



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENÇ SPORCULARDA BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR *BDNF* GENİ
rs6265 POLMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Elif YONTAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. KORKUT ULUCAN

İSTANBUL – 2020

T.C
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENÇ SPORCULARDA BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR *BDNF* GENİ
rs6265 POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Elif YONTAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. KORKUT ULUCAN

İSTANBUL-2020

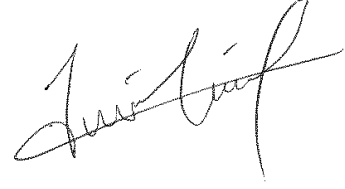
T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı :Nörobilim
Program :Nörobilim
Öğrenci No :174202035
Öğrenci Adı Soyadı :Elif YONTAN

Genç Sporcularda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Geni rs6265 Polimorfizminin Belirlenmesi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından **10.02.2020** tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

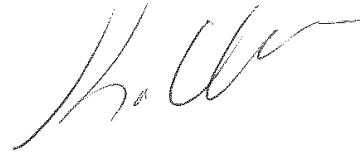
Jüri Başkanı : Doç.Dr.Mesut KARAHAN
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Danışman : Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Nihal Şehkar OKTAY
(Marmara Üniversitesi)

İmza



ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdür V.

ÖZET

GENÇ SPORCULARDA BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR *BDNF* GENİ rs6265 POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Çalışmamızda, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin belirli nöronları üzerinde etkili olup, mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklemeye yardımcı olan ve yeni nöronların, sinapsların büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden *BDNF* geninin rs6265 polimorfizmini futbolcularda incelenmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda 34 genç futbolcunun analizleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmış ve (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.06/2018/797)] Helsinki-II deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Sporculardan ağız içi epitel hücreleri, DNA toplayıcı çubuklar (swap) yardımıyla toplanmış ve DNA izolasyonu ticari kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genotipleme ise Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile tamamlanmıştır. Bu yöntemde genotipleme kiti olarak TaqMan SNP Genotipleme ve TaqMan Universal Master Mix kullanılmıştır. Genotip sonuçları yüzdeleri olarak saptanmıştır. Kohortumuzda *BDNF* rs6265 polimorfizm sırasıyla AG 12(%40) ve GG 18(%60) dir. Kohortumuzda AA genotipine rastlanmamıştır. Allel dağılımı ise A alleli 12(%20) G alleli ise 48(%80) olarak saptanmıştır. *BDNF* rs6265 polimorfizminin dopamin ile ilgili önemli bir genetik faktör olduğunu düşünmekteyiz. Sporcuların atletik performanslarının saptanmasında mental faktörler önemlidir. *BDNF* rs6265 polimorfizminin bu konuda analiz edilmesinin sporcular için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *BDNF*, Futbolcu, rs6265, Genetik, Spor, SNP

ABSTRACT

DETERMINATION OF BRAIN-BASED NEUROTROPHIC FACTOR BDNF GENERAL rs6265 POLYMORPHISM IN YOUNG SPORTSMEN

In our study, it was aimed to examine the rs6265 polymorphism of the BDNF gene, which is effective on certain neurons of the central nervous system and peripheral nervous system, which helps support the survival of existing neurons and promotes the growth and differentiation of new neurons, synapses. In this context, analyzes of 34 young footballers were carried out. Our study was approved by the Non-Interventional Ethics Committee of Üsküdar University and was conducted in accordance with the Helsinki-II declaration (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.06 / 2018/797). Intraoral epithelial cells from the athletes were collected with the help of DNA collecting rods (swap) and DNA isolation was performed using a commercial kit. Genotyping was completed by Real Time Polymerase Chain Reaction method. In this method, TaqMan SNP Genotyping and TaqMan Universal Master Mix are used as genotyping kit. Genotype results were determined as percentages. In our cohort, BDNF rs6265 polymorphism is AG 12 (40%) and GG 18 (60%), respectively. No AA genotype was found in our cohort. The allele distribution was 12 (20%) and the G allele was 48 (80%). We think that BDNF rs6265 polymorphism is an important dopamine related genetic factor. Mental factors are important in determining athletic performance of athletes. We think that it is important for athletes to analyze BDNF rs6265 polymorphism in this regard.

Keywords: *BDNF*, Footballer, RS6265, Genetics, Sports, SNP

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans hayatım için Üsküdar Üniversitesini seçmemin öncelikli sebebi olan, değerli Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN başta olmak üzere;

Tezimin planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana öğrenme fırsatı veren, her zaman manevi yardımlarını esirgemeyen, yoğun çalışmalarının arasında dahi beni sabırla dinleyen, destek olan, ve beni tez öğrencisi olarak kabul eden, Spor genetiği denilince akla gelen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a

Tezimin başından sonuna kadar laboratuvarında bilgileri ile yardımcı olan, tezimi birlikte yaptığım ve yardımları ile birlikte ilk andan itibaren arkadaşça davranan, değerli laboratuvar sorumlumuz Sayın Canan SERCAN ve Tolga POLAT'a

Dünya ya geldiğim, kendimi bilmeye başladığım andan itibaren her an yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilime ve bilim insanına sonsuz değer veren, benim ve kardeşimin her konuda olduğu gibi bu yolda da ufkumuzu geliştirmemiz için gayret eden, hakkını ödeyemeyeceğim canım babam Selim YONTAN'a

İlk andan beri desteğini esirgemeyen manen bir an olsun yanımdan ayrılmayan, hasta yatağında son sözleri eğitimin önemi ve doğru insan olmamızla ilgili nasihatlar olan saygı değer dedem Orhan VURAL'a

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım..

Elif YONTAN

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

20.05.2019

Elif YONTAN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Sporun Tarihi.....	3
2.2 Futbol Sporu ve Tarihçesi	3
2.3 Futbol & Sporcu Fizyolojisi	4
2.3.1.Adenozin Trifosfat	5
2.3.2.Fosfokreatin – Kreatin Sistemi.....	6
2.3.3.Glikojen – Laktik Asit Sistemi.....	7
2.3.4.Aerobik Sistem	7
2.4.Genom	8
2.4.1. İnsan Genom Projesi	9
2.5. Spor Genetiği.....	10
2.5.1. Atletik Performans	12
2.6.Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)	12
2.7.BDNF Geni	13
2.8. <i>BDNF</i> (rs6265) Polimorfizmi.....	15
2.9. <i>BDNF</i> (rs6265) İle Spor İlişkisi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1.Kullanılan Aletler	17
3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	17
3.3. Kullanılan Ticari Kitler	17
3.4. Kullanılan Primerler	17
3.5. Kullanılan Bilgisayar Programları	18
3.6. Swap DNA izolasyonu	18

3.7. Ön hazırlık:.....	18
3.8. Çalışma:.....	18
3.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)	18
3.10. Örneklem Grubunun Oluşturulması	19
3.11. Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formu.....	19
3.12. Etik Kurul Onayı	19
3.13. Laboratuvar	20
4. BULGULAR	21
4.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları	21
4.2. <i>BDNF</i> (rs6265) Polimorfizminin Genotiplerinin Belirlenmesi	21
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR.....	29
Ek.1. Etik Onay Formu.....	36
Ek 2. Özgeçmiş.....	37

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: BDNF PCR protokolü için kullanılan primer	17
Tablo 2: Kohortumuzda ki BDNF rs6265 Polimorfizmi Sonuçları.....	21
Tablo 3: Kohortumuzda BDNF rs6265 Allel Dağılımı.....	21



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Adenozin Trifosfat (ATP) ın basit görünümü	5
Şekil 2: Kas Kasılması için Enerji Sağlayan Metabolizmalar.....	6
Şekil 3: “A” Allelinin VIC Boyası ile Belirlenmesi	22
Şekil 4: “G” Allelinin FAM Boyası ile Belirlenmesi.....	23



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP : Adenozin Trifosfat

A : Adenin (nükleotit)

G : Guanin (nükleotit)

C : Sitozin (nükleotit)

T : Timin (nükleotit)

DNA : Deoksiribonükleik asit

RNA : Ribonükleik asit

AMP : Adenozinmonofosfat

ADP : Adenozindifosfat

SNP : Tek Nükleotit Polimorfizmi

BDNF : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

PCR : Polimeraz Zincirleme Tepkimesi

ACTN₃ : Alfa-Aktinin-3

mRNA : mesajcı Ribonükleik asit

ACE : Anjiyotensin-dönüştürücü enzim

ECT : Elektrokonvülsif tedavinin

1.GİRİŞ

Spor, gündelik ya da organize katılımı, katılımcılara kısmen zevk verirken fiziksel yetenek ve becerileri kullanmayı, sürdürmeyi ya da geliştirmeyi amaçlar. Bazı durumlarda izleyiciler için eğlenceyi amaçlayan tüm rekabetçi fiziksel aktivite ya da oyunları içerir (McKay ve ark., 2019).

Futbol; aerobik(oksijenli) ve anaerobik(oksijensiz) süreçlerin sürekli olarak yer değiştirerek kullanıldığı hız, kuvvet, dinamiklik, esneklik, hareketlilik, denge, kas ve kardiovasküler dayanıklılık, koordinasyon gibi faktörlerin performansa etki ettiği yüksek dereceli programlılık gerektiren bir spor olarak tanımlanmaktadır (Akgün, 1994).

Bir futbol maçında, üst seviyedeki oyuncular % 80-90 seviyedeki kalp atım hızında, anaerobik eşiğe yakın bir yoğunlukta ortalama 10 km koşmaktadırlar. Futbol oyunu esnasında ani hareketler, sıçrama, topa vurma gibi patlayıcı kuvvet gerektiren hamleler çokça bulunmaktadır. Bu fizyolojik değişimler sporcudan sporcuya, takımda bulunduğu konuma ve takımının oyun stiline göre değişiklik gösterir (Gregson ve ark., 2010). Bundan dolayı oyuncular bir tek alanda üst düzey seviyeye sahip olmak yerine futbolla ilgili tüm alanlarda yeterli bir kapasiteye sahip olmak zorunluluğundadır (Stølen, Chamari, Castagna ve Wisløff, 2005).

Atletik performans, sporcuların herhangi bir spor aktivitesinde yansıttıkları zihinsel ve fiziksel performanslarının birleşerek sonuç bulmuş hali olarak kabul edilmektedir. Araştırmalar atletik performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Geri kalanı ise antrenman, beslenme, ekipman, motivasyon, uyku ve genetik dışı faktörlerle ilişkilidir (Lopez-Leon ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada sporcuların yüksek seviye performans vermeleri iki farklı sebebe bağlanmaktadır. İlki genetik yatkınlık, ikincisi ise yüksek seviyede sahip oldukları çalışma ahlakına sahip bir birey olmaktır. Yine günümüzdeki başarı oranı yüksek sporcuları incelediğimizde sporcunun genetik tipi (genotip) ve anatomik, fizyolojik ve davranışsal özelliklerinden oluşan atletik (fenotip) tipinin başarıda önemli bir yerinin olduğu ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar hücrel metabolik olaylar çalışma ve spor yardımı ile geliştirilse de vücut tipi fiziksel özelliklerimize sebep olan genlerimiz bu konuda önemli rol almaktadır (Smith, 2003).

Spor genetiği, sporcuların genetik dzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi ile ortaya konmasının ardından, sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Yalnızca bireysel sporlarda değil, takım oyunlarında ki başarı için, genetik yapısını tanıyan sporcularda uygun antrenman ve beslenme programlarının oluşturulması başarıda büyük bir yer almıştır. Bu sebeptendir ki spor genetiği alanının popüler bir alan haline gelmesinde etkili olan çalışmaların yanı sıra sporun büyüyen ekonomisinin de katkılarıyla büyük önem kazanmıştır (Ulucan ve ark., 2014).

BDNF olarak da bilinen beyin kaynaklı nörotrofik faktör, insanlarda *BDNF* (Jones, 1990; Maisonpierre ve ark., 1991) tarafından kodlanan bir proteindir (Binder ve ark.,2004). *BDNF*, büyüme faktörlerinin nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofik faktörler beyinde ve çevresinde bulunur. *BDNF*, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin seçili nöronları üzerinde etkili olup, hali hazırdaki mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklemeye yardımcı olur ve yeni nöronların, sinapsların büyümesini ve farklılaşarak görevini almasına teşvik eder (Acheson ve ark., 1995; Huang,2001). Beyinde, hipokampus, korteks ve n beyinde aktiftir. Bunlar; ğrenme, hafıza ve yüksek düşünme için hayati olan alanlardır (Yamada, Nabeshima, 2004). Ayrıca retinada, motor nöronlarda, böbreklerde, tükürükte ve prostatta da gözlemlenir (Mandel ve ark., 2009).

Bu çalışmada geçen sporcularda *BDNF* geninde olan rs6265 polimorfizminin belirlenmesi ve ne gibi etkiler ortaya çıkardığının anlaşılması amaçlanmıştır. Böylelikle çalışmamızın yeni bir disiplin olan spor genetiği alanında katkı sağlamış bir çalışma olacağı ve bu alanda yapılan diğer genetik çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sporun Tarihi

Spor milattan önceki çağlardan beri süre gelmiştir. Zamana, yaşam koşullarına ve coğrafi konuma göre değişiklik gösterse de daima hayatımızda olmuştur (Crowther, Nigel, 2007).

İnsanlar, tarih boyunca koşular, tırmandılar, ağır nesnelere kaldırdılar, yüzdüler. Ne var ki, bu fiziksel etkinlikleri her zaman spor amacına yönelik ve yarışma biçiminde yapmak yerine hayatta kalmak için gerçekleştirdiler. Eski zamanlarda savaşlara hazırlamak için yapılan bedensel zindelik ve kas hareketi, gelişimi gerektiren hareketler, daha sonraları farklı amaçlarla yapılmaya başlandı. Sporda, eğlence amacı ile yapılan buluşmaların en bilineni ve ilki Olimpiyat oyunlarıdır. İlk olimpiyatlar, Eski Yunan'da Tanrı Zeus adına yapılan şenlikler olarak geçmektedir. M.Ö. 776 yılında Yunanistan'ın Olimpia bölgesinde, Sparta Kralı Likorgos'un da önerisiyle yapılan şenlikler, tarihteki ilk olimpiyat oyunlarını olarak tarihe geçmiştir (Crowther, Nigel, 2007).

Bireylerin spora ilişkin algıları, buldukları toplumsal tabakayı da yansıtmaktadır (Yılmaz, Cihan, 2013).

Bulgulara göre, gençlikten yaşlılığa spora katılımın azaldığı, ancak düzenli spor yapmanın arttığı görülmektedir. Gençlikten yaşlılığa, yüzme, atletizm, pilates, step-aerobik, fitness, uzakdoğu sporları, güreş, bisiklet, satranç gibi bireysel sporlar ile voleybol, basketbol, futbol gibi takım sporlarına katılımın azaldığı; yürüyüş, cimmastik branşlarında ise katılımın arttığı görülmektedir. Yaş arttıkça, yaşlanmayı geciktirme, zinde olma, fazla kiloları verme ve arkadaş kazanma amacıyla spor yapma isteğinin arttığı, bununla birlikte, düzgün bir vücuda sahip olma, eğlenme ve başarı arzusu amacıyla spor yapmanın azaldığı görülmektedir (Murat, 2018).

2.2 Futbol Sporu ve Tarihçesi

Futbol, takım oyunları ailesinin bir üyesidir. Derece kazanmak için topa tekme atarak kale dedikleri topun geçmesi gereken çizgi içerisine girmesi ile gol kazanılır. Futbol kelimesi normalde kelimenin kullanıldığı bölgelerdeki en popüler olan futbol şekli anlamına gelir. Yaygın olarak adlandırılan futbollar; gridiron futbolu (özellikle Amerikan futbolu veya

Kanada futbolu), ragbi futbolu (ragbi ligi veya ragbi birliği), ve Galyalı futbolu (Reilly ve ark., 2003) olarak bilinmektedir.

Dünyanın genel olarak sevdiği oyunun çağdaş tarihi 100 yıldan fazladır. Başlangıcı, 1863 yılında, İngiltere'deki Futbol Birliği'nin kurulmasıyla İngiltere'de başladı. Futbol Birliği'nin amacı kuralları sabit tek bir futbol oyunu kurulmasıdır (Harvey, Adrian, 2005).

2.3 Futbol & Sporcu Fizyolojisi

Futbol yüksek şiddetli aktivitelerle düşük şiddetli aktivitelerin bir araya gelmesiyle oluşan bir takım oyunudur (Svensson, Drust, 2005). Futbolun fizyolojik beklentileri futbolcuların aerobik, anaerobik, kuvvet, esneklik ve çabukluk kapasitelerinin yeterli düzeyde olmasını gerektirir. Bu fizyolojik gereklilikler sporcudan sporcuya, oynadığı takımdaki yerine ve takımının oyun stiline göre değişiklik gösterir (Reilly, 2002; Bradley ve ark., 2009; Di Salvo ve ark., 2009; Gregson ve ark., 2010). Sporcu ve antrenörü için önemli olan sporcunun fiziksel kondisyonu ile ilgili en detaylı bilgileri en kısa sürede toplayıp, sporcusunu tanıyıp kısa ve uzun dönemli antrenman programlarını net olarak belirlemektir (Svensson, Drust, 2005).

Birçok spor dalında olduğu gibi futbol oyununda da performansın açığa çıkması için pek çok faktörün bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu faktörler, genetik miras, antrenman, sporcunun sağlık durumu olarak adlandırılabilir. Yapılan bir çalışma sporcuların yüksek seviye performans vermelerini ise iki farklı yaklaşımla açıklamaktadır. Birincisi genetik yatkınlık, ikincisi ise yüksek seviyede motive şekilde çalışma prensibine sahip bir birey olmak (Smith,2003).

Spor fizyolojisini incelediğimizde; vücudun ağır egzersizdeki kadar ağır bir stresle karşılaştığı durum sayısı nadirdir. Ağır egzersizlerin uzun süre devam etmesinin ölüm ile sonuçlanma riski vardır. Buna örnek olarak; yüksek ateşi olan kişinin ölüme yakın dönemde vücut metabolizması yüzde yüz artar. Bunu bir sporcuyla karşılaştırdığımızda maraton yarışında vücut metabolizması normalin yüzde 2000 üzerine olarak ölçülebilir (Guyton, Hall, 2017).

Spor fizyolojisindeki araştırmalarda genellikle erkek atletler üzerindeki çalışma sonuçlarından dolayı erkek sporculardaki veriler ile çalışılmakta ve dikkate alınmaktadır. Fakat başarı oranı spor dallarına göre kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Örneğin

yüzme sporunda yapılan bir araştırma sonucunda; kadınlarda derialtı yağının fazlalığının ısı kaybını önlemesi, yüzmeyi kolaylaştırması ve bu korunan enerjiyi daha uzun süre kullanabilme avantajı vardır (Guyton, Hall, 2017).

Erkek testislerinden salgılanmakta olan testosteron hormonunun, vücudun hemen her bölümünde etkili olmasının yanı sıra özellikle kaslarda protein birikimini arttırmak adına güçlü bir görevi vardır. Testosteron seviyesi normal olan bir erkeğin kasları sportif aktivitede çok az bulunmuş olsa bile testosteronu bulunmayan kadınlardan yaklaşık yüzde 40 daha fazladır (Sgro, Luigi,2017; Guyton, Hall, 2017).

Kasların da vücudun diğer kısımlarında olduğu gibi metabolik sistemi mevcuttur. Üç farklı metabolik sistemin ölçülmesi ile varılan sonuçlar fiziksel aktivitenin sınırlarını belirlemesine yön verir. Bu sistemler; fosfokreatin –kreatin sistemi, glikojen – laktik asit sistemleri ve son olarak aerobik sistemlerdir (Pearce EL, Pearce EJ,2013).

2.3.1.Adenozin Trifosfat

ATP kas kasılmasına baş rol oynayan enerji kaynağıdır. Basitleştirilmiş formülü Şekil-1 de gösterildiği gibi Adenozin molekülü ve üç adet fosfat zincirinden oluşur.

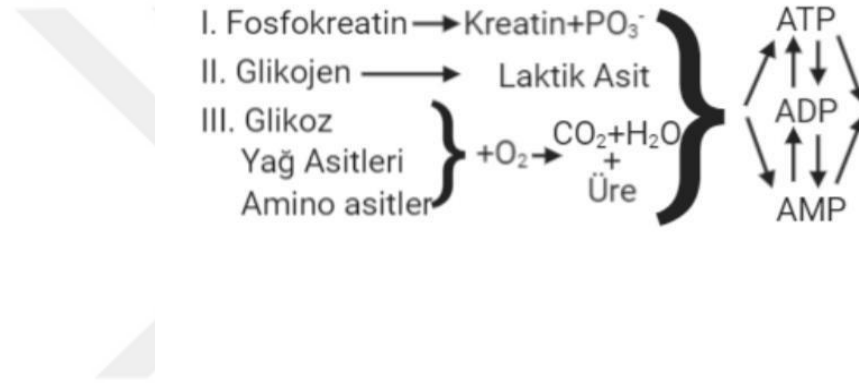


Şekil 1: Adenozin Trifosfat (ATP) in basit görünümü

(Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabından modifiye edilmiştir.)

Adenozin molekülüne bağlanan fosfatlar yüksek enerjili fosfat bağları içerir. Normal şartlar altında bir ATP molekül içerisinde ki yüksek enerjili fosfat bağlarının her birinde 7300 kalori depo edilmektedir. Bu nedenle Adenozin molekülünden bir fosfat ayrıldığı zaman 7300 kalori açığa çıkmış olur. Bu da kas kasılmasında kullanılabilir. İkinci fosfat kökü ayrıldığı zaman da aynı şekilde 7300 kalori açığa çıkar. Birinci fosfat kökünün ayrılmasıyla ATP, adenozin difosfata (ADP), ikinci fosfatın ayrılmasıyla ADP adenozin monofosfat'a (AMP) ye çevrilir (Waker, 2013).

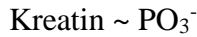
İdmanlı sporcularda dahi sadece 3 saniye kas gücüne yetecek kadar ATP hazırda bulunabilir. Bu nedenle, kısa süreli atletik performans esnasında dahi birkaç saniye dışında ATP ‘nin sürekli yeniden yapımı gerekir. Şekil – 2 de tüm metabolik sistemler gösterilmiştir. Bu şekilde de ve önceli paragrafta da bahsettiğimiz üzere ATP ilk olarak ADP’ye sonrasında da AMP’ye yıkılması ile kaslarda kasılma süreci için gerekli enerji serbest bırakılmış olur. Şeklin sol tarafında da kas liflerinde adenozin trifosfatın sürekli olarak yeniden yapılandırılmasından sorumlu üç farklı mekanizma gösterilmektedir (Guyton, Hall, 2017).



Şekil 2: Kas Kasılması için Enerji Sağlayan Metabolizmalar
(Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabından modifiye edilmiştir)

2.3.2.Fosfokreatin – Kreatin Sistemi

Fosfokreatin, kreatin fosfat olarak da bilinir. Yüksek enerji bağı içeren bir kimyasal bileşiktir.



Bu bileşik kreatin ve fosfat olacak şekilde ayrışabilir ve bu esnada yüksek seviyede enerji serbest kalır. Fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağlarında ATP’deki bağlardan daha fazla enerji vardır. ATP molekülünde toplamda 7300 kalori bulunmasına karşın, fosfokreatinin her bir molekülünde 10.300 kalori mevcuttur. Bunun neticesinde şu sonuca varabiliriz ki; fosfokreatin ATP’nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesinde gerekli enerjiyi kolaylıkla sağlar (Arkel ve ark.,2018).

Hücre içerisindeki ATP ve fosfokreatin birleşimine fosfajen enerji sistemi adı verilir. İkisi birlikte 8-10 saniye süreli, yaklaşık 100 metre hız koşusu için yeterli seviyedeki kas gücünü sağlayabilir. Böylelikle, fosfajen sistemin enerjisi kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılabilir (Guyton, Hall, 2017).

2.3.3.Glikojen – Laktik Asit Sistemi

Kaslarda depo edilen glikojen glikoza parçalanır. Bu glikoz enerji için kullanılabilir.

Glikoliz denen bu sürecin basamakları oksijen kullanmadan gerçekleştiği için anabolik mekanizma olarak adlandırılır. Glikoliz sırasında her bir glikoz molekülü iki pirüvik molekülüne ayrılır. Pirüvik asit molekülü daha sonra kas hücrelerinin mitokondrilerine girerek oksijenin varlığında daha birçok ATP molekülünün yapımını sağlar. Eğer glikoz metabolizmasının bu ikinci aşamasında oksijen yetersiz olursa pirüvik asidin çoğu laktik aside çevrilir ve hücreler arası sıvıda ve kanda difüzyona uğrar. Bu sebeple, kas glikojeninin çoğu laktik aside çevrilir ve bu sırada oksijen tüketimi gerçekleşmeden önemli miktarda ATP meydana gelir (Akram,2013).

Diğer bir karakteristik özellik olarak açıklayabileceğimiz Glikojen-Laktik asit sistemi özelliği ise; mitokondride gerçekleşen oksidatif mekanizmaya oranla 2,5 kat daha hızlı ATP oluştururlar. Bu nedenle, kasların kısa ve orta süreli kasılmaları için yüksek miktarda ATP ihtiyacında, anaerobik glikoliz mekanizması hızlı bir enerji kaynağıdır. Bu sistem fosfojen sistemin ancak yarısı hızındadır. Uygun koşullar altında glikojen-laktik asit sistemi fosfojen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak 1,3-1,6 dakikalık yüksek düzeyde ve daha uzun süreli kas aktivitesi sağlar. Ancak, kas gücü bir miktar azalır (Stryer, Lubert, 1995).

2.3.4.Aerobik Sistem

Aerobik sistem, mitokondrilerde besin maddelerinin oksidasyonu olarak bilinir. Bu işlem enerji sağlamak adına yapılır. Şekil-2 de üçüncü sırada görüldüğü gibi glikoz, yağ asitleri ve amino asitler, bazı ara işlemlerden geçtikten sonra, oksijenle birleşerek AMP ve ADP'nin ATP'ye dönüşmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi açığa çıkarırlar (Edward,1979).

Aerobik enerji oluşturma mekanizması, fosfokreatin-kreatin sistemi ve glikojen-laktik asit sistemleri karşılaştırıldığında; dakika da ATP üretimi açısından en yüksek güç üretim hızları aşağıdaki gibidir;

Mol ATP/dakika

Fosfojen sistemi	4
glikojen –laktik asit sistemi	2,5
Aerobik sistem	1

Bu sistemler dayanıklılık yönünden karşılaştırıldığında ise yaklaşık değerler aşağıdaki gibidir;

Süre

Fosfojen sistemi	8-10 saniye
Glikojen-laktik asit sistemi	1,3-1,6 dakika
Aerobik sistem	Sınırsız (besin bulunduğu süre boyunca)

Netice itibariyle, fosfojen sistemi birkaç saniyelik ani kas gücü gerektiğinde, aerobik sistem uzun atletik aktivitelerde, bu iki sistemin arasında glikojen-laktik asit sistemi bulunur ki, özellikle 200-800 metre koşularında olduğu gibi orta mesafe yarışlarında ekstra güç sağlanması açısından önemlidir (Weihrauch, Handschin,2018).

2.4.Genom

Moleküler biyoloji ve genetik alanlarında sıklıkla karşımıza çıkan genom, bir organizmanın genetik materyalidir. Deoksiribo Nükleik asit (DNA)'dan oluşur. Sadece virüslerindeki genom RNA'dan oluşur. Çünkü virüslerde genetik materyal olarak yalnızca Ribo Nükleik Asit (RNA)vardır. Genom, tüm genleri içerir. Bunlar; kodlanan bölüm (exon), kodlamayan bölüm(intron), (Brosius, 2009) mitokondriyal DNA (Ridley M, 2006) ve kloroplast DNA'dır.

Bir genom dizisi, bir bireyin veya bir türün tüm kromozomlarını oluşturan nükleotitlerin (DNA genomları için A, C, G ve T) tümünün listelenmiş halidir. Nükleotidler birleşerek üçlü kombinasyonlar halinde birbirlerine tutunarak proteinleri oluşturur. Her üçlü grup farklı kombinasyonlarla birleştiği için protein çeşitliliği sağlanır. Bu protein çeşitliliğinin neticesinde genomun canlıdan canlıya farklılaşması sağlanmış olur. Ökaryotlarda, her hücrenin genomu çekirdek adı verilen membrana bağlı bir yapı içinde bulunur. İç zar içermeyen prokaryotlar, genomlarını sitoplazmanın nükleoid adı verilen bir bölgesinde depolar. Her bir protein dizilim farklılığı farklı biyokimyasal zincir reaksiyonunu başlatır. Bu olay transkripsiyon ve translasyon olarak iki safhada gerçekleşir. Buna gen ekspresyonu denir. Transkripsiyon; DNA'dan gen ürününe doğru olan bilgi transferine, translasyon ise mRNA'nın üçlü nükleotid dizileri (kodonlar) olarak taşıdığı bilginin ribozomlarda aminoasit zincirine (polipeptitlere) dönüşmesine denir (Venter, ve ark., 2001).

Gen protein sentezinin akışı sırasındaki farklılıktan oluşur. Hücre çoğalmasını oluşturan safhalar ise mitoz ve mayoz bölünmedir. Her hücrenin bölünerek çoğalmasında genomun öncelikle bütününe kopyalanması gerekir. DNA replikasyonu denen bu olay sırasında olası mutasyonların engellenmesi için, transkripsiyon ve translasyonun en doğru şekilde yapılması gerekir. Bu aşamalar doğru şekilde gerçekleşmediğinde, bazı kimyasal ve fiziksel faktörler genomda mutasyon gelişimine neden olabilir. Canlı vücudu bu olayla da kısmi olarak baş edebilir ve bu süreçte DNA tamir enzimleri devreye girer. Bu tamir enzimleri yeterli çalışmazsa veya hasar çok büyükse oluşacak mutasyon gelecek nesillere aktarılır (Chial, 2008).

2.4.1. İnsan Genom Projesi

İnsan genomunda 23 çift kromozom vardır. 1990 ve 2003 arasında, yirmi üç çiftin hepsi İnsan Genom Projesi olarak bilinen uluslararası bir araştırma şirketi tarafından tamamen dizildi.

Proje kapsamındaki onbeş yıllık plan neticesinde, tüm insan genin tanımlanması hedeflerden başlıcası oldu. Başlıca amaç insan gen haritasının oluşturulması ve hastalıklara kişisel ilaçlar eşliğinde yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasıdır (Bökesoy, ve ark., 1993).

Bu projede 80.000 ile 100.000 arası gen tarandı. Genetik çeşitlilikler analiz edildi. Bu analiz DNA'daki gen farklılıklarına sebep olan tek nükleotid polimorfizm (SNP) lerini de ortaya dökmeyi hedefledi. Aynı zamanda tek bir harita ve genom zinciri oluşturularak organizma modeli yapılması düşünüldü.

Gelecek için ses getirecek olan bu proje için 18 farklı ülkeden bilim insanları çalışmaya katıldı. Uluslararası İnsan Genom Dizini Birliği kuruldu. Bu birliğe üye 3000 bilim insanı 6 ülkede 20 farklı merkezde görev aldı. Ülkeleri şu şekilde sıralayabiliriz; Çin, Fransa, Almanya, İngiltere, Japonya ve Amerika.

Proje neticesinde öğrenilen bilgi ve yenilikleri kısaca sıralayacak olursak; en şaşırtıcı bilgi insan genomunun sadece 20.000 ile 25.000 protein kodlayan gen içeriyor olmasıydı. Bu zamana kadar tahminler yaklaşık olarak 100.000 gen içerdiği yönündeydi. Genom tüm bireylerde %99.9 olarak benzerlik gösteriyor. %2 den daha az genom gen kodlama görevini üstleniyor. İnsan genleri birden fazla protein üretmek için elverişli, insan hücreleri 20.000 ile 25.000 genin 80.000 ile 100.000 arasında protein üretmesine izin veriyor. Bunların yanı sıra açığa çıkan gerçeklerden biriside şudur ki; insan genlerinin yarısından fazlasının işlevleri bilinmemektedir. Bir diğer edinilen bilgi ise; birinci kromozom en fazla sayıda gene sahipken, Y kromozomu en az geni bulundurur. Binlerce hastalık geni tanımlandı ve kromozomal lokasyonları haritalandı (Craig,2014).

İnsan Genom Projesi omiks teknoloji için de yol gösterici oldu. Omiks teknoloji biyolojik araştırmalarda yeni bir alan olarak gelişmiştir. Bu alanlara birkaç örnek verecek olursak; proteomiks – hücredeki tüm proteinler ile ilgili çalışma alanı, metabolomiks – hücre metabolizmasındaki protein ve enzimatik yolları içeren çalışma alanıdır, glikomiks - bir hücrenin karbonhidratları ile ilgili çalışma alanıdır (Campbell,ve ark., 2007, Church,2006, Palladino,2006, Venter ve ark., 2001).

2.5. Spor Genetiği

2000 yılında Genom Projesi ile insan DNA dizisinin ortaya konması, spor performansı ile ilişkisi bulunan genlerin de araştırılmasını sağlamıştır. Araştırmacılar sporla ilgili genlerin incelendiği bu alanı “Spor Genetiği” olarak adlandırmıştır. Günümüzde 120 genin atletik performansla ilişkisi gösterilmiştir (Subak, ve ark., 2017).

Spor genetiği, sporcuların genetik düzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi

ile ortaya konmasının ardından, sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Sadece bireysel sporlarda değil, aynı zamanda takım sporlarında da başarı için, genetik yapıya uygun antrenman ve beslenme programlarının oluşturulması şüphesiz ki büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden spor genetiği alanında yapılan çalışmalar son yıllarda sporun büyüyen ekonomisiyle beraber büyük önem kazanmıştır (Ulucan, ve ark., 2014) .

Spor genetiği çalışmalarına bakıldığında ilk atletik performansa etki eden genlerin araştırılması olmuştur. Canlıların fizyolojik ve anatomik değişimleri, genler ve bu genlerin çevreleri ile olan ilişkisi ile tespit edilir (Ulucan ve ark.,2015).

Dünya üzerinde başarılı sporcularda yapılan bilimsel analizler sonrasında kas yapısı ve kardiyovasküler kapasite ile ilişkili bazı genler saptanmıştır ve bu genlere ait ideal datalar edinilmiştir (Otel, 2004). Kası oluşturan yapılardan birisi olan ve hızlı güç elde edilmesinden sorumlu olan alfa-aktinin üretimini arttıran *ACTN3* geni içerisinde meydana gelen genetik değişimlerin kas yapısını dolayısıyla da spor performansını etkilediği saptanmıştır (Asada, ve ark., 2003). Özellikle, *ACTN3* geninin 577 noktasında meydana gelen değişimler kas yapısını değiştirerek spor performansı üzerinde etkili olur. Bu değişimin gözlemlendiği kişilerde alfa-aktinin-3 daha az üretilir (Pomies, ve ark., 1997). Buna bağlı olarak, hızlı güç elde etme özelliği azalır ancak dayanıklılık yönünde bir artış gözlenir. Ayrıca, ACE gen bölgesinin atletik performans üzerindeki pozitif etkisi ile bu gen bölgesindeki değişimlerin kardiyak kapasite üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. ACE gen bölgesinin kısa (delesyon) olduğu kişilerde düşük kardiyak kapasite gözlenmektedir. Aksine, uzun (insersiyon) bir ACE genine sahip bireyler ise yüksek kardiyak kapasiteye sahiptirler. Günümüzde; kas yapısının belirlenmesi ve kardiyovasküler kapasitenin ortaya konabilmesi için sırasıyla *ACTN3* ve ACE genleri incelenerek kişilerin spor performansları ve yatkın oldukları spor branşları önceden belirlenebilir hale gelmiştir.

Türkiyede de de bu alanda çalışmalara hala devam edilmektedir. Günümüzde insanın performansı ile ilgili, 250 genetik alan ile ilgili ilişkisi bulunmuştur. Bu genetik bölgelerin bir kısmı, değişik toplumlarda incelenmiştir (Ulucan ve ark., 2013).

2.5.1. Atletik Performans

İnsanların sporda başarı elde etme yetenekleri farklılık gösterir ve bu farklılıklar genellikle genetik faktörlere bağlılık gösterir (Posthumus, ve Collins, 2016).

Dayanıklılık, kuvvet, güç, kas koordinasyonu ve motivasyon gibi bireysel özelliklerin genetik altyapıya sahip olduğu saptanmıştır (Ulucan ve ark.,2014). Spor genetiği çalışmaları, atletik performansa etki eden genlerin belirlenmesi, etki mekanizmalarının çözümlenmesi gibi çalışmaların bütününe kapsamaktadır (Ulucan,2016).

Spor genetiğinin asıl amaçlarından biri, bireylerin genetik özelliklerini belirleyerek, daha etkin şekilde bireylerin uygun spor dallarına yönlendirilmesine yardımcı olacak, kişilere başarıya giden yolda zaman kazandıracaktır. Genetik yatkınlıklarımız incelendiğinde atletik performansı etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, anatomik özellikler, psikoloji, sinir sistemi ve kardiyovasküler yapıımız gibi belirleyici özelliklerin olduğu düşünülmektedir.

Atletik performans alanında gerçekleştirilen bir çok çalışmada alfaaktinin-3 geni (*ACTN3*) incelenmiştir. *ACTN3* iskelet kasıyla özelleşmiş, atletik performansla ilişkilendirilmiş ilk çalışılan genidir (Yang, ve ark., 2003). *ACTN3*, özellikle hızlı güç elde edilmesinden yükümlüdür ve 'hız' geni olarak isimlendirilmiştir (Ulucan ve ark., 2013).

2.6. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

Tek bir nükleotit polimorfizmi (SNP), DNA dizisinde tek bir pozisyondaki bir nükleotit değişimi ya da mutasyonudur. Bu bireyden bireye farklılık gösterir. DNA sarmalının dört nükleotit bazından oluşan bir zincir olduğunu biliyoruz. Bunlar Adenin (A), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T)dir. Bir popülasyonun % 1'inden fazlası aynı nükleotidi DNA sarmalındaki belirli bir konumda taşıyorsa, bu varyasyon SNP olarak sınıflandırılabilir. Bir gen içinde bir SNP oluşursa, genin birden fazla alele sahip olduğu tarif edilir. Bu gizli değişim insanlardaki genetik çeşitliliğin en bilindik örneğidir (Craig,2014).

Belirli bir SNP bir bozukluğa neden olmasa da, bazı SNP'ler belirli hastalıklarla ilişkilidir. SNP'ler orak hücre anemisi gibi genetik hastalıklara sebep olurlar. Bilim insanları bir bireyin bir hastalık geliştirmeye yönelik genetik yatkınlığını değerlendirmek için SNP'leri inceler (Nachman MW., 2001). Çoğu bilim insanı SNP lerinin bazı genleri

tanımlarında SNP lerin onlara yardımcı olduğunu düşünüyor. Bunlardan bazıları; eklen iltihabı, felç, kanser, kalp rahatsızlıkları, diyabet, davranışsal ve duygusal bozukluklardır. İnsan genom projesinin hedeflerinden biriside SNP'leri tanımlamak ve insan genomunun SNP haritası oluşturmak olmuştur (Yang ve ark.,2017).

SNP'lerin keşfi, *farmakogenomik* denen yeni bir biyoteknoloji türü olan alanın ortaya çıkmasından kısmen sorumludur. Farmakogenomik kişiler için özelleştirilmiş bir ilaç üretme mantığına sahip bir alandır. En etkili ve spesifik tedavi yaklaşımını belirlemek için genetik bilgimizi kullanarak, bir hastanın genetik profiline dayanan özel tasarlanmış ilaç tedavisi ve tedavi stratejileri içerir.

2.7.BDNF Geni

BDNF olarak da bilinen beyin kaynaklı nörotrofik faktör, insanlarda BDNFGen (Jones,1990)(Maisonpierre, ve ark., 1991). tarafından kodlanan bir proteindir (Binder, ve ark. 2004). *BDNF*, büyüme faktörlerinin nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofik faktörler beyinde ve çevresinde bulunur.

BDNF, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin belirli nöronları üzerinde etkili olup, mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklemeye yardımcı olur ve yeni nöronların, sinapsların büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder (Acheson, ve ark., 1995)(Huang, 2001). Beyinde, hipokampus, korteks ve ön beyinde aktiftir. Bunlar; öğrenme, hafıza ve yüksek düşünme için hayati olan alanlardır (Yamada, ve ark., 2003). Ayrıca retinada, motor nöronlarda, böbreklerde, tükürükte ve prostatta da gözlemlenir (Mandel, ve ark.,2009).

BDNF'nin kendisi uzun süreli hafıza için önemlidir (Bekinschtein, ve ark.,2008). Her ne kadar memeli beyindeki nöronların büyük çoğunluğu doğum öncesi oluşsa da, yetişkin beyninin bazı kısımları, nörogenez olarak bilinen bir süreçte sinir kök hücrelerinden yeni nöronlar üretme yeteneğini korur. Nörotrofinler, nörogenezi uyaran ve kontrol eden proteinlerdir, *BDNF* en aktif nörotrofinlerden biridir (Zigova, 1998; Benraiss, ve ark.2001; Pencea, ve ark.2001). Yapılan araştırmaya göre *BDNF* yapabilme kabiliyetine sahip olmayan fareler, beyindeki ve duysal sinir sistemindeki gelişimsel kusurlara maruz kalır ve genellikle doğumdan hemen sonra ölür, bu, *BDNF*'nin normal sinir gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösterir (Ernfors,1995).

BDNF, hücrede endoplazmik retikulum da yapılır ve yoğun çekirdekli veziküllerden salgılanır.

Gelişim evrelerinde *BDNF*'nin gerekli olmasına rağmen, *BDNF* seviyelerinin yaşlanma ile dokularda azaldığı gösterilmiştir (Tapia-Arancibia, ve ark., 2008). İnsan denekleri kullanan çalışmalar, hipokampal hacminin *BDNF* plazma seviyelerinin azalması ile azaldığını bulmuştur (Erickson, ve ark.,2010). Bu *BDNF*'nin mutlaka hipokampal hacmini etkilemesi gerektiği anlamına gelmese de, yaşlanma sırasında meydana gelen bilişsel gerilemenin bir kısmını açıklayabilecek bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Egzersiz beyin üzerindeki en önemli etkilerinden biri, bir nöropeptid hormonu olan *BDNF*'nin beyinde ve çevresinde sentezlenmesi ve ekspresyonudur (Moreira, ve ark.,2018). *BDNF* kan-beyin bariyerini geçebildiğinden, daha yüksek periferik *BDNF* sentezi beyindeki *BDNF* sinyalini de artırır (Pratali ve ark., 2014). Beyin *BDNF* sinyallerinde egzersize bağlı artışlar, yararlı epigenetik değişiklikler, gelişmiş bilişsel işlev, iyileştirilmiş ruh hali ve iyileştirilmiş bellek ile ilişkilidir (Tapia-Arancibia ve ark., 2008; Moreira ve ark.,2018) Ayrıca, araştırma, *BDNF*'nin hipokampal nörogenez, sinaptik plastisite ve nöral onarımdaki rolüne büyük destek sağlamıştır (Moreira ve ark.,2018). Koşma, yüzme ve bisiklete binme gibi orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersizlere katılmak, miyokin sinyali yoluyla *BDNF* biyosentezini artırır, kan plazması ve beyin *BDNF* seviyelerinde üç kat artışa neden olur; (Moreira ve ark.,2018) egzersizin *BDNF* düzeyleri üzerindeki etkisini içeren çalışmaların meta analizi, tutarlı bir egzersizin istirahat *BDNF* düzeylerini de ılımlı şekilde arttırdığını buldu (Tapia-Arancibia ve ark., 2008). Egzersizin biliş üzerindeki etkileri, çocuklarda ve üniversite öğrencilerinde akademik performansı iyileştirmek, yetişkin verimliliğini arttırmak, yaşlılıkta bilişsel işlevi korumak, bazı nörolojik bozuklukları önlemek veya tedavi etmek ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek için önemli etkilere sahiptir (Schuch ve ark., 2016).

Nöroplastisite, nöronların zaman içinde bir rahatsızlığa adapte oldukları ve en sık olarak uyarıcılara tekrar tekrar maruz kalmaya yanıt olarak ortaya çıktığı süreçtir (Malenk ve ark., 2009). Aerobik egzersiz, beyinde kan damarı oluşumunu teşvik ederek bilişsel işlevlerde ve çeşitli hafıza biçimlerinde gelişmelere yol açan (örneğin, *BDNF*, IGF-1, VEGF) nörotrofik faktörlerin, ve diğer nöroplastisite formları üretimini artırır (Tarumi ve ark., 2014; Silverman ve ark., 2014).

2.8. BDNF(rs6265) Polimorfizmi

Val66Met veya G196A olarak da adlandırılan rs6265, *BDNF* geninde beyin kaynaklı nörotrofik faktörü kodlayan tek bir nükleotid polimorfizmidir (SNP) (Sheikh ve ark., 2010).

Beyin kaynaklı nötrofik faktör (*BDNF*), beyinde en yaygın olarak ifade edilen nöral gelişimi ve plastisiteyi düzenleyen nörotrofinlerdir. *BDNF* geni fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi (rs6265) içerir, bu da bir valin ile metiyonin süstitüsüyonu (val66met), *BDNF* ekspresyonunun azalmasına yol açar. Bu polimorfizm bir çok psikiyatrik bozuklukta yaygın olarak rol oynamaktadır ve birçok kişinin odak noktasıdır.

BDNF geni fonksiyonel bir tek nükleotid polimorfizmi (rs6265) içerir, bu da bir valin ile metiyonin süstitüsüyonu (val66met), azaltılmış olgun *BDNF* ekspresyonuna yol açar. Bu polimorfizm bir çok psikiyatrik bozuklukta yaygın olarak rol oynamaktadır ve birçok kişinin odak noktasıdır.

İnsan *BDNF* geni 11p13'te bulunur. 70 kb'yi kapsar ve 11 ekzon içerir (Pruunsild ve ark., 2007). Ekson 2'nin (rs6265) 196 pozisyonunda anonim olmayan bir G ile Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunur, bu da kodon 66'da (val66met) valin (val) ile metiyonin (met) ikamesi ile sonuçlanır. Bu polimorfizm, pro-*BDNF*'nin hücre içi paketlenmesini, aksonal taşınmasını ve buna bağlı olarak sinapstaki *BDNF*'in aktiviteye bağlı sekresyonunu etkiler (Egan ve ark., 2003; Chen ve ark., 2004).

Val66met polimorfizmi, hipokampal hacimdeki değişikliklerle ilişkili görünmektedir (Pezawas ve ark., 2004; Bath, Lee, 2006) Bunlardan bazıları şöyle sıralanabilir; Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal eksen aktivitesi (Schule ve ark. 2006), majör depresyon (Schumacher ve ark. , 2005), anksiyete (Hashimoto, 2007; Gatt ve ark., 2009) ve tek kutuplu ve bipolar bozukluk (Post, 2007).

2.9. BDNF (rs6265) İle Spor İlişkisi

BDNF proteininin beyin faktörleriyle doğrudan ilişkisi olduğu bilinmektedir. Fiziksel egzersizin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (*BDNF*) düzeylerindeki ve bilişsel işlevlerdeki gelişmeler üzerindeki faydaları literatürde bildirilmiştir (Nascimento ve ark., 2014).

BDNF, fiziksel aktivite uygulamasıyla ilişkili bilişsel faydalarda yer alan en makul faktörlerden biri olarak kabul edilir. *BDNF*'yi kodlayan gende lokalize olan tek bir nükleotid polimorfizmi, protein içinde bir amino asit ikamesini (Val66Met) destekleyen bir kayıp mutasyonuna yol açar. Bu süreç, belirli bilişsel işlevlerde karşılık gelen bozukluklarla birlikte azalmış *BDNF* sekresyon seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Nascimento ve ark., 2014).

Yapılan bir çalışmada, hafif kognitif bozukluğu olan yaşlı bireylerde bir fiziksel egzersiz programının *BDNF* düzeyleri ve bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini analiz etmiştir. *BDNF* genotipinin fiziksel egzersizin *BDNF* sekresyonu üzerindeki etkilerini modüle ettiği görülmektedir, ancak bilişi etkilemez. Bu, bir *BDNF* polimorfizminin yaşlı bireylerde fiziksel aktivite ve biliş performansı üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Kullanılan Aletler

- _Biyogüvenlik Kabini-01, Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)
- _Buzdolabı, SEG (Türkiye)
- _Çeker ocak / Thermo Scientific
- _Derin Dondurucu -20 UĞUR(Türkiye)
- _Distile su cihazı/Smart2 Pure 3
- _Hassas terazi/Radwag
- _Kuru blok ısıtıcı/Stuart-03SBH130
- _Mikropipet setleri / Eppendorf (A.B.D.)
- _Mikrosantrifüj/BeckmanCoulter-microfuge(A.B.D.)
- _pH Metre
- _Real Time PCR/ Quant studio 3 / Thermo Fisher
- _Spektrofotometre-Elisa Okuyucu/Thermo Multiskan 200-1000nm
- _Vorteks /Stuart (İngiltere)

3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

- _Etanol, Merck (Fransa)
- _TaqMan SNP Genotyping Assays, (USA)
- _TaqMan Universal Master Mix, (USA)

3.3. Kullanılan Ticari Kitler

- _Swap DNA İzolasyon Kiti: Thermofisher Scientific Invitrogen (USA)

3.4. Kullanılan Primerler

Primerler ticari olarak ThermoFisher scientific firmasından sağlanmıştır. Katalog numarası ; 4351379 dur.

PRİMER

Genomik DNA Bölgesi	DNA Dizisi (5'-3')
BDNF	5'-primer TCCCATTAATTTATTTTCAATCAGT[C/T]TCATTCATCGATTTCAT TGAAAGTT – 3'

Tablo 1: *BDNF* PCR protokolü için kullanılan primer

3.5. Kullanılan Bilgisayar Programları

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

3.6. Swap DNA izolasyonu

Swap DNA izolasyonu Invitrogen (USA) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı.

Invitrogen Swap DNA izolasyonu protokol aşamaları;

3.7. Ön hazırlık:

1. Su banyosu 56°C'ye getirildi.
2. Pens ve kesici aletler steril hale getirildi.
3. 1xPhosphate Buffered Saline (PBS) ve etanol 1.5 ml eppendorfa koyuldu ve Binding Buffer (BL) ile çözündürüldü.
4. 200 µl BL ekleyip karıştırıldı.

3.8. Çalışma:

1. Çubuk yardımı ile örneği swaptan alınması ve bu işlemi 5-6 kez swaptan alıp eppendorfa doldurup çıkartıldı.
2. 400 µl 1xPBS ile karıştırıldı.
3. 20 µl Protein Kinaz (PK) ve 400 µl BL kimyasalları ile karıştırıldı.
4. 56°C'de 10 dk inkübe edildi.
5. 400 µl etanol eklendikten sonra 1 dk santrifüj yapıldı.
6. Karışımdan 700 µl aldıktan sonra, 6000xg'da 1 dk santrifüj yapıldı. Sonra oluşan karışım başka yeni bir tüpe alındı.
7. Yeni tüpe 600 µl Wash Buffer-1 (BW) ekleyip kısaca çevrildi.
8. 700 µl Wash Buffer-2 (TW) ekleyip santrifüjde 1 dk bekletildi ve yeni eppendorfa tüplere alındı.
9. 200 µl Elution Buffer (AE) ilave edip çevirdikten sonra DNA elde edilmiş oldu.

3.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Gerçek zamanlı PCR'nin temelinde normal PCR vardır. PCR, DNA'nın çoğalması için bir tekniktir. Genelde DNA'yı çoğaltmak istememizin iki nedeni vardır. Örneğin adli tıp bilim adamı küçük bir DNA parçasını bir suçtan dolayı incelemek isteyebilir. İki farklı

DNA karşılaştırmasında hangisinin daha bol olduğunu görmek istenebilir. DNA analizlerinde doğru ve yeterli inceleme yapılabilmesi için DNA çoğaltımı gereklidir. Ek olarak Gerçek zamanlı PCR'nin avantajları şunları içerir;

- PCR ilerlemesini izleme yeteneği gerçek zamanlı olarak reaksiyon
- Miktarı tam olarak ölçebilme, Her döngüde amplikonun miktarın son derece hassas ölçümü
- Amplifikasyon ve algılama tek bir modda gerçekleşir böylelikle PCR, PCR sonrası manipülasyonları ortadan kaldırır

PCR çoğaltımını görünür hale getiren ve monitorize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemidir. Biz genç sporcular üzerinde yaptığımız araştırmamızda floresan seçeneklerinden TaqMan'ı kullandık. Biyolojik örneklerden elde edilen DNA'nın kopya sayısını sayısal değerlere dönüştürme ve mRNA'nın düzeyini sayısal olarak belirleyebilme en çok kullanılan alanlarını oluşturmaktadır. Bu amaçlarla kullanımının yanı sıra tek nokta mutasyonlarını belirleme, patojen belirleme, DNA hasarı belirleme, metilasyon tespiti, SNP analizi, kromozom bozukluklarının tespiti gibi çalışmalarda da kullanım alanları mevcuttur. Gen ekspresyonunda daha hassas, verimli, hızlı ve daha üretken olması tercih edilmesinin sebebidir.

3.10. Örneklem Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya, katılımları için onayları alınmış 34 futbolcu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi kendi iradelerince istedikleri bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanmış, kayıtlarının gizli tutulacağına dair bildiri yapılmıştır.

3.11. Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formu

Çalışmamızda araştırmanın içeriğini kısaca anlatan, araştırma esnasında uygulanacak işlemler hakkında bilgi veren, araştırma ile ilgili sahip oldukları haklar ve yükledikleri sorumlulukları kendilerine bildiren "Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formları" kullanıldı.

3.12. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendikten sonra "61351342-/2019-395"sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.13. Laboratuvar

Araştırmanın analizi ve sonuçları, İstanbul Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında yürütölüp tamamlanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında 34 genç futbolcunun yanak içi epitel doku hücrelerinden SWAP yardımı ile DNA elde edilerek *BDNF* geni rs6265 polimorfizmi Real Time PCR yöntemi ile genotipleme çalışması yapılmıştır.

BDNF geninin Guanin-Adenin değişimine bağlantılı genotipleme çalışması sonucu şu şekildedir; genç futbolcularımızdan 18 (%60) kişi GG, 12 (%40) kişi AG genotipi olduğu saptandı.

4.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

34 kişilik Esenler YavuzSelim Spor Klübünün genç futbolcularının genotipleri incelendiğinde A/A 0(%0), AG 12 (%40) ve GG 18 (%60) genotipinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2: Kohortumuzda ki *BDNF* rs6265 Polimorfizmi Sonuçları

	GG	AG	AA
Sporcular(n)	18	12	-
%	60	40	0

Genç futbolcular allel dağılımları açısından karşılaştırıldığında A allel dağılımı 12 (%20) iken G allel dağılımı ise 48 (%80) olarak belirlenmiştir.

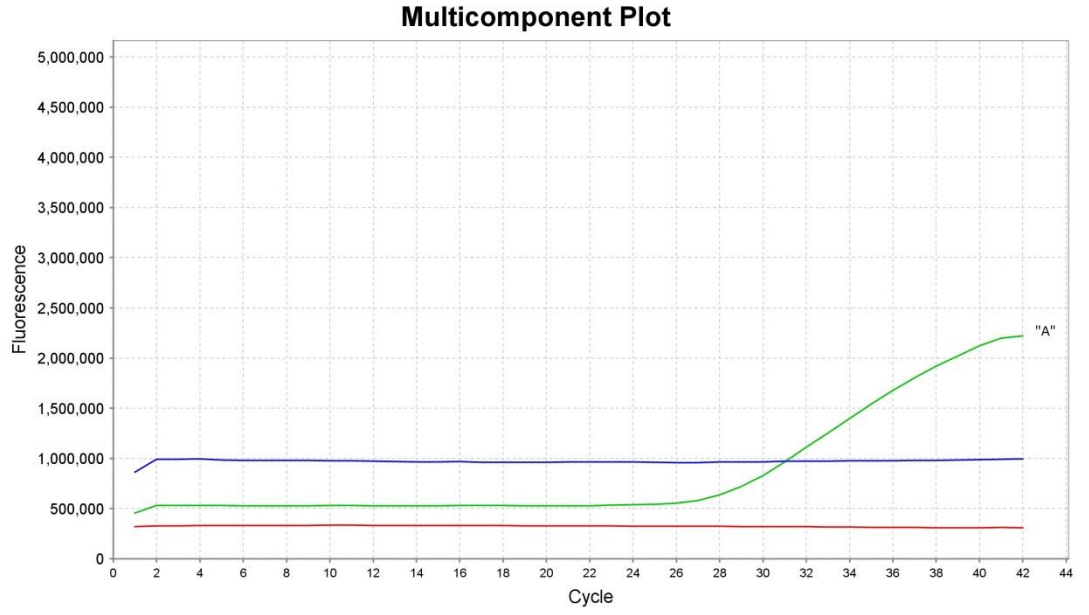
Tablo 3: Kohortumuzda *BDNF* rs6265 Allel Dağılımı

	G	A
Sporcular(n)	48	12
%	80	20

4.2. *BDNF* (rs6265) Polimorfizminin Genotiplerinin Belirlenmesi

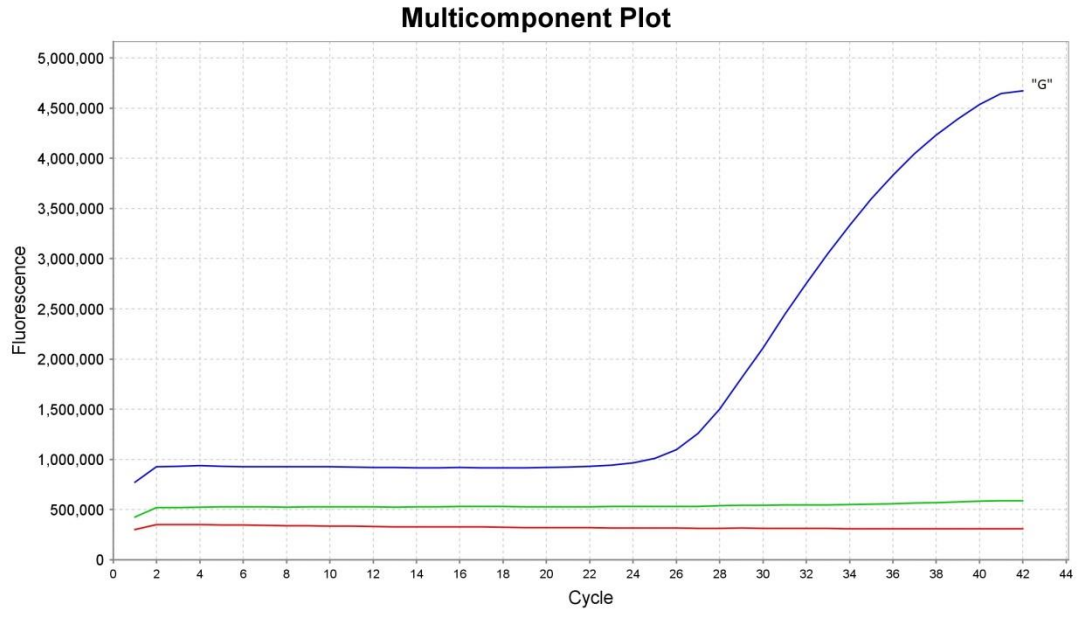
Yapılan *BDNF* (rs6265) araştırmalarında ve bizim araştırma kohortumuzda VIC boyası ile FAM ışınması kullanarak elde edilen genotip belirlenmeleri benzerlik gösterip ortak bir grafik kullanılmıştır.

BDNF (rs6265) polimorfizminin AG Genotipe ait olan A Allelinin VIC (4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein) ışması ile belirlenmesi şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3: "A" Allelinin VIC Boyası ile Belirlenmesi

BDNF (rs6265) polimorfizminin GG geotipine ait G allelinin FAM (Fluorescein Amidite) ışması ile belirlenmesi Şekil 4 'te gösterilmektedir.



Şekil 4: "G" Allelinin FAM Boyası ile Belirlenmesi

5. TARTIŞMA

BDNF olarak da bilinen beyin kaynaklı nörotrofik faktör, insanlarda *BDNF*Gen (Jones, 1990; Maisonpierre ve ark., 1991) tarafından kodlanan bir proteindir (Binder, Scharfman, 2004). *BDNF*, büyüme faktörlerinin nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofik faktörler beyinde ve çevresinde bulunur. *BDNF*, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin belirli nöronları üzerinde etkili olup, mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklemeye yardımcı olur ve yeni nöronların, sinapsların büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder. (Acheson ve ark., 1995; Huang, Reichardt, 2001). Beyinde, hipokampus, korteks ve bazal ön beyinde aktiftir. Bunlar; öğrenme, hafıza ve yüksek düşünme için hayati olan alanlardır. (Yamada, Nabeshima, 2004). Ayrıca retinada, motor nöronlarda, böbreklerde, tükürükte ve prostatta da gözlemlenir. (Mandel ve ark., 2009). *BDNF* geninde Guanin/Adenin (G/A) değişimi sonucu oluşarak üç genotip (AA,AG,GG) tanımlanmıştır. *BDNF* geninde gerçekleşen bu polimorfizm *BDNF* enzim aktivitesinde değişikliğe sebep olmaktadır. *BDNF* geninde oluşan bu farklılıklar daha çok psikiyatrik hastalıklarda (Şizofreni, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk), migren gibi hastalıkların; agresif ve anti sosyal davranışların ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan çalışmalarla incelenmiştir.

Spor genetiği, sporcuların genetik düzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi ile ortaya konmasının ardından, sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Sadece bireysel sporlarda değil, aynı zamanda takım sporlarında da başarı için, genetik yapıya uygun antrenman ve beslenme programlarının oluşturulması şüphesiz ki büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden spor genetiği alanında yapılan çalışmalar son yıllarda sporun büyüyen ekonomisiyle beraber büyük önem kazanmıştır (Ulucan ve ark., 2014).

Atletik performans, sporcuların herhangi bir sportif aktivitelerinde gösterdikleri zihinsel ve fiziksel performanslarının toplamı olarak kabul edilmektedir. Araştırmalar atletik performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Geri kalanı ise antrenman, beslenme, ekipman, motivasyon, uyku ve genetik dışı faktörlerle ilişkilidir (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015; Lopez-Leon ve ark., 2016).

Son yıllardaki özellikle Genom Projesinin neticesinde spor genetiğine olan ilginin artması ve bir gereklili olarak görülmeye başlanmasının neticesinde, sporcuya etkisinin

yadsınamayacak miktarda olduğu düşünölen genlerden biri olan *BDNF* geninin değışim geçirmesinin sporcu psikolojisini nasıl etkilediğini incelemek için Esenler Yavuz Selim Spor klübü genç futbolcuları ile yaptığımız çalışma neticesinde , 34 genç futbolumuzdan aldığımız DNA örneklerini izolasyon ve RT- PCR işlemlerinden geçirdikten sonra sonuçların görüntüsünü inceledik. Sonuçlara göre; 34 genç futbolcumuzdan AA genotipine sahip futbolcu rastlanmamış olup, 12 (%40 kişi) AG ve 18 (%60)kişi GG genotipine rastlanmıştır. AA genotipinin açığa çıkması sonucunda bireyde psikolojik açıdan rahatsızlıklar gözlenmektedir; içe dönüklük, depresyona yatkınlık,bozulmuş motor beceri öğrenimi, ve son olarak Alzheimer hastalarında biraz daha hızlı zihinsel düşüş saptanmıştır. AG genotipi ise depresyon riski biraz daha fazla olurken Alzheimer rahatsızlığında zihinsel düşüş görölmektedir. GG genotipi ise olması gereken normal bireyi temsil eder. Allellik frekans dağılımı ise, A Alleli 12 (%20) ve G Alleli 48 (%80) olarak saptanmıştır.

BDNF ile ilgili sınır sayıda ki çalışmalarda *BDNF* in genç futbolcular üzerindeki etkisi araştırılmamıştır, bu sebeple bu çalışmanın *BDNF* ile ilgili merak edilenlere yardımcı olması amaçlanmıştır. *BDNF* ile ilgili diğer araştırmalar ise şöyledir;

Mevcut veriler konvansiyonel antidepresanların ve ketaminlerin ön beyin bölgelerinde, özellikle hipokampusta *BDNF*'yi arttırarak antidepresan benzeri etkilerine aracılık ettiğini ve *BDNF*'yi antidepresan etkinliğinin önemli bir belirleyicisi haline getirdiğini göstermektedir (Björkholm, Monteggia,2016).

BDNF tarafından nöronal aktivite ve sinaptik plastisite arasındaki sinerjistik etkileşimler, onu biliş ve diğer karmaşık davranışların altında yatan hücrel süreçlerin ideal ve temel bir düzenleyicisi yapar. Yakınsak kanıtlar şimdi *BDNF* sinyalizasyonundaki eksikliklerin, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi çeşitli ana hastalıkların ve bozuklukların patogeneziine katkıda bulunduğunu kuvvetle göstermektedir. Dolayısıyla, *BDNF* yollarının manipüle edilmesi, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara uygulanabilir bir tedavi yaklaşımını temsil eder (Lu, Nagappan,2014).

Düzenli egzersiz seanslarına katılım, yaşam boyu beyin sağlığı üzerinde çok sayıda olumlu etki yaratır. Akut egzersiz nöbetleri geçici olarak bilişsel işlevi geliştirirken, uzun süreli egzersiz eğitimi beyin plastisitesini uyarır, beyin işlevini geliştirir ve nörolojik hastalığı ortadan kaldırmaya yardımcı olur. *BDNF* etkisi, egzersize bağılı bu faydaların

altında yatan bir aday mekanizmadır ve egzersiz-beyin sağlığı literatüründe büyük ilgi görmektedir. Akut egzersizin dolaşımdaki *BDNF* seviyelerini arttırdığı iyi bilinmektedir ve çok sayıda çalışma beyin sağlığını iyileştirmek amacıyla bu yanıtı karakterize etmeye çalışmıştır (Walsh, Tschakovsky,2018).

Diğer bir çalışmaya göre, geç yetişkinlik artmış hipokampal atrofi ve disfonksiyon ile ilişkilidir. Geç yaşamda hipokampal bozulmanın meydana geldiği birden fazla yol olmasına rağmen, yazarlar beyin kaynaklı nörotrofik faktör *BDNF* genindeki tek bir nükleotid polimorfizminin ve *BDNF* proteini veya reseptör ekspresyonundaki yaşa bağlı değişikliklerin hipokampal atrofiye katkıda bulunduğuna dair kanıtları tartışır. Yazarlar, az sayıda çalışmanın *BDNF*'nin yaşa bağlı hipokampal atrofiye ve hafıza bozukluğuna aracılık edip etmediğini test ettikleri sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, azalmış *BDNF*'nin yaşa bağlı hipokampal disfonksiyon, hafıza bozukluğu ve depresyon riski ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunurken, aerobik egzersizle *BDNF*'nin artırılmasının hipokampal atrofiyi iyileştirdiği, hafıza fonksiyonunu iyileştirdiği ve depresyonu azalttığı görülmektedir. Önemli olarak, *BDNF* ve hipokampal disfonksiyon arasındaki en tutarlı ilişkiler, kemirgenlerde *BDNF* protein ekspresyonu ve insanlarda serum ve *BDNF*'nin plazma konsantrasyonları üzerine yapılan araştırmalardan ortaya çıkmıştır. Mevcut araştırmalar, *BDNF* val66met polimorfizminin geç yetişkinlikte hipokampal atrofi ile çok az ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar yaşa bağlı hafıza bozukluğu ve hipokampal atrofinin önlenmesi ile ilişkili olarak yorumlanmaktadır.

2018 yılında yapılan başka bir araştırmanın ise araştırmayı hedeflediği 4 madde vardır; depresyon ve kontrolleri olan ilaçlı hastalarda plazma *BDNF* düzeylerini karşılaştırmak, depresyonu olan ilaçlı hastalarda EKT'nin plazma *BDNF* düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek (Elektrokonvülsif tedavinin (ECT) kandaki *BDNF* düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir.), plazma *BDNF* seviyeleri ile Val66Met (rs6265) *BDNF* polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve son olarak plazma *BDNF* düzeyleri ile EKT ile klinik semptom ve sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışma neticesinde kontrol ve depresif gruplar arasında plazma *BDNF* düzeyleri arasında fark saptanmamıştır ve EKT tedavisi sonrası hastalarda plazma *BDNF* düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Önceki raporlara uygun olarak, depresyonu olan ilaçlı hastalarda, Met-taşıyıcıların Val-taşıyıcılardan daha yüksek plazma *BDNF* seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir, ancak genotipin klinik yanıtla ilişkili olmadığı düşünölmektedir. Plazma *BDNF* düzeyleri ile

depresyon şiddeti veya EKT'ye klinik yanıt arasında bir ilişki bulunmamıştır. Sonuçlarımız plazma *BDNF*'nin EKT'ye verilen terapötik cevabı belirlemek için uygun bir aday biyobelirteç olmadığını göstermektedir (Ryan ve ark., 2018).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sporla ilişkisi gösterilen bazı genler sıklıkla çalışılmışken, birçok gen üzerine henüz çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda yapılan araştırmamızda sporcularımızda BDNF rs6265 polimorfizmi açısından AA genotipi saptanmamıştır, bu polimorfizmin sporcularda daha yüksek dopamin seviyesinin anlaşılabilmesi için farklı spor branşları üzerinde araştırılmasına gerek vardır.

Sporcuların performanslarındaki değişimleri anlayabilmek için, hem genetik hem de çevresel faktörler ayrı ayrı ele alınmalı, genetik ile çevresel faktörler arasındaki ilişki detaylı incelenmelidir (Williams ve ark., 2000).

Genetik bilginin, kişinin hangi spor türünde daha başarılı olabileceği üzerine fikir verebilecek olması son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM (March 1995). "A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death". *Nature*. **374** (6521):45053.
- Akgün, N. (1994). *Egzersiz Fizyolojisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- Arkel M., Garpati P., Salis A., Damonte G., Liessi N., Adriano E., Benatti U., Balestrino M., Millo E., (2018). A Novel Method to Synthesize Phosphocreatine and Phosphocreatine Prodrugs. *14*(4):387-393.
- Asada M, Irie K, Morimoto K, Yamada A, Ikeda W, Takeuchi M, Takai Y. 2003. ADIP, a novel Afadin- and alpha-actinin-binding protein localized at cell-cell adherens junctions. *J Biol Chem* 278: 4103–4111.
- Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006; 6:79–85.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH (February 2008). "BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **105** (7): 2711-16.
- Björkholm C., Monteggia LM., (2016) BDNF - a key transducer of antidepressant effects.
- Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA (September 2001). "Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain". *The Journal of Neuroscience*. **21** (17): 6718–31.
- Binder DK, Scharfman HE (September 2004). "Brain-derived neurotrophic factor". *Growth Factors*. **22** (3): 123–31.
- Bökesoy, I. Arda, B. İnsan Genomu Projesinin (HUGO'nun) Etik ve Sosyal Yönleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi *Tıbbi Biyoloji ABD, "Deontoloji ABD, ANKARA (1993)
- Bradley, P.S., Sheldon, W., Wooster, B., Olsen P., Boanas, P. Ve Krstrup, P. (2009). High-intensity running in English FA Premier League soccer matches, *Journal of Sports Science*, 27(2): 159-165.
- Brosius, J (2009), "The Fragmented Gene", *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1178** (1): 18693,
- Campbell, A. M., and Heyer, L.J. (2007). *Discovering Genomics, Proteomics, and Bioinformatics*, 2e. San Francisco: Benjamin Cummings. *Genomes for All. Scientific American*, 294:47-45.

Chen Z-Y, Patel PD, Sant G, Meng C-X, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004; 24:4401–4411.

Chial, H. (2008) DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project. *Nature Education* 1(1):219), (HGSC 2001).

Crowther, Nigel B. (2007). *Sport in Ancient Times* ISSN 1932-1406.

D1 Salvo, V., Gregson, W., Atkinson, G., Tordoff P., Drust, B. (2009). Analysis Of High Intensity Activity İn Premier League Soccer, *International Journal of Sports Medicine*, 30(3): 205-212.

D1 Salvo, V., Pigozzi, F., C., Haro, G., Laughlin, M. S., Ve De Witt, J. K. (2012). Match Performance Comparison in Top English Soccer Leagues, *International Journal of Sports Medicine*, Sep. 7, published online.

Edward L. Fox (1979). *Sports physiology*.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112:257–269.

Erickson KI, Hillman CH, Kramer AF (August 2015). "Physical activity, brain, and cognition". *Current Opinion in Behavioral Sciences*. **4**: 27–32.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, Pence BD, Martin SA, Vieira VJ, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (April 2010). "Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume". *The Journal of Neuroscience*. **30** (15): 5368–75.

Ernfors P, Kucera J, Lee KF, Loring J, Jaenisch R (October 1995). "Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice". *The International Journal of Developmental Biology*. **39** (5): 799–807.

Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*. 2009; 14:681–695.

Gençlikten Yaşlılığa Sporun Değişen Anlamı The Changing Meaning Of Sport From Youth To Old Age Murat Yüksel 2018.

Gregson. W., Drust, B., Atkinson, G., V.D. Salvo. (2010). Match-To-Match Variability Of High-Speed Activities İn Premier League Soccer, *International Journal Of Sports Medicine*, Jan,13, Published Online.

Guyton and Hall Textbook of medical physiology, thirteenth edition ISBN: 978-1-4557-7005-2., 2016.

Gülhan Erdem SUBAK, Fatma Neşe ŞAHİN ÖZDEMİR, Recep Sürhat MÜNİROĞLU (2017). Sporcuların Başarısında Genetik Faktörlerin Önemi, SPORMETRE, 2017, 15 (3), 109-118.

Harvey, Adrian (2005). Football, the First Hundred Years. Routledge. pp. 95–99. ISBN 978-0-415-35019-8. Archived from the original on 1 May 2017. Retrieved 23 September 2016.

Hashimoto K. BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. Bioessays. 2007; 29:116–119.

Huang EJ, Reichardt LF (2001). "Neurotrophins: roles in neuronal development and function". Annual Review of Neuroscience. **24**: 677–736.

Huang EJ, Reichardt LF (2001). "Neurotrophins: roles in neuronal development and function". Annual Review of Neuroscience. **24**: 677–736.

IHGS Consortium.(2001). Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. Nature, 409:860-891.) Understanding the Human Genome Projec, 2e. San Francisco: Benjamin Cummings.

Jones KR, Reichardt LF (October 1990). "Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **87** (20): 8060–64.

Jones KR, Reichardt LF (October 1990). "Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **87** (20): 8060–64.

Lu B, Nagappan G, Lu Y.,(2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. 220:223-50.

Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD (July 1991). "Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations". Genomics. **10** (3): 558–68.

Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD (July 1991). "Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations". Genomics. **10** (3): 558–68.

Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE (2009). Sydor A, Brown RY, eds. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. 5, 351.

Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V (July 2009). "Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva". Archives of Oral Biology. **54** (7): 689–95.

Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V (July 2009). "Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva". *Archives of Oral Biology*. **54** (7): 689–95.

McKay CD, Cumming SP, Blake T (2019). "Youth sport: Friend or Foe?". *33*(1):141-157.

Moreira, A., Aoki, M. S., de Arruda, A., Machado, D., Elsangedy, H. M., & Okano, A. H. (2018). Salivary BDNF and Cortisol Responses During High-Intensity Exercise and Official Basketball Matches in Sedentary Individuals and Elite Players. *Journal of human kinetics*, 65, 139-149.

Nachman MW (September 2001). "Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans". *Trends in Genetics*. **17** (9): 481–5.

Otey CA, Carpen O (2004) α -actinin revisited: A fresh look at an old player. *Cell Motility and the Cytoskeleton* 58:104–111.

Pearce EI, Pearce EJ (April 2013). Metabolic pathway in immune cell activation and quiescence. *18,38*(4);633-43.

Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB (September 2001). "Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus". *The Journal of Neuroscience*. **21** (17): 6706–17.

Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*. 2004; 24:10099–10102.

Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment Elderly with Different BDNF Val66Met Genotypes , Authors: Nascimento, Carla Manuela Crispima | Pereira, Jessica Rodrigues | Pires de Andrade, Larissaa | Garuffi, Marceloa | Ayan, Carlosb | Kerr, Daniel Shikanaic; d | Talib, Leda Lemec; d | Cominetti, Márcia Reginae; * | Stella, Florindoa;

Pomies P, Louis HA, Beckerle MC. 1997. CRP1, a LIM domain protein implicated in muscle differentiation, interacts with alpha-actinin. *J Cell Biol* 139: 157–168.

Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007; 41:979–990.

Posthumus M, Collins M (eds): *Genetics and Sports*, ed 2, revised, extended. *Med Sport Sci*. Basel, Karger, 2016, vol 61, pp 41-54.

Pratali L, Mastorci F, Vitiello N, Sironi A, Gastaldelli A, Gemignani A (November 2014). "Motor Activity in Aging: An Integrated Approach for Better Quality of Life". *Int. Sch. Res. Notices*. **2014**:257248.

- Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007; 90:397– 406.
- Reilly, T. (1994). *Physiological Profile Of The Player*. In: *Football (Soccer)*. Eklebom, B. Ed. London: Blackwell Scientific, P.: 371-425.
- Reilly, T. (2002). *Fitness Assessment*. *Science And Soccer*, 3. Ed., P.: 25-49.
- Reilly, T. Ve White, C. (2005) *Small-Sided Games As An Alternative To Intervaltraining For Soccer Players*. *Science And Football V*. Routledge, P.: 344-347.
- Reilly, T., Bangsbo, J. Ve Franks, A. (2000). *Anthropometric And Physiological predispositions For Elite Soccer*. *Journal Of Sports Sciences*, 18: 669-683.
- Reilly, T., Fairhurst, E., Edwards B. Ve Waterhouse, J. (2005). *Time Ofday And Performance Tests In Male Football Players*. *Science And Football V*. Routledge, P.: 271-275.
- Reilly, Thomas; Gilbourne, D. (2003). "Science And Football: A Review Of Applied Research In The Football Code". *Journal Of Sports Sciences*. **21** (9): 693–705.
- Ridley M (2006). *Genome: The Autobiography Of A Species In 23 Chapters* (Pdf).
- Ryan Km., Dunne R., Mcloughlin Dm.(2018) *Bdnf Plasma Levels And Genotype In Depression And The Response To Electroconvulsive Therapy*. 11(5):1123-1131.
- Schuch Fb, Vancampfort D, Rosenbaum S, Richards J, Ward Pb, Stubbs B (July 2016). "Exercise improves physical and psychological quality of life in people with depression: A meta-analysis including the evaluation of control group response". *Psychiatry Res*. **241**: 47–54.
- Sgrò, P., Di Luigi, L. Sport and male sexuality. *J Endocrinol Invest* 40, 911–923 (2017).
- Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry*. 2005; 58:307–314.
- Sheikh, H. I., Hayden, E. P., Kryski, K. R., Smith, H. J., & Singh, S. M. (2010). Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatric genetics*, 20(3), 109–112.
- Silverman MN, Deuster PA (October 2014). "Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience". *Interface Focus*. **4** (5): 20140040.

- SMITH, D.J. (2003) A Framework for Understanding the Training Process Leading to Elite Performance. *Sports Medicine*, 33(15): 1103-1126.
- Stryer, Lubert (1995). *Biochemistry* (Fourth ed.). New York: W.H. Freeman and Company. p. 773.
- Stølen, T., Chamari, K., Castagna, C., Wisløff, U. (2005). Physiology of soccer. *Sports Medicine*. 35(6):501–536.
- Svensson, M., Drust, B. (2005). Testing Soccer Players. *Journal Of Sports Sciences*, 23(6): 601-618.
- Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S (November 2008). "New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease". *Brain Research Reviews*. 59(1): 201–20.
- Tarumi T, Zhang R (January 2014). "Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise". *Front Physiol*. 5: 6.
- Ulucan K, Yalcin S, Akbas B, Konuk M. Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 2014; 1: 37-40.
- Ulucan K, Yalcin S, Akbas B, Konuk M. Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 2014; 1: 37-40.)
- Ulucan, K. (2016).Brain-Derived Neurotrophic Factor and Exercise, Can It Be a New Biomarker for Athletic Performance?. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*,3(1).
- Ulucan, K., Göle, S., Altindas, N., Güney, A.I., (2013). Preliminary Findings of α - Actinin-3 Gene Distribution in Elite Turkish Wind Surfers. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 16(1), 69 – 72.
- Ulucan, K., Yalçın, S., Akbaş, B., & Konuk, M. (2014). Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 1(2), 37-40.
- Walsh JJ., Tschakovsky ME.,(2018). Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. 43(11):1095-1104.
- Walker JE.(2013). The ATP synthase: the understood, the uncertain and the unknown.
- Weihrauch M., HAndschin C., (2018). Pharmacological targeting of exercise adaptations in skeletal muscle: Benefits and pitfalls. 147:211-220.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, et al. Science. 2001 Feb 16; 291(5507):1304-51.

Venter, J.C. Adams, M.D., Myers, E.W., et al. (2001). The Sequence of the Human Genome. Science, 291:1304-1351.

Yamada K, Nabeshima T (April 2003). "Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes". Journal of Pharmacological Sciences. **91** (4): 267–70.

Yamada K, Nabeshima T (April 2003). "Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes". Journal of Pharmacological Sciences. **91** (4): 267–70.

Yang CH.,Weng ZJ.,Chuang LY.,Yang CS.(2017). Identification of SNP-SNP interaction for chronic dialysis patients.

Yang, N., D. G. MacArthur, J. P. Gulbin, ve ark. (2009): ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. Am J Hum Genet, 73, 627-631.

Yılmaz Kaplan* Cihan Akkaya* Doi: 10.13114/Mjh/201322476 , 2013

Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB (July 1998). "Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb". Molecular and Cellular Neurosciences. **11** (4): 234–45.

Ek.1. Etik Onay Formu



www.uskudar.edu.tr

Altunizade Mahallesi Hatuk Türksöy Sokak No:14 34662 Üsküdar/İSTANBUL
T: 0216 400 22 22 F: 0216 474 12 56 bilgi@uskudar.edu.tr

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

SAYI: 61351342-/ 2019-395

23/09/2019

Sayın Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Elif YONTAN)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 23/09/2019 tarihinde yapılan 09 No.lu toplantısında “Genç Sporcularda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Geni rs 6265 Polimorfizminin Belirlenmesi” adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek 2. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elif YONTAN
Doğum Yeri ve Tarihi : İstanbul/10.08.1993
Yabancı Dili : İngilizce
Telefon : 05303261796
E-Posta : elifyontan@hotmail.com

Eğitim Durumu:

Lise : Özel Çınar Lisesi(2007-2011)
Lisans : Uluslararası Saraybosna Üniversitesi – Genetik ve
Bomühendislik (2011-2017)
Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi- Nörobilim (2018-2020)