil 5'te gösterilmiştir.

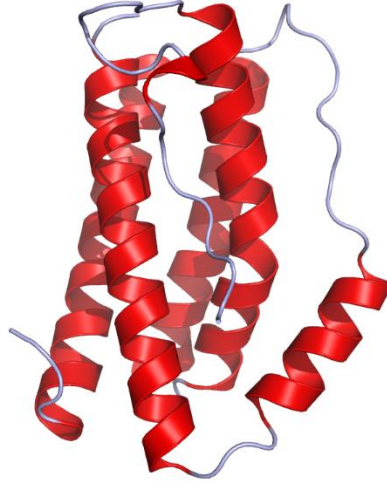
Protein kodlanmasından sorumlu olan interlökin 6 geni kromozom üzerinde 7p21'de bulunur (Şekil 3 ve Şekil 4). Bir fonksiyonel polimorfizm, -174 (rs1800795) konumundaki G>C transversiyon promotör bölgesinde bulunur ve bakıldığında artan IL-6 ekspresyon oranları ve miktarları daha çok G alel ekspresyonu ile ilişkilidir (Bennermo M ve ark., 2004).



Şekil 3: Yedinci kromozomun konumu



Şekil 4: İnterlökin 6 yedinci kromozom üzerindeki konumu



Şekil 5: İnterlökin 6 kristal yapısı

1.1.5.3.1. Egzersiz Biyolojisi ve IL-6 Aktivitesi

Günümüzde yapılmakta olan yeni çalışmalar, IL-6'nın kas onarımında ve hipertrofi metabolizmasında egzersize bağlı hasara cevapta önemli bir rolünün olduğunu göstermiştir (AL Serrano ve ark., 2008). IL-6'nın egzersiz biyolojisindeki önemine bakıldığı zaman; akut veya uzun süreli egzersizden sonra, kan plazmasında IL-6 konsantrasyonu artmakta ve 24 saat içerisinde temel bir düzeye döndürülmektedir. Konsantrasyondaki bu artışın ise; egzersiz yoğunluğu, egzersizin süresi, kas kütesinin miktarı ve kişinin dayanıklılık kapasitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. İskelet kası tarafından, substrat iletimini arttırmak ve muhtemelen de egzersizi takiben inflamasyonu azaltmaya yardımcı olmak için IL-6 üretilir (Petersen ve ark., 2005). IL-6 aynı zamanda kas hücrelerinde de ifade edilir ve kas kasılmasına yanıt olarak plazmadaki IL-6 seviyesi yükselir. Fiziksel egzersiz sırasında, plazma IL-6'nın konsantrasyonu, metabolik süreçlere aracılık eden kaslardan salınması nedeniyle artar (AL Serrano ve ark., 2008). Sonrasında ise kas kasılmalarında, IL-6 gen ekspresyonunun ve aynı zamanda mRNA seviyelerinin yukarı regüle edildiği, ayrıca üretilen IL-6'nın egzersiz esnasında kaslardan kana nüfuz ettiği gösterilmiştir (Pedersen, BK ve Febbraio MA, 2008).

İskelet kasındaki IL-6 üretiminin miktarı, kastaki kontraktıl aktiviteye, sitozolik Ca^{+2} miktarına ve kalsinörine bağlı olarak değişebilmektedir. Egzersiz yapılması esnasında vücutta oluşan; artmış oksidatif stres, azalmış glukoz miktarı, düşük glikojen içeriği gibi metabolik ve hormonal değişiklikler kastaki IL-6 mRNA'sını ve proteinini arttırmaktadır. IL-6 aynı zamanda kasılmakta olan kas ile vücuttaki diğer organ ve dokuları arasında iletişimi sağlamaktadır (Rosa Neto JC ve ark., 2009).

Kas sitokinleri (myokinler) yalnızca egzersiz sonucunda oluşan immün değişikliklerde rol almayıp, bunun yanısıra egzersize bağlı gelişen metabolik etkilerde ve de kasın egzersiz eğitimine adapte olma sürecinde de rol almaktadır (Pedersen BK ve Febbraio MA, 2008). Yapılan çalışmalara dayanılarak, IL-6 reseptörlerinin antrenmanla birlikte zaman içinde arttığı belirtilmektedir (Fischer CP, 2006).

Egzersiz esnasında IL-6'nın salınımı, enerji yapımı ve yıkımının hızlı bir döngüde ilerlediği kaslar tarafından gerçekleştirilmektedir (Penkowa M ve ark., 2003). Dinlenme dönemine oranla, IL-6'nın çalışan iskelet kasında yaklaşık olarak yüz kata kadar artabildiği bilinmektedir (Pedersen BK, ve ark., 2007).

1.1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonunun çalışma prensibi; DNA molekülleri arasında, belirli hedef DNA dizilerinin direkt çoğaltılması üzerinedir. Yöntemin uygulanmasında çok az miktarda DNA dahi çoğaltım için yeterli olmaktadır. PZR ile istenilen spesifik bir bölgeyi çoğaltabilmek adına, kullanılan DNA örneğinin nükleotid dizisine dair bazı bilgilere sahip olmak gerekmektedir. Bu bilgi sayesinde tek zincirli halde bulunan DNA'ya bağlanacak olan iki farklı oligonükleotid primer sentezlenebilmektedir. Bu primerler, çoğaltılacak olan tek zincirli DNA'ya uygun tamamlayıcı dizilerle hibridize olmaktadır. DNA'daki hedef bölgenin sentezi ise sıcaklığa dayanıklı bir polimeraz ve deoksinükleotid trifosfat karışımı olan dNTP ile sağlanmaktadır (dNTP; A, C, T, G). Ayrıca bu polimerazın da çalışabilmesi için tampon görevi yapacak maddeler (Tris) ve tuzlar (KCl), ve özellikle önemli bir kofaktör olarak Mg^{+2} iyonları gerekmektedir (Klug, WS ve Cummings MR, 2000)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu basamakları şu şekilde ilerlemektedir;

- ✓ **Denatürasyon:** DNA zincirlerinin yüksek sıcaklık ile birbirinden ayrılma aşamasıdır.
İlk adımda, çoğaltılacak olan DNA'nın denatüre edilerek tek zincir haline getirilmesi sağlanır. Bu genomik DNA; kurumuş kan ya da semen gibi adli tıp örnekleri, uzun süredir saklanmakta olan tıbbi örnekler ve saç teli gibi değişik kaynaklardan elde edilebilir. Çift zincirli DNA örneği, tek zincirli hale gelene kadar 90-95°C de belirli bir süre ısıtılır.
- ✓ **Hibridizasyon:** Sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması aşamasıdır.
Sıcaklık 50-70°C arasında bir değere düşürülerek primerlerin tek zincirli DNA'ya bağlanması sağlanır. Bu primerler 15-30 nükleotid uzunluğunda yapay oligonükleotidlerdir ve çoğaltılacak DNA'nın sınırlandırılması için başlangıç noktası ve bitiş noktası olarak görev yaparlar.

✓ **Polimerizasyon:** Zincirin uzaması aşamasıdır.

Reaksiyon karışımına DNA polimeraz enziminin eklenmesiyle 70-75°C sıcaklıkları arasında DNA sentezi gerçekleştirilir. Polimeraz enzimi, nükleotidleri 5' ucundan 3' ucuna doğru ekleyerek, primerlerin uzamasını sağlar ve hedef DNA'nın iki zincirli kopyasını oluşturur (Klug WS ve Cummings MR, 2000 ve Akar N, 1999).

Bu döngülerin istenilen belirli sayıda tekrarlanması ile tamamlanmaktadır. Bir PZR döngüsü, bu 3 adımdan oluşmaktadır. Sonuçta ulaşılabilecek ürün miktarı da bu üç basamağın tekrar sayısına bağlıdır. Yeni oluşturulmakta olan DNA zincirlerinin sayısı her döngüde 2 katına çıkmakta ve bu zincirler bir sonraki döngü için kalıp görevi görmektedirler. Bu reaksiyonlar, sıcaklık döngü cihazı (thermocycler) adı verilen cihazlar yardımı ile döngü sayısı ve sıcaklık koşulları belirlenebilen programlar kullanılarak otomatik bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Klonlama, dizi analizi, klinik tanı ve genetik tarama ve benzeri işlemlerde de kullanılmak istenen hedef DNA parçaları bu yöntem sayesinde oluşturulmaktadır (Klug WS ve Cummings MR, 2000 ve Akar N, 1999).

1.1.6.1. Real Time PZR

Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu, aynı zamanda qPZR, kantitatif PZR, kinetik PZR veya homojen PZR olarak da adlandırılan bir reaksiyon türüdür. Nükleik asitin çoğalması ile eş zamanlı bir biçimde artış gösteren floresans sinyalinin ölçülmesi ile, kısa sürede kantitatif sonuç verebilen ve konvansiyonel PZR'a göre pek çok sayıda örnekle hem kısa sürede hem de daha düşük kontaminasyon riskiyle çalışmaya olanak sağlamakta olan bir PZR yöntemidir (Chuang MY ve ark., 2006). Geleneksel PZR tekniğinde kullanılmakta olan agaroz jel elektroforezi, PAGE (poliakrilamid jel elektroforezi), ultraviyole görüntüleme gibi yöntemler burada kullanılmamakta olup, ürün analizi reaksiyon sırasında monitörize edilmek suretiyle yapılmaktadır. Real-time PZR yöntemine bakıldığı zaman, çalışılan ürünlerin kalitatif ve kantitatif analizleri diziye özgü problemler kullanılarak veya diziye özgü olmayan floresan boyalar ile yapılmaktadır. Bu sayede ise aranan sonuçlara daha kısa sürede ve aynı zamanda daha düşük kontaminasyon riskiyle ulaşılmaktadır (Kubista M ve ark., 2006).

Kantitatif PZR sonucunda oluşan ürün miktarı, reaksiyon sırasında oluşan ürün miktarı ile orantılı olarak artmakta olan floresan boyanın verdiği VIC ve FAM ışımaları doğrultusunda belirlenmektedir (Günel T, 2007). qPZR reaksiyonu esnasında gerçekteşen her çoğaltım ile birlikte elde edilen DNA'nın miktarına göre artış göstermeye devam eden floresan ışımalar da bilgisayar programı aracılığı ile sayısal değerlere çevirilmektedir (Dorak MT, 2006).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Profesyonel futbolcularda dayanıklılık geni *IL-6* rs1800795 polimorfizmi dağılımı ve sporcu dayanıklılığındaki etkilerinin belirlenmesi için yapılan bu araştırmada çalışma grubu İzmir Altınordu Futbol Kulübü'ne bağlı 21 profesyonel futbolcudan oluşturulmuştur.

Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ne uygun bir şekilde yürütülmüş ve çalışmamız için Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan (Klinik ve İnsan Üzerinde Yapılan) Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'dan 24 Nisan 2019 Tarih ve 61351342-/2019-253 No'lu kararı ile onay alınmıştır.

3.2. *IL-6* rs1800795 Polimorfizminin Belirlenmesi

IL-6 rs1800795 polimorfizmi, izole edilen DNA materyalinden, Real-Time PCR (Applied Biosystems QuantStudio 3, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *IL-6* rs1800795 polimorfizmi, ilgili bölgeye spesifik primer (Tablo 2) kullanılarak (Cat. No.: 4351379, Thermo Fisher, USA) belirlenmiştir.

| qPZR | Dizi (5' [^] 3') |
|---------|--|
| VIC/FAM | TTCCCCCTAGTTGTGTCTTGC[C/G]ATGCTAAAGGACGTCACATTGC |

Tablo 2: Real-Time PCR analizinde *IL-6* rs1800795 tek nükleotid değişimi VIC/FAM

3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu Protokolü

- ✓ 200 µl soğuk kan ependorf tüpe aktarıldı.
- ✓ 20 µl Proteinaz K eklendi.
- ✓ 20 µl RNAz eklendi ve vortekslendi. 2 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- ✓ 200 µl Binding Buffer eklenerek homojen hale getirildi.
- ✓ 55°C'de 10 dk inkübe edildi.

- ✓ 200 µl etanol eklenerek 5 saniye boyunca vortekslendi ve karışım filtrelili tüpe aktarıldı.
- ✓ 640 µl Binding Buffer eklendi ve 13000 g'de 3 dk santrifüjlendi.
- ✓ Alt tüp atılarak filtrelili tüpe 500 µl Wash Buffer 1 eklendi ve 16000 g'de 3 dk santrifüjlendi.
- ✓ Alt tüp yine atılarak 500 µl Wash Buffer 2 eklendi ve maksimum hızda 4 dk santrifüjlendi.
- ✓ 120-130 µl Elution Buffer eklenerek 1 dk inkübe edildi.
- ✓ Maksimum hızda 1 dk daha santrifüjlenerek DNA elde edildi.

3.2.2. Real Time PCR Protokolü

| Kullanılan Malzemeler (21x) | Konsantrasyon |
|-----------------------------|---------------|
| dH2o | 74 µl |
| Master Mix | 105 µl |
| Assay | 11 µl |
| DNA Sample | 1 µl |

Tablo 3: *IL-6* rs1800795 genotip belirlenmesinde kullanılan RT-PZR reaksiyon karışımı

Yapılan Real Time PCR analizi sonucunda ilgili gen bölgesinin FAM/VIC ışımaları ve G/C dağılımları belirlenmiştir. Kişi sayılarına göre genotip ve allelik frekansları, ayrıca yüzdelik dağılım değerleri aynı zamanda ışımaya sonuçları Bulgular kısmında tablolar ve grafiklerle birlikte gösterilmiştir.

4. BULGULAR

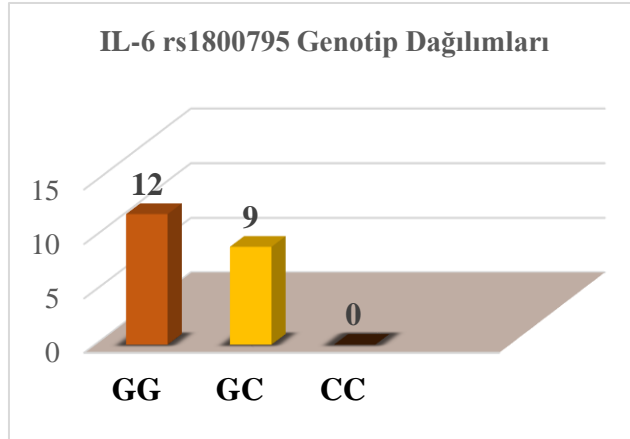
4.1. Real Time PCR Sonuçlarına Göre Dağılımlar

IL-6 rs1800795 polimorfizmi C/G nükleotid değişimine göre değerlendirilir.

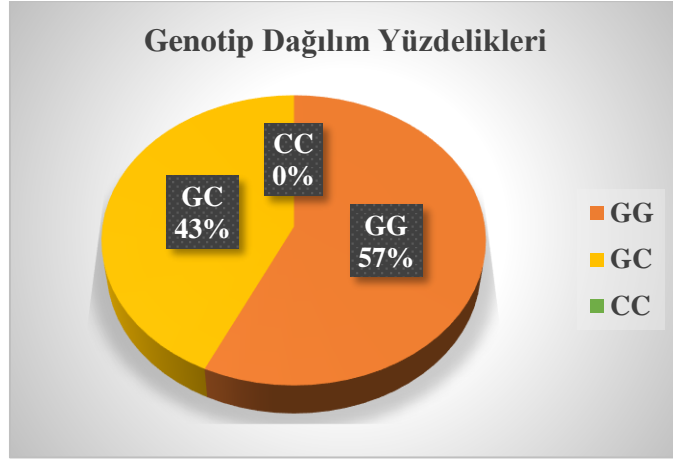
Çalışma grubunda C/C genotipine hiç rastlanmamış olup, G/C genotipi %43,0 (n=9) ve G/G genotipi %57,0 (n=12) olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunda C alleli %21,0 (n=9), G alleli %79,0 (n=33) olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

| | Genotip Frekansı | | | Alellik Frekansı | |
|----------------------|------------------|------------|----|------------------|------------|
| | GG | GC | CC | G | C |
| | 12 | 9 | – | 33 | 9 |
| %100 = 21 | %57 | %43 | – | %79 | %21 |

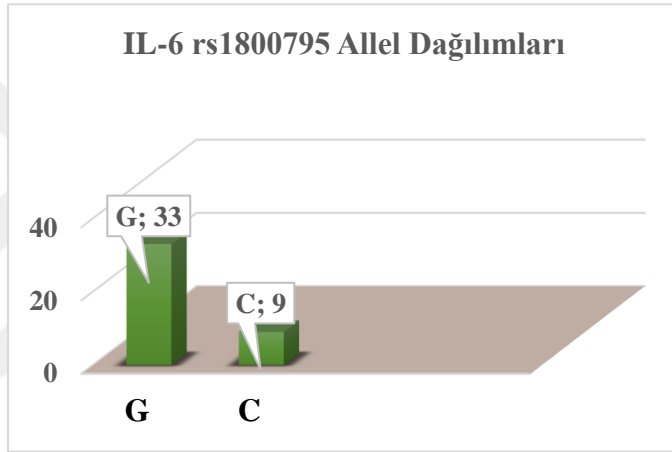
Tablo 4: *IL-6* rs1800795 Genotip ve Alellik Frekansları



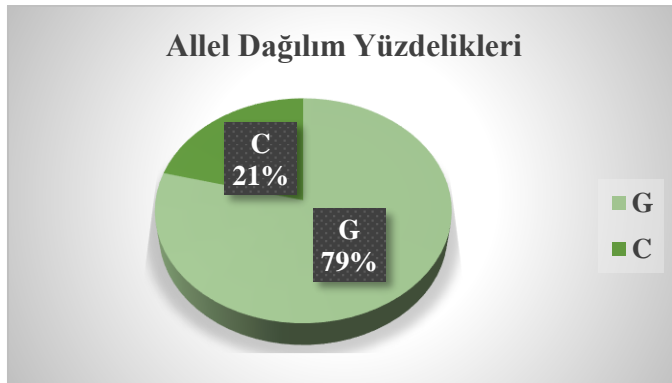
Tablo 5: *IL-6* rs1800795 Genotip Dağılımları



Tablo 6: IL-6 rs1800795 Genotip Dağılım Yüzelikleri

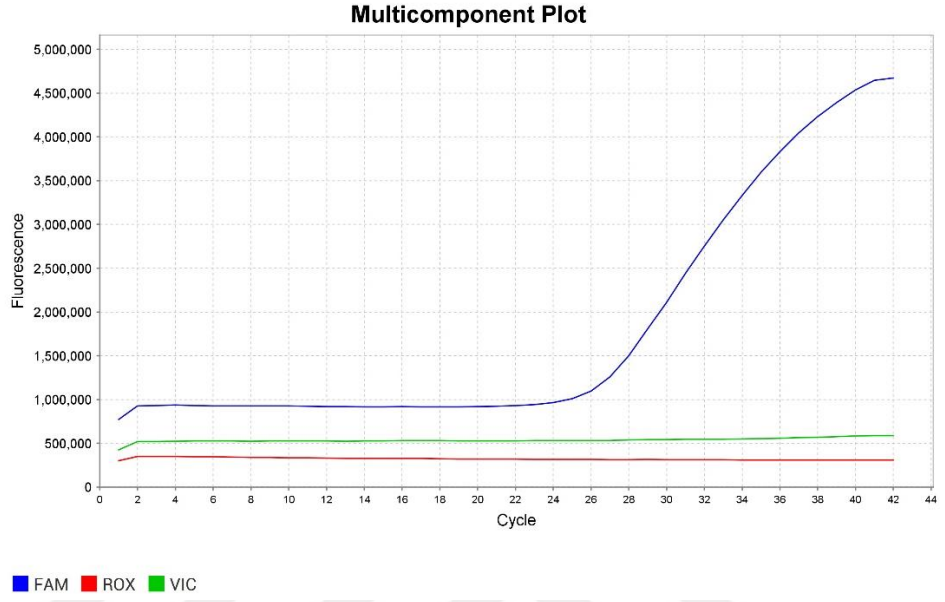


Tablo 7: IL-6 rs1800795 Allel Dağılımları

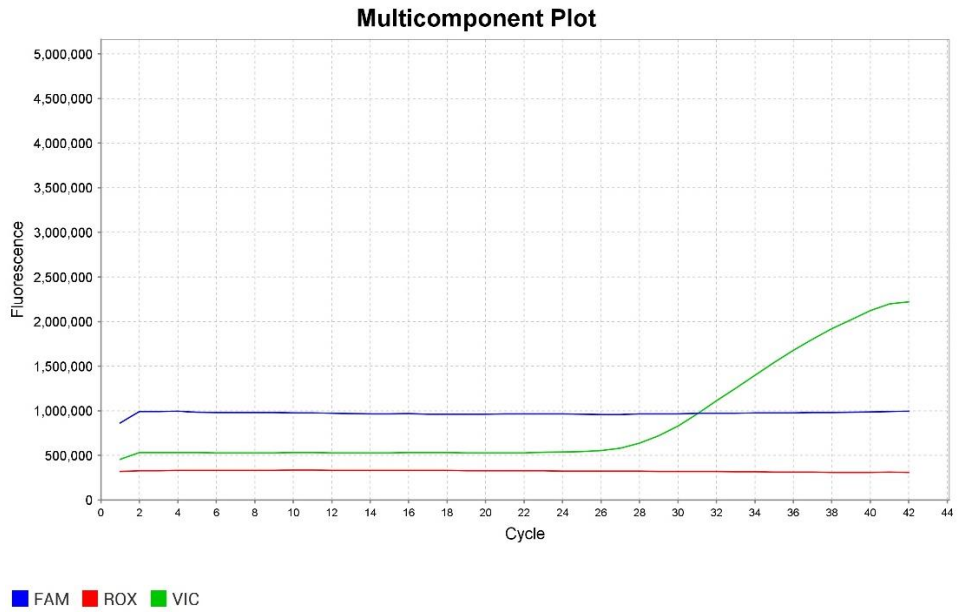


Tablo 8: IL-6 rs1800795 Allel Dağılım Yüzelikleri

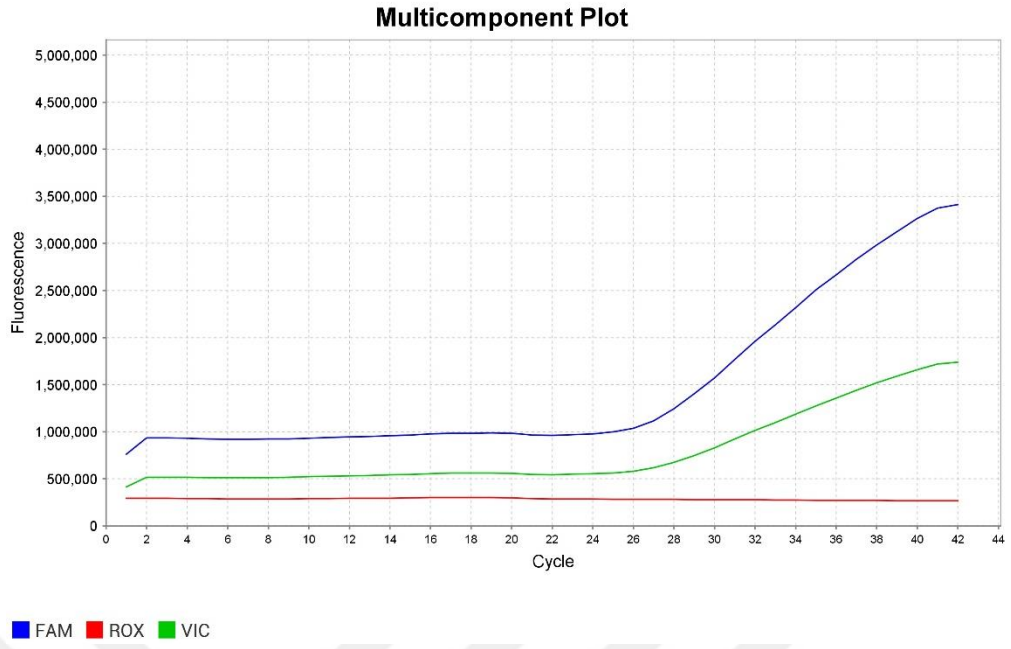
Real Time PCR sonucunda *IL-6* gen bölgesindeki FAM ve VIC ışıkları da belirlenmiştir (Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11).



Tablo 9: Real-Time PCR analizi *IL-6* FAM ışığı G alleli



Tablo 10: Real-Time PCR analizi *IL-6* VIC ışığı C alleli



Tablo 11: Real-Time PCR analizi *IL-6* FAM ve VIC ışınması G/C alleleri

Elde edilen verilere bakıldığında bu *IL-6* polimorfizmi analizinde hem genotipik hem de allel dağılımı açısından futbolcuların genelinde yüksek oranda görülen allel G alleli olmuştur. Dayanıklılık ve atletik performansa dayalı özellikle belirlenmiş bu profesyonel futbolcu çalışma grubunda, tahmin edildiği üzere C/C genotipine rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Sporcularda *IL-6* Polimorfizmi ve İlgili Literatür Çalışmaları

Günümüze kadar uzanan süreçte yapılan çalışmalar doğrultusunda, genetik parametrelerin atletik performans ve fiziksel uygunluk kapasitelerindeki önemi net bir biçimde ortaya koyulmuştur. Bugüne dek; yapısal birimler, araçlar veya enzimler ve benzeri fonksiyonel faktörlerle alakalı neredeyse 200'den fazla gen varyantı atletik performansla ilişkilendirilmiştir (Ulucan, K. ve ark., 2018). *IL-6* -174 G/C polimorfizminin yalnızca immünolojik hastalıklarla değil, bunun yanında spor biyolojisi ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (Ortlepp, J.R. ve ark., 2003). Dayanıklılık gerektiren sporlarda *IL-6* rs1800795 polimorfizminin, bireylere genetik yatkınlık sağladığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Nielsen S. ve Pedersen B.K., 2008). Güç / dayanıklılık fenotipiyle alakalı olan aday varyantlardan biri de, *IL-6* geninin -174 GC polimorfizmidir. Rs1800795 polimorfizminin G alleli, ata alel olarak kabul edilir; daha yüksek ekspresyon ve dolayısıyla daha yüksek miktarlarda *IL-6* ile ilişkilidir (Ulucan, K. ve ark., 2018). *IL-6* genindeki (rs1800795) polimorfizmde G allelinin, güçlü kasılmalar gerçekleşirken iskelet kasını koruyabildiği ve onarımda da yardımcı olabileceği; bu sayede de güç antrenmanlarında da yararlı adaptasyonları destekleyebileceği bilinmektedir (J.R. Ruiz ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da tüm bu çalışmalarla benzer ve destekleyici sonuçlara ulaşılmıştır. 21 futbolcudan oluşan kohortumuzda yapılan *IL-6* rs 1800795 polimorfizmi dağılımı analizinde C alleleline kıyasla, güç ve dayanıklılık odaklı G alleli (%79) ve GG genotipine (%57) daha fazla rastlanmıştır. 158 Polonyalı güç odaklı sporcu ve 254 gönüllü ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada, GG genotipinin ve G allelinin de güçlülük sporcularında sedanterlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Eider ve ark., 2013). İsrail (Kafkas) bölgesindeki sporcularla yapılan bir çalışmada da dayanıklılık ve güce dayalı GG genotipinin ve G allelinin yüksek sıklıkta olduğu tespit edilmiştir (Eynon ve ark., 2011). Yine çalışmamıza benzer olarak, Cenikli ve ekibi tarafından 92 seçkin Türk atlet ile gerçekleştirilen -174 G / C polimorfizmi incelemesi karşılaştırmasında ve G allel ve GG genotipinin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Cenikli ve ark., 2016).

Akut egzersizde de *IL-6*'nın kas onarımı sürecinde oldukça önemli bir role sahip olduğu tespit edilmiştir. Akut egzersiz sonrasında *IL-6*'nın, kaslardan dolaşım için serbest bırakıldığı belirlenmiştir (Pedersen, B.K. ve Febbraio, M.A., 2008). *IL-6*, anti-enflamatuar etkisini, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) veya interlökin-1 (*IL-1*) üretimini inhibe ederek gösterir, bu sayede de kas onarımında önemli ve faydalı rollere sahiptir (Petersen ve ark., 2005).

Uzun mesafe yüzücüleri ile yapılan bir *IL-6* rs1800795 polimorfizmi çalışmasında sporcularda CC genotipi ve C allel yüzdesi, uzun mesafeli yüzücülerde kısa mesafe yüzücülerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Uzun mesafe yüzücüleri arasında daha yüksek C allel ve CC genotipinin sıklığı, yüzücüler arasında egzersizle ilişkili rabdomiyoliz nadirliğinin muhtemelen diğer spor-spesifik veya su ile ilgili koruyucu mekanizmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Sigal Ben-Zaken ve ark., 2017). Yapılan çalışmaların geneline bakıldığında uzun süreli ve dayanıklılık gerektiren sporlarda G allelinin çokluğu sporcu için avantajlı bir durum olarak görülmektedir. C alleli daha çok kısa mesafe ve patlayıcı güç üzerine bir role sahip olduğundan, bu çalışmadaki sonuçlar istisnai sayılabilir. Farklı genotipik özelliklerin görülmesi bulunduğu populasyon ve coğrafyaya ve etnik kökene göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu çalışma sonuçları ile bizim elde ettiğimiz sonuçlar tam olarak örtüşmemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuçlarımız daha önceki çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışma grubumuzdaki sporcularda G allelinin, C alleli ile karşılaştırıldığı zaman daha fazla temsil edildiği görülmektedir. 21 kişilik profesyonel futbolcu kohortumuzda, dayanıklılık odaklı atletik performansa karşı bir dezavantaj olduğu düşünülen hiçbir CC genotipine rastlanmamıştır. Elde edilen bulgulara göre 21 futbolcu içinde 12 futbolcuda GG (%57), 9 futbolcuda ise GC (%43) genotipleri gözlenmiştir. Sonuçlarımız, G allel / GG genotipinin sporculardaki önemini belirtmek için yapılan önceki çalışmalarla uyumludur.

Spor genetiği alanında gerçekleştirilen son çalışmalar, genetik parametrelerin atletik performans ve fiziksel uygunluktaki önemini göstermiştir. Bugüne kadar yapısal birimlerle ilgili, araçlar ya da enzimler gibi fonksiyonel faktörlerle ilişkilendirilen 200'den fazla gen varyantı, atletik performansla ilişkilendirilmiştir. Güç/dayanıklılık fenotipi ile ilgili aday varyantlardan biri, *IL-6* geninin rs1800795 polimorfizmidir. rs1800795 polimorfizminin G alleli, ata alel olarak kabul edilir. Daha yüksek ekspresyon ve dolayısıyla daha yüksek miktarlarda *IL-6* ile ilişkilidir. Bizim kohortumuzda da, GG genotipi ve G alleli baskın olanlardır. Çalışmayı gerçekleştirdiğimiz kohortumuzdaki 21 sporcunun %79'unda G alleli bulunmaktaydı.

Farklı coğrafyalar ve popülasyonlara bağlı olarak deneklerin genetik heterojenliği, çalışmalar arasındaki farklılıkları açıklamamıza yardımcı olabilir. Diğer sınırlama, dolaşımdaki *IL-6* seviyeleri gibi biyokimyasal sonuçların olmamasıdır. *IL-6* miktarı, çevresel faktörler veya stres gibi diğer faktörlerden etkilenebilir; bu yüzden dolaşımdaki *IL-6* seviyelerini analiz etmemiz de bize bilgi verir. Atletik performansın, kısmen sporcunun genetik özellikleri ile belirlendiğine dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Verilerimiz, öncekilerle birlikte, *IL-6* geninin, G/C polimorfizminin sporcuların atletik performanslarını belirlemedeki önemini göstermektedir. Daha kesin sonuçlara ulaşmak için, genotip için daha fazla numuneye sahip olmalı ve sonuçlarımız daha ileri çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

Atletik performansa etki eden genetik faktörlerin belirlenmesi ve etkilerinin incelenmesi, ileride başarılı sporcu yetiştirmede veya genetik yapıya uygun sportif branşa yönlendirilmesi amacı ile spor bilimcilere ve sporculara önemli bilgiler verecektir.

7. KAYNAKLAR

- AKAR N, "Klinik Moleküler Patoloji'ye Giriş", Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi An-Tıp A.Ş Yayınları, Ankara, 60-75 (1999).
- AKGÜN N Egzersiz Fiziyojisi. 1994. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- AKGÜN N, (1989) Egzersiz Fiziyojisi, Ankara, Başbakanlık Gençlik Ve Spor Genel Müdürlüğü Yayını, 2(3).
- ALİKASİFOĞLU M (2006), Genotipleme Çalışmalarında Kullanılan İleri Teknik Yöntemler, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD., Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumu, 100.Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van.
- AMES PR, LONGO UG, DENARO V, MAFFULLİ N. Achilles tendon problems: not just an orthopaedic issue. Disabil Rehabil 2008; 30:1646-1650.
- ARTIŞ A S, (2009) Akut Yoğun Egzersizde Proinflamatuvar Sitokinler Ve Beyin Natriüretik Peptid (Bnp) Seviyesi İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziyojisi Anabilim Dalı, Kayseri-: 102; 3, 5, 16, 17, 60.
- ASLAN A, (2007). Futbolda Oyun Dinamiklerinin İncelenmesi ve Değerlendirilmesi, Spor
- ASLAN C S, (2012) Dar Alan Oyunları İle İnterval Koşu Antrenman Yöntemlerinin Futbolcuların Seçilmiş Fiziksel Fiziyojisi ve Teknik Kapasiteleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara (Danışman: Prof. Dr. G ERSÖZ).
- BANGSBO J, (2003). Physiology of training. In: Science and soccer (edited by Reilly T and Williams A. M.). London, Routledge;13:47-58
- BANGSBO J, MOHR M, & KRUSTRUP P (2006). Physical and metabolic demands of training
- BAYRAKTAR B, DİNÇ C, YÜCESİR İ, EVİN A, 'Injury evaluation of the Turkish national football team over six consecutive seasons' Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2011a;17 (4):313-317
- BAYRAKTAR B, KURTOĞLU M. (2011) Sporda performans ve performans artırma yöntemleri. İçinde: Atasü T. Yücesir İ. Bayraktar B. editörler. Dopingle mücadele ve futbolda performans artırma yöntemleri. 2. baskı. Ankara: Ajansmat Matbaacılık; s. 301-328.
- BENNERMO M, HELDC, STEMME S, ERİCSON C G, SİLVEİRA A, GREE nF, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? Clin Chem 2004;50:2136-40.
- BEZCİ S, KAYA Y, (2010) Elit Bayan Taekwondo'cularda Antrenman Öncesi Ve Sonrası Bazı Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi, Pamukkale Journal Of Sport Sciences, Vol. 1, No. 2, Pg:1-16.

- BODNER M E, RHODES E C, (2000). A review of the concept of the heart rate deflection point. Academic Search Premier. Sports Medicine. 01121642, Vol. 30, Issue 1.
- BOMPA T ve BUZZİCHELLİ C, (2015). Periodization Training for Sports, 3E. Human kinetics
- BOMPA T, (1998) Antrenman Kuramı ve Yöntemi. (Keskin İ, Tuner BA.). Ankara:Bağırçan Yayınevi
- CENİKLİ A, NURSAL AF, TURAL E, POLAT Y, TASMEKTEPLİGİL MY, YİGİT S. The Correlation between Rs1800795 Variant of IL-6 and Sports Performance among Turkish Elite Athletes. International Journal of Humanities Social Sciences and Education 2016; 3(11); 1-5.
- CERİT, M. (2006). Ace Genotipi ve Kısa Süreli Aerobik Performans Gelişimi İlişkisi, Doktora Tezi, İzmir Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- ÇOLAKOĞLU, F.F., ŞENEL, Ö. (2003) Sekiz Haftalık Aerobik Egzersiz Programının Sedarter Orta Yaşlı Bayanların Vücut Kompozisyonu Ve Kan Lipidleri Üzerindeki Etkileri, Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 1(1).
- DE MOOR, M.H., SPECTOR, T.D., CHERKAS. L.F., FALCHİ, M., HOTTENGA, J.J., BOOMSMA, D.I., DE GEUS, E.J. (2007) Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. Twin Res Hum Genet. 10 (6): 812-20
- DELİCEOĞLU G, MÜNİROĞLU S. (2005). The Effects of the speed function on some technical elements in soccer, The Sport of Journal;(8):1543-9518.
- DİB C (1996), A Comprehensive Genetic Map Of The Human Genom Based On 5,264 Microsatellites. Nature. 380: 152-154.
- DORAK MT (2006) Real-time PCR, School of Clinical Medical Sciences (Child Health) Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, UK. ISBN 0–203–96731–3 Master e-book ISBN, 39–62
- EİDER J, CİSZCZYK P, LEONSKA-DUNIEC A et al (2013) Association of the 174 G/C polymorphism of the IL6 gene in Polish power-orientated athletes. J Sports Med Phys Fitness 53(1):88-92.
- ENİSELER N (2010). Bilimin Işığında Futbol Antrenmanı. Manisa.75-78.
- EREN SH, (2008). Sıçanlarda Melatonin Desteğinin Akut (Hafif ve Ağır) Egzersizle Çesitli Dokularda Olusan Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Durum Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Konya: 47; 11,12,13.
- EYNON N, RUIZ JR, MECKEL Y et al (2011) Is the -174 C/G polymorphism of the IL6 gene associated with elite power performance? A replication study with two different Caucasian cohorts. Exp Physiol 96(2):156-62.
- FİSCHER CP (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? Exerc. Immunol. Rev. 12: 6-33.

- GAYAGAY G, YU B, HAMBL B, BOSTON T, HAHN A, CELERMAJER DS, TRENT RJ (1998) Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance. *Human Genetics*;103: 48-50.
- GÜNAY M, YÜCE A İ, OCAK Y, (2017). Futbol- Futbol antrenmanının bilimsel temelleri.
- GÜNAY M, TAMER K, CİCİOĞLU İ, (2005). Spor Fizyolojisi Ve Performans Ölçümü Gazi Kitap Evi.
- GÜNAY M, TAMER K, CİCİOĞLU İ, (2006). Spor fizyolojisi ve performans ölçümü (Physiology International Congress on Sports Medicine Applied to Football (Vol. 11, pp. 795-801). Rome: D. Guanello
- GÜNAY M, YÜCE Aİ, ÇOLAKOĞLU T, 'Futbol Antrenmanının Bilimsel Temelleri', Seren Matbaacılık, Ankara; 1996, S: 8, 42
- GÜNEL T, (2007) Gen Anlatımının Kantitatif Analizi 'Real-Time PCR, Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 27 763-767
- IŞIK A, (2008) "Sportif Performans ve Genetik", Klinik Gelişim Dergisi, ss.37-39.
- JEURISSEN A, BOSSUYT X, CEUPPENS JL, HESPEL P, (2003) The Effects Of Physical Exercise On The Immune System, *Ned Tijdschr Geneesk.* Jul 12;147(28):1347-51.
- KILIÇTURGAY K, (2003) İmmünoloji. 3. baskı. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi
- KIRAĞASI N, SÖNMEZ A, (2016). 6-10 Yaş Temel Futbol Hareket Eğitimi, TFF Eğitim Yayınları, Bilnet Matbaacılık, İstanbul.
- KLUG WS, CUMMINGS MR, "Genetik Kavramlar", 6. Baskı, Çeviri: Prof. Dr. Cihan Öner, Prentice Hall, Ankara, 530-535 (2000).
- KRİSTA S, BRİAN RM, Anaerobic Threshold: The Concept and Methods of Measurement. *Can. J. Appl. Physiol.* 28(2): 299-323, (2003).
- KUBİSTA M, ANDRADE JM, BENGTESSON M, FOROOTAN A, JONÁK J, LİND K, SİNDELKA R, SJÖBACK R, SJÖGREEN B, STRÖMBOM L, STÅHLBERG A, ZORİC N, (2006) The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27 95-125.
- MA H, SHİEH KJ, CHEN G, QİAO XT, CHUANG MY, (2006). Application of Real-time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), *The Journal of American Science*.
- MAFFULLİ N, LONGO UG, GOUGOULİAS N, LOPPİNİ M, DENARO V, Long-term health outcomes of youth sports injuries. *Br J Sports Med* 2010; 44:21-25.
- MCGUİGAN M, (Ed.). (2017). Developing Power. *Human Kinetics*.
- MYERSON S, HEMİNGWAY H, BUDGET R, MARTİN J, HUMPHRİES S, MONTGOMERY H, (1999) Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 87:1313–1316.

- NELSON R M, (2017). The Effects of Off-Season and In-Season Training on Lactate Threshold in NCAA Division III Female Soccer Players. Honors Thesis Submitted for partial fulfillment of the requirements for graduation with honors in Biology, Exercise Science, from Hamline University.
- NIELSEN S, PEDERSEN BK, (2008) Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol* 8: 346-51.
- ORTLEPP JR, METRIKAT J, VESPER K, MEVISSSEN V, SCHMITZ F, ALBRECHT M, et al. The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J MolMed* 2003;81:578–84.
- OSTRANDER EA, HUSON HJ, OSTRANDER GK (2009) Genetics in athletic performance. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 10; 407-29.
- PEDERSEN BK, AKERSTROM TC, NIELSEN AR, FISCHER CP, (2007) Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103: 1090-3.
- PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379–406.
- PENKOWA M, KELLER C, KELLER P, JAUFFRED S, PEDERSEN BK, (2003) Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J* 17(14): 2166-8. *Sports Med* 2000;34:246–251.
- PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-62.
- REES JD, WILSON AM, WOLMAN RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:508-521.
- ROSA NETO JC, LIRA FS, OYAMA LM, ZANCHI NE, YAMASHITA AS, BATISTA JR. ML, (2009) Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol* 106: 697–704.
- SANTOS CG, PIMENTEL-COELHO PM, BUDOWLE B, DE MOURA-NETO RS, DORNELAS RIBEIRO M, POMPEU FA, SILVA R, (2015). The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the "next generation". *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 26(6), 600-12.
- SCHMIKLI SL, DE VRIES WR, INKLAAR H, BACKX FJ. Injury prevention target groups in soccer: injury characteristics and incidence rates in male junior and senior players. *J Sci Med Sport* 2011;14:199-203
- SERRANO AL, BAEZA-RAJA B, PERDIGUERO E, JARDI M, MUNOZ-CANOVES P, (2008) Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *CellMetab.* 7,33–44.doi:10.1016/j.cmet. 11.011.

- SEVİM Y. (1995). Antrenman Bilgisi. Ankara: Gazi Büro Kitabevi. Özkan Matbaacılık
- SİGAL BEN-ZAKEN, ALON E, DAN N, RABİNOVİCH M, KASSEM E, MECKEL Y. Sports Med Open. 2015 Dec; ACTN3 Polymorphism: Comparison Between Elite Swimmers and Runners
- SMAROS G, (1980). Energy usage during a football match. In Proceedings of the 1st
- STOLEN T, CHAMARI K, CASTAGNA C, WISLOFF U. 2005. Physiology of Soccer. Sports Medicine. 35(6):501–536.
- ŞENİŞİK SÇ, (2015) Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi Spor Hekimliği Dergisi Cilt: 50, S. 11-20.
- ULUCAN K, GÖLE S, (2014) ACE I/D Polymorphism Determination in Turkish Elite Wind- surfers. Sports Science Review, XXIII(1-2), 79- 84.
- ULUCAN K, SERCAN C, EKEN BF, EREL Ş, ÜLGÜT D, KAPICI S, Spor Genetiği Ve Ace Gen İlişkisi, İnönü Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2016, 3(2), 26-34
- ULUCAN K, TOPAL ES, YAMAN B, BIYIKLI T, (2015). Athletic Performance, Genetics and Gene Doping. İKSST Derg, 7(2), doi:10. 5222 /iksst.2015.058.
- VİDER J, LEHTMAA J, KULLİSAAR T, (2001) Acute İmmune Response İn Respect To Exercise- İnduced Oxidative Stres, Pathophysiology 7 263–270
- YILDIZ SA, (2012). Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir. Solunum dergisi, 14(1), 1-8.
- ZORBA E, (2001) Fiziksel Uygunluk, Gazi Kitabevi, Muğla