



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YÜZÜCÜ VE KAYAKÇILARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ (COMT) rs4680 POLİMORFİZMİNİN
İNCELENMESİ**

HACER BÜŞRA BAHAT

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. KORKUT ULUCAN**

İSTANBUL – 2019

T.C
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YÜZÜCÜ VE KAYAKÇILARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ (COMT) rs4680 POLİMORFİZMİNİN
İNCELENMESİ**

HACER BÜŞRA BAHAT

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. KORKUT ULUCAN**

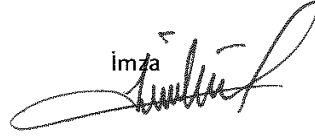
İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı :Nörobilim
Program :Nörobilim
Öğrenci No :164202005
Öğrenci Adı Soyadı :Hacer Büşra BAHAT

Yüzücü ve Kayakçılarda COMT(rs4680)Polimorfizmin İncelenmesi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından **01.02.2019** 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 Ahmet ÇORAK
(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

Bu çalışmada katekolamin biyokimyası ve farmakolojisinde önemli rol oynayan Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geninin Val(108/158)Met (rs4680) polimorfizmini yüzücü ve kayaklı koşucularında incelendi ve COMT geninin Val(108/158)Met allelinden kaynaklanan dopamin mekanizmasının sporcular üzerine nasıl etki ettiğinin anlaşılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda 24 yüzücü sporcumuz, 19 kayaklı koşucumuz ile herhangi bir genetik hastalığı olmayan 45 kişi katılmıştır. Bu çalışma Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmış ve (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.06/2018/797) Helsinkii-II deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Sporculardan Swap DNA izolasyon kiti yardımıyla DNA toplanmış, DNA izolasyonları Invitrogen Kiti kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme ise Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile tamamlanmıştır. Bu yöntemde genotipleme kiti olarak TaqMan SNP Genotipleme ve TaqMan Universal Master Mix kullanılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı kullanıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Bu analizde Ki-kare testi kullanılarak hesaplanan sonuca göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,311$). Araştırmamızın sonuçlarına göre sporcularımızda AA, AG ve GG genotip dağılımları sırasıyla 0 (%0), 28 (%65,11) ve 15 (%34,88) olarak bulunmuştur. Sağlıklı bireylerimizin AA, AG, GG genotip dağılımları ise 4 (%8,88), 24 (53,33), 17 (37,77) bulunmuştur. Sporcularımızın Allel frekans dağılımlarında ise, A Alleli 28 (32,55) ve G Alleli 58 (67,44) olarak saptanmıştır. Sağlıklı bireylerimizin Allel frekans dağılımları ise A Alleli 32 (35,55) ve G Alleli 58 (64,44) olarak bulunmuştur. COMT rs4680 polimorfizminin dopamin ile ilgili önemli bir genetik faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COMT, Yüzücü, Kayaklı Koşucu, Genetik, Spor, SNP

ABSTRACT

In this study, the Val (108/158) Met (rs4680) polymorphism of the Katekol-O-Methyltransferase (COMT) gene, which plays an important role in catecholamine biochemistry and pharmacology, was studied in the swimmer and ski runners and the dopamine mechanism of the Val (108/158) Met allele of the COMT gene. In this context, there were 24 swimmers, 19 ski runners and 45 people without any genetic diseases. This study was approved by Üsküdar University Interdisciplinary Ethics Committee (B.08.6.ÖM.2.ÜS.0.05.06 / 2018/797)] in accordance with Helsinki-II declaration. DNA was collected by using swap DNA isolation kit and DNA isolation was done by using Invitrogen Kit. Genotyping was completed by Real Time Polymerase Chain Reaction method. In this method, TaqMan SNP Genotyping and TaqMan Universal Master Mix were used as genotyping kit. SPSS program was used for statistical analysis of the obtained data. Comparison of variables between groups was performed by chi-square test. In this analysis, no significant difference was found according to the result of the chi-square test ($p = 0,311$). According to the results of our study, AA, AG and GG genotype distributions were 0 (0%), 28 (65,11%) and 15 (34%), respectively. In our study, AA, AG, GG genotype distributions were found as 4 (8,88%), 24 (53,33), 17 (37,77), respectively. In allele frequency distributions of our athletes, A Alleli 28 (32 , 55) and G Allele 58 (67,44). Allele frequency distributions of healthy individuals were A Allele 32 (35,55) and G Allele 58 (64,44). We believe that COMT rs4680 polymorphism is an important genetic factor associated with dopamine.

Keywords: COMT, Swimmer, Skier Runner, Genetics, Sport, SNP

TEŞEKKÜR

Lisansım ve Yüksek Lisansım boyunca bilime ve bilim insanına verdiği öneme şahit olduğum ve Üsküdar Üniversitesi laboratuvarlarında rahatça araştırma ve çalışmamıza imkan sağlayan her zaman bilimin arkasında ve bizim arkamızda olduğunu hissettiren Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a;

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 dostlukları benim için önemli olan, bir çalışmanın ekip işiyle daha kısa sürede bitirileceğini öğreten, değerli arkadaşlarım Sayın Canan SERCAN, Sezgin KAPICI 'ya

Tezimin istatistiksel işlemleri yazımında bana yardımcı olan, Nörobilim Uzmanı değerli meslektaşım Sayın Tayfun GÖZLER'e

Bugünlere gelmemde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her türlü özveriyi gösteren canım aileme;

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım..

Hacer Büşra BAHAT

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.

01.02.2019

Hacer Büşra BAHAT

İmza



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Sporun Tarihçesi.....	2
2.2.Yüzme Sporunun Tarihi.....	2
2.3.Kayak Sporunun Tarihi.....	3
2.4.Yüzme Ve Kayaklı Koşucuların Fizyolojisi.....	3
2.4.1.Aerobik Metabolizma.....	6
2.4.2.Anaerobik Metabolizma	7
2.4.2.1. Alaktik anaerobik (ATP-PC) enerji sağlama yolu	7
2.4.2.2.Laktik Asit enerji sağlama yolu (LA).....	7
2.5.Genom.....	7
2.5.1.Genom Projesi.....	8
2.6.Spor Genetiği.....	8
2.6.1.Aletik Performans.....	9
2.7.Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP).....	10
2.8.Katekol-O-Metiltransferaz(COMT)Geni.....	10
2.9.COMT (rs4680)SNP.....	11
2.10.Katekol -O-Metiltransferaz(COMT)Geni Varyasyonları.....	12
2.11.Katekol-O-Metiltransferaz(COMT)Geninin Dopamin Mekanizması.....	12
2.12.COMT(rs4680)İle Spor İlişkisi.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Kullanılan Aletler.....	15
3.2. Kimyasal Maddeler	15
3.3. Kullanılan Ticari Kitler	15

3.4.Kullanılan Primerler.....	16
3.5.Kullanılan Bilgisayar Programı.....	16
3.6.Swap DNA İzolasyonu.....	16
3.7.Ön Hazırlık.....	16
3.8.Çalışma.....	17
3.9.Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PZR).....	17
3.10.İstatiksel Analiz.....	18
3.11.Örneklem Grubunun Oluşturulması.....	18
3.12.Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formu.....	19
3.13.Etik Kurul Onayı.....	19
3.14.Laboratuvar.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları.....	21
4.1.1.Yüzücü ve Sedanter Bireylerde.....	21
4.1.2.Kayaklı Koşucular ve Sedanter Bireylerde.....	21
4.1.3.Yüzücü ve Kayaklı Koşucularda.....	23
4.2. COMT (rs4680)Polimorfizminin RT-PZR Bulguları.....	25
4.3.COMT (rs4680) Polimorfizminin Genotiplerinin Belirlenmesi.....	26
5.TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31
EK.1. ETİK KURUL FORMU.....	35
EK.2. ÖZGEÇMİŞ.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: COMT geninin genomik lokasyonu

Şekil 2: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi.

Şekil 3: “A” Allelinin VIC boyası ile belirlenmesi

Şekil 4: “G” Allelinin FAM boyası ile belirlenmesi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: COMT Geni PZR protokolü için kullanılan primerler

Tablo 2: COMT PZR Protokolü

Tablo 3: Yüzücü ve Sedanter Bireylerin Genotip (A/A, A/G, G/G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Tablo 4: Yüzücü ve Sedanter Bireylerin Alel (A,G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Tablo 5: Kayaklı Koşucuların ve Sedanter Bireylerin Genotip (A/A, A/G, G/G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Tablo 6: Kayaklı Koşucuların ve Sedanter Bireylerin Alel (A,T) dağılımları açısından karşılaştırılması

Tablo 7: Yüzücü ve Kayaklı Koşucuların Genotip (A/A, A/G, G/G) ile Alel (A,T) dağılımları açısından karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: Adenin

ATP-PC: Alaktik anaerobik

C: Sitozin

COMT: Katekolamin-O-Metiltransferaz

DNA : Deoksiribonükleik Asit

G: Guanin

HUGO: İnsan Genom Projesi

MAO: Monoamin oksidaz

OA:Osteartrit

PFC:Prefrontal Korteks

RT-PZR:Real Time (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SNP : Single Nucleotides Polymorphism

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

VO2max:Maksimal oksijen alınımı

1.GİRİŞ

Spor,bireyin doğal çevresini sosyal çevre haline dönüştürürken elde ettiği kabiliyetlerini geliştiren belirli kurallar altında oynanan fiziksel zindeliği ve zihinsel refahı ifade etmeyi ya da iyileştirmeyi, boş zaman faaliyeti kapsamı içinde veya tam zamanını alacak şekilde meslekleştirerek yaptığı,sosyal ilişkileri kurmayı,toplum ile bütünleştirici ,ruhsal ve fiziksel yapıyı geliştiren,rekabetçi,dayanışmacı ve kültürel bir fiziksel aktivitedir. (Yamen ,1999,s.3).Spor ve sporcu üzerine yapılan genetik araştırmalar her geçen gün artarak spor genetiğine dikkat çekmektedir (Günay,2006).

Spor genetiği, sporcuların genetik düzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi ile ortaya çıkmasından sonra , sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Bu dönemlerde atletik performansla ilişkili birkaç gen (ACE, ACTN3 vd.) keşfedilmişken günümüzde 120 genin atletik performansla ilişkisi gösterilmiştir . Genlerin çoğu daha yeni keşfedilmiştir (Ahmetov ve ark., 2015).

Katekol-O-Metiltransferaz katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Adrenalin, noradrenalin ve dopamin insan vücudunda psikomotor fonksiyonlar, duygusal stabilite, duysal girdilerin işlenmesi, iştah, hafıza, uykunun düzenlenmesinden sorumlu olan nörotransmitterlerdir. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) enziminin gen bölgesinde ilk kez 1992 yılında 22q11.1-q11.2 bölgesi üzerinde olduğu gösterilmiştir (Grossman ve ark. 1992). COMT, katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi membrana bağlı(M-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formda bulunabilir. Bu formlar arasındaki temel fark iki farklı transkripsiyon başlama bölgesine sahip olmalarıdır (Caspi ve ark., 2008).

Bu çalışmada COMT enziminin aktive olmasında ve enzimin yapısında farklılığa yol açan Val (108/158) Met (rs4680) polimorfizmini dopamin mekanizmasının yüzücü ve kayaklı koşucular üzerine nasıl etki ettiğinin anlaşılması amaçlanmıştır. Böylelikle çalışmamızın spor genetiği çalışma havuzuna katkıda bulunacağı ve bu alanda yapılan diğer genetik çalışmalara da ışık tutacağı düşünölmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SPORUN TARİHİ

Spor,bireyin doğal çevresini sosyal çevre haline dönüştürürken elde ettiği kabiliyetlerini geliştiren belirli kurallar altında oynanan fiziksel zindeliği ve zihinsel refahı ifade etmeyi ya da iyileştirmeyi, boş zaman faaliyeti kapsamı içinde veya tam zamanını alacak şekilde meslekleştirerek yaptığı,sosyal ilişkileri kurmayı,toplum ile bütünleştirici ,ruhsal ve fiziksel yapıyı geliştiren,rekabetçi,dayanışmacı ve kültürel bir fiziksel aktivitedir (Yamen ,1999,s:3).

Spor, günümüzde yaşam tarzı olarak kabul edilir ve bireylerin şekillenmesine bağlı olarak varlığını sürdürür (Filiz, 2002).Ülkedeki spor sevgisi, spora katılımın şekli ve düzeyi sadece kişilerin yetenekleri ve ilgilerine bağlı değildir. Yani spor becerilerinin, kendiliğinden oluşması beklenemez. Spor özellikle, toplumdaki ilişkiler yolu ile ortaya çıkar ve ektilişerek biçim kazanır (Kale,1994; Akt.Yücel, 2004; Korkmaz ve Erol, 2004; Yetim, 2012). Günümüzde gerek basın yayın organlarının spora yaklaşımı, gerekse insanların stresten kurtulma, vücutlarını formda tutma çabaları ve hepsinin ötesinde sporda kazanılan uluslararası başarılar, toplumun günlük yaşamında ve moral düzeyinde oldukça önemli hale gelmiş, spora önemli bir boyutta kazandırmıştır (Açıkada,1990).Artık dünyaya baktığımızda spor yapmak, sportif aktivite içinde bulunmak, uygar insan olmanın da koşulları arasında yer almıştır (Bucher,1987). Bu noktada, devletinde spor olgusunu güçlendirmesi, yaygınlaştırması ve bununla ilgili tedbirleri alması oldukça önemli duruma gelmiştir.

2.2.YÜZME SPORU VE TARİHİ

Suyun yüzeyinde ve içinde hareket etmeyi ve bir yöne doğru ilerlemeyi sağlayan kolların ve ayakların uyum içinde çalıştığı hareketlerin bütününe yüzme denir (Akgün 1986).

En temel ve yaygın sporlardan olan yüzme sporunun aslında nasıl ortaya çıktığı ve insanoglunun yüzmeyle ne zaman karşılaştığı bilinmemektedir. Çünkü M.Ö 9000'li

yıllarda yüzme sporu insanların karşısına spor olarak değil, bir ihtiyaç olarak çıkmıştır. Daha orta Asya ya göç etmeden Türklerin orada bulunan göller ve nehirlerde yüzdükleri bilinmektedir (Günay,2008).

2.3.KAYAK SPORU VE TARİHÇESİ

Kayaklı koşu; kayak, ayakkabı ve baton adı verilen malzemelerle kar olan bütün bölgelerde yaygın olarak yapılan bir kış sporudur. Bu spor dalı özellikle Kuzey Avrupa, Kanada, Alaska ve Amerika başta olmak üzere kar yağışının yoğun olduğu bölgelerin yanı sıra günümüzde de yapılmaktadır (Norstrud,2008, Spring, 2002).

2.4.YÜZME VE KAYAKLI KOŞUCULARIN FİZYOLOJİSİ

Suyun içerisinde vücudun hareket halindeyken eklemlere basınç uygulanması eklemlerin kuvvet kazanmasına neden olmaktadır. Bu yüzden eklem rahatsızlıkları (sinir sıkışması, sırt ağrıları, boyun düzleşmesi, kırılma ve çıkma) sonucunda hareket kabiliyetini yitiren eklemlerin tedavisinde yüzme tavsiye edilir (Günay, 2008).

Sporcuların akışkan bir ortam içinde adeta yarışırken vücutlarını ileriye itmek için katı cisim yerine sıvı bir maddeyi itmek zorunda oldukları spor dalıdır. Bu, kara sporlarıyla karşılaştırıldığında iki dezavantaj ortaya çıkar. Birincisi, koşucuların koşarken ittikleri toprağa kıyasla yüzücülerin itiş çabalarına karşı su daha az direnç gösterir. İkincisi, suyun daha yoğun olmasıyla ,havanın kara sporcularının ilerlemesinin karşısına çıkardığı dirençten çok fazlasını yüzücülerin karşısına çıkarır (Ernest,2003).

Farklı süre ve şiddetlerdeki yüzme yarışları farklı enerji kaynakları tarafından desteklenir. Kas içi ATP, kreatin fosfat ve glikojen yüksek şiddette egzersizde temel yakıttır. Yüzücüler aynı yüzme yarışlarında enerji kaynaklarını farklı şiddetlerde uygulayarak kullanırlar. Yüksek şiddette, kısa süreli egzersizde enerjinin büyük bölümü anaerobik yolla elde edilirken, düşük şiddetteki uzun süreli egzersizlerde enerjinin büyük bir kısmı aerobik yolla elde edilir (Stager ve Tanner 2005, Peyrebrune ve ark 2014, Rushall 2014).

Karada kalp yerçekiminin etkisiyle karşı karşıyadır, ancak su içinde bu etki sifira iner. Bu nedenle yüzme sırasında kalp daha ekonomik bir şekilde çalışır ve yüzücülerin dakikadaki kalp volümünde önemli artışlar görülür. Yüzme sırasında, sağlıklı bireylerde suyun verdiği serinlik, periferik damarların daralmasına ve sonuçta kalp hızında artışa neden olur. Kalp hipertrofisi nedeniyle hem sağ hem de sol kalpte simetrik olarak büyüme meydana gelir. Kalbin büyümesi, hacim artışına ve kasların kalınlaşması şeklindedir (Akgün 1986, Ernest 2003, Rowland ve ark 2009, Knackstedt ve ark 2014).

Yüzme yatay pozisyonda yapıldığından, akciğerlerin üst kısmı da havalanır. Böylece vital kapasite yüzmede diğer sporlara göre daha fazla gelişir (Varsha ve Ningappa 2014).Yüzmede suyun derinliğine bağlı olarak göğüse hidrostatik basınç uygulandığından suya karşı bir direnç oluşur ve solunum kaslarına düşen yük artar. Böylece göğüs kafesi ve interkostal kaslar gelişir. Sırtüstü stil hariç diğer stillerde eksprasyon suda yapılır ve bu esnada yüksek sayılabilecek bir basıncın (50-100 mm/H₂O) yok edilmesi gerekir. Yüzmedeki yatay pozisyon, solunum için uygun olmayan biyomekanik bir durum olduğundan yüzücülerde 12–15 haftalık orta şiddette yapılan antrenmanlarda bile zorlu vital kapasitenin ve maksimum istemli ventilasyonun arttırdığı gösterilmiştir (Akgün 1986, Armour ve ark 1993, Bozdoğan 2003).

Yüzme sporu özellikle üst ekstremitte kuvvetini daha çok etkiler ve bundan dolayı yüzücülerin vücutlarının orta ve üst bölümleri daha geniş kas kütleleri içerir. Erkek yüzücüler somatotip açısından ektomezomorf, kadın yüzücüler ise endomezomorftur. (Akgün 1986, Hawley ve ark 1992, Kenney ve ark 2011).

Ayrıca yüzmenin sinir sistemine ve insan psikolojisine faydaları da görmezden gelinemez.Suya girdiğimizde hissettiğimiz rahatlama,gevşeme duygusu egzersiz sonrasında salgılanan endorfin hormonu ile birleşince yaşayacağımız psikolojik ve sinirsel rahatlama sizleri başka bir egzersizin veremeyeceği bir mutluluk yaşatır.Özellikle küçük yaşlardan beri yüzen çocukların gelişme dönemlerindeki arkadaşlarına kıyasla kendilerine güvenen ,hırslı,herhangi bir işe konstrasyonu ve adaptasyonu yüksek ,disiplinli,programlı,aktif ve başarılı bireyler olmasında çok büyük fayda sağlar (ODTÜ yayıncılık).

Dayanıklı sporcular içerisinde yapılan fizyolojik araştırmaya göre en yüksek oksijen kullanma kapasitesine sahip sporcular, kayaklı koşuculardır (Saltin,1967).Klasik kayaklı koşu performansını etkileyen en önemli faktörlerden biri aerobik kapasitedir (Sandbakk,2010).Aerobik güç maksimum egzersiz esnasında tüketilen maksimum oksijen miktarı olarak tanımlanır. Aerobik gücün yanında bilinmesi gereken birçok terim de kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi maksimum oksijen tüketimidir ve MaxVO₂ şeklinde ifade edilir (Şenel,1999).Maksimum oksijen tüketimi; yaşa, cinsiyete, vücut ölçülerine bağlıdır (Günay,1998). Anaerobik güç ise yeterli oksijen olmadığı durumlarda çalışabilme kapasitesidir (Bulbulian,1986).Ayrıca anaerobik güç anaerobik enerji sistemlerinin (ATP-PC ve Laktik Asit) maksimal enerji üretebilme kabiliyeti olarak da tanımlanır (Günay,1998).Sporcular tarafından elde edilen dikey yokuş hızları her zaman yokuş aşağı hızlardan daha düşüktür ve bu hızlar, hem

yokuşlarda hem de yokuşlarda izlenen yeterli eğitimle desteklenmesi gereken sporcuların bireysel özelliklerinin bir sonucudur.Yokuş yukarı koşma, vücudun kütle merkezini yükseltmek için enerji harcamasına ihtiyaç duyarken, yokuş yukarı koşu da ,koşucular koşma sırasında biriken potansiyel enerjiyi kullanır ve bu nedenle daha az enerji harcaması gerektirir.Vücut pozisyonunu yavaşlatmak ve kontrol etmek ve mümkün olduğunda sürati korumak veya artırmak için enerji kullanılır. Bu hareketlilik hareketi sırasında kas kasılmaları eklemlerin darbe yüklerinden korunmasına yardımcı olur (LaStayo PC,2003) ve alt ekstremitelerin eksenrik kas hareketlerinin rolü özellikle enerji emiliminde (Snyder KL,2012)ve eklemlerin stabilize edilmesi için önemlidir (Buckwalter JA,2003).Artmış eklem kullanımının ve darbe yüklemesinin eklem yüzeyinde yaralanmaya neden olabileceği iyi bilinmektedir (Snyder KL, 2012); dahası, yüksek etkili spor yapan rekabetçi sporcular, doğrudan travma veya tekrarlayan stresin neden olduğu çok çeşitli yumuşak doku, kemik, ligament, tendon ve sinir yaralanmalarını sürdürürler. Diz, spor yaralanmaları ile en sık ilişkili olan ağırlık taşıyan eklemdir ve bu nedenle, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, eski sporcular arasında daha sık görülen osteoartrit (OA) de dahil olmak üzere, dejeneratif değişiklikler geliştirme riski en yüksektir (Maffulli N,2011).

Kayaklı koşu mesafe yarışmalarında enerjinin büyük kısmı aerobik yolla karşılanmaktadır (Ulf,1982).Yarış mesafesi arttıkça kandaki laktik asit seviyesi düşmektedir.Kısa süreli yarışmalardan sonra (5-10 km) kandaki laktat seviyesi artmaktadır.Yani kısa süreli yarışlar sırasında anaerobik ihtiyacın daha çok olduğunu göstermektedir (Bulbulian,1986).Yüzmede alışık olduğumuz özel vücut tipi burada görmemekteyiz.Nedenini; değişen mesafeler ve tekniklerdeki ihtiyaçların farklılığı ve arazi koşulları olarak sıralayabiliriz (Çetin,2010).

Bergn ve Fosberg (1992); yaptıkları araştırmada, vücut ağırlığı fazla olan sporcularda, bu ağırlığın kas ağırlığından oluştuğunu ve düz zeminde sporcuya avantaj sağladığını belirtmişlerdir.Niinima ve arkadaşları ise 1979 yılında yaptıkları çalışmada, yağsız kütle ağırlığından çok yağ yüzdesinin düşük olması gerektiğini vurgulamışlardır. Buna karşın, (Larson & Henrikson-Lorsa,2008) yaptıkları çalışmada, orta mesafe yarışlarında (10 km),vücut yağ yüzdesi az olması ile performans arasında doğru orantı olduğunu özellikle kollardaki yağ oranının azlığının yarışmanın tırmanış bölümlerinde avantaj sağladığını göstermişlerdir (Stoggl,2010). Farklı arazilerde ve geniş çapta değişen hızlarda kayaklı koşucu dayanıklılık sporu olarak bakıldığında hem fiziksel hem de teknik açıdan zorlayıcıdır (Andersson ve ark.,1988;Saltin,1997;Smith,1992). Yarışmalar

sırasında kayakçı, araziye uygun iş ve teknik hızını sürekli olarak değiştirmelidir (Bergh ve Forsberg 1992 ; Norman ve Komi 1987 ; Smith 1992).

Sprint kros kayağı, bir zaman-deneme yeterliliğı ile başlar, ardından üç tıkanma ısısı gelir. Simülasyonlu sprint kayağı analizleri son zamanlarda hem silindir kayağı sırasında (Mikkola ve ark.,2010 ;Stoggl ve ark.,2007; Vesterinen ve ark., 2009) hem de karda (Andersson ve ark.,2010; Zory ve ark.,2006) gerçekleştirilmiştir.Gerçek bir sprint yarışması henüz incelenmemiştir.Mesafe yarışlarında, toplam kayak süresinin yaklaşık% 50'si yokuş yukarı hareket etmeyi içerir ve bu genellikle performansın ana belirleyicisi olarak kabul edilir (Bergh ve Forsberg 2000). Bu bulgunun, aynı zamanda, buz pateni tekniğini kullanan sprint olaylarına niteliksel olarak uygulandığı görülmektedir (Andersson ve ark.,2010).Bu tür yokuş yukarı iş oranlarının, aerobik olarak üretilebileceklerin% 10–30'u ve seviye arazisindeki ilgili çalışma oranlarından yaklaşık% 50 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Norman ve Komi 1987; Norman ve diğerleri,1989). Böylece, yokuş yukarı arazi üzerinde sprint kayağı toplam çalışma oranı, pik aerobik gücünün% 150 kadar yüksek olduğu varsayılabilir.Günümüzün birinci sınıf sprint kayakçıları, ulusal düzeyde sprint kayakçılarına kıyasla daha yüksek pik oksijen alımına, daha yüksek verime, daha uzun çevrim uzunluğuna ve daha yüksek maksimum hıza ulaşmaktadır (Sandbakk ve diğerleri,2010).Vesterinen ve diğ.(2009),anaerobik kapasitenin, simüle edilmiş bir sprint yarışın ilk ısısındaki performansla yakından ilişkili olduğunu, ardışık ısılarda aerobik kapasitenin daha önemli olduğunu bulmuştur. Dahası, Andersson ve diğ.(2010) sprint zaman-denemesinin ilk yarısından ikinci yarısına kadar olan artışın hızının VO2max ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

2.4.1.Aerobik Metabolizma

Besin maddelerinden enerji sağlamak için mitokondride oksidasyona uğraması olan aerobik metabolizma da oksijen varlığında karbohidrat ve yağların, su ve karbondioksite kadar parçalanarak enerji elde edilir. Oksijen varlığında glikoz molekülünün su ve karbondioksite ayrışması ile 38-39 mol ATP elde edilir (Günay,1998).



Aerobik metabolizma submaksimal seviyede uzun süreli egzersizlerde kullanılır.

2.4.2.Anaerobik Metabolizma

Enerji üretiminin oksijenin azlığı ya da hiç olmadığı durumlarda gerçekleşen bu yolda Alaktik anaerobik ve Laktik anaerobik sistem olarak iki bölümde ele alınır.

2.4.2.1. Alaktik anaerobik (ATP-PC) enerji sağlama yolu

Alaktik yol fosfojen sistemi, acil enerji sistemi olarak da anılmaktadır ve kasların iş yapabilmesi için gerekli olan en hızlı sağlayan enerji yoludur.Bu yolda yan ürün olarak laktik asit çıkmaz ve enerji, kaslardaki hazır bulunan ATP'den elde edilir.Yüksek şiddette ve kısa süreli (30 sn. den az) egzersizlerde kas kasılması için gerekli olan enerji bu yolla karşılanır.Kaslarda ATP dışında yüksek enerjili bir fosfat bileşiği de CP (kreatin fosfat)'dır.Dinlenme durumunda glikoz, serbest yağ asidi ve glikojen oksidasyonu ile meydana gelen ATP fosfatını kreatine vererek kreatin fosfat oluşumu sağlanır ve aktivite durumunda kullanılmak üzere kaslarda depo edilir (Astrand, 1986).

2.4.2.2.Laktik Asit enerji sağlama yolu (LA)

Bu yolla enerji üretiminde sadece glikoz kullanılır ve karbonhidratlar oksijensiz ortamda glikolitik yolla glikolize uğrar.Bu yolla enerji üretimini en önemli özelliği ATP moleküllerinin mitokondrideki oksidatif yoldan 2.5 kat daha hızlı oluşturulmuş olmasıdır (Akgün,1986).Laktik asidin kaslarda ve kanda yüksek yoğunluğa ulaşması yorgunluğa yol açar.Oluşan asit pH'yı düşürür mitokondrilerdeki bazı enzim aktivitelerini engelleyerek karbonhidrat yıkımını azaltabilir.

2.5.Genom

Bir organizma bütünü oluşturur tüm DNA'nın toplamına genom denir. Her organizma genomunda yaşamını sürdürmek ve meydana getirmek için farklı DNA yapı taşlarına sahiptir.Bir canlının temel en küçük yapı taşını hücreler oluşturmakta olup, hücrelerin çeşitliliğini DNA bilgilerindeki farklılık belirler.Bazı farklı virüsler DNA yerine genetik bilgiyi taşımak için RNA'yı kullanır.DNA birbiri etrafında dolanan iki sarmaldan oluşur ve bu yapı insan ve diğer gelişmiş organizmalarda sıralı şekilde bulunur. Her bir sarmalda adenin, sitozin, guanin ve timin bazlarının tekrarından oluşur. Üç bazın farklı dizilim kombinasyonları farklı proteinleri kodlar.Bu protein çeşitliliğinin dolayısıyla genomun farklılığının temel yapı taşıdır.Her bir protein dizilim farklılığı farklı biyokimyasal zincir reaksiyonunu başlatır.Bu olay transkripsiyon ve translasyon olarak iki safhada gerçekleşir.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.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 olay doğru yapılmadığında, 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. Oluşan mutasyon yaşamı devam ettirebilecek kapasitedeyse canlı yaşar. Genom değişimi (rearrangement) ile birlikte olan "rekombinasyon" ve mutasyonlar insan evriminin temelini bu oluşturur (İHGSC 2001).

2.5.1. Genom Projesi

İnsan Genom Projesi (HUGO) insanlığın 20. yüzyılda gerçekleştirmeye başladığı en önemli adımlardan birisidir, projenin temel yapı taşlarını ilk olarak Mendel yirminci yüzyılın başlarında atmıştır ve genomun ve genetik bilginin anlaşılması bu adımlarla olmuştur. Gen teknolojisi insanın "kendini tanıma" yolunda attığı büyük bir adımdır. Bu öyle büyük adımdır ki, insanın "sınırlarını," olasılıklarını belirlemeyi amaçlamıştır. İnsanın genetik yapısının gizliliği, bilindiği gibi, 1953 yılında Watson-Crick modeli ile çözüme kavuşturulmuştur. DNA moleküllerinin içerdiği genetik bilgiye açıklık kazandırmak, insan genomunun haritalanması, pek çok sayıda kalıtsal hastalığın nedeninin araştırılması "İnsan Genomu Projesi" (Human Genom Project-HUGO) adı altında büyük bir projenin başlatılmasına neden olmuştur. Projenin amacı; insan genomunun bütün ayrıntılarıyla haritalanmasıdır. Böylelikle insanın gelişiminin anlaşılmasında ve "normallik" ile "anormallik" durumlarının ifade edilmesinde çığır açacak değişiklikler yaşanacağı beklenmektedir. HUGO'nun temel ve ilk hedefi insanın gen haritasının gözler önüne serilmesi ve genetik hastalıkların tedavi edilebilir duruma gelmesidir (Bökesoy, 1993).

2.6. Spor Genetiği

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. Sportif performans ile ilişkili olan gen veya gen grupları, aynı anne babadan meydana gelen tek veya çift yumurta ikizlerinde bağlantı analizleri yoluyla belirlenebilir. Diğer yandan, belirlenen ve aday olarak tavsiye edilen genetik bölgeler başarılı sporcularda ve sporcu olmayan normal popülasyondaki bireylerde analiz edilir. Bu sonuçlarından elde edilen bilgiler, farklı toplumlarda da

tekrarlanır ve ilgili genetik varyasyonun incelenen performansa olan etkisi belirlenmeye çalışılır (Ulucan ve ark.,2015).Spor genetiği ile çalışmalar Anjiyotensin I Dönüştürücü Enzim(ACE)geni ile başlamıştır.Daha sonra özellikle sprint, yüzme, yüksek atlama veya disk atma gibi atletizm branşlarında ve patlayıcı güç odaklı sporlarda DD genotipinin yatkınlık sağladığı belirtilmiştir (Montgomery ve ark.,1998), (Costa ve ark., 2009). Yang ve ark. kısa protein oluşumu süreciyle sonuçlanan alfa- aktinin genindeki (ACTN3) mutasyonun,genin kodladığı aktinin proteinindeki arjininin gelişiminin durdurularak, farklı bir protein oluşumu sonucu geliştiğini yayınlamışlardır.Durdurucu kodonun gelmesine neden olarak proteinin normalinden daha kısa formunun oluştuğunu bildirmişlerdir (Yang ve ark 2003).Bu değişim sonucunda atletik performansın da etkilendiği bildirilmiş ve bu değişim spor genetiği alanına büyük bir katkıda bulunmuştur.Montgomery ve ark. bu alanda öncü çalışmaları başlatmış,Yang ve ark da bu çalışmaları genişletmiştir.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).

2.6.1.Atletik Performans

Atletik performans, bireyin doğuştan sahip olduğu genetik yeteneklerin ve sonradan kazandığı özelliklerinin çevresel faktörler ile birleşmesine denir. Atletik performansı ile ilgili son araştırmalar kişilerin performansına önemli derecede katkıda bulunan genetik etmenler üzerine odaklanır.Dayanıklılık, kuvvet, güç, kas koordinasyonu ve motivasyon gibi bireysel özelliklerin genetik altyapıya sahip olduğu bildirilmektedir (Ulucan ve ark.,2014).Spor genetiği çalışmaları, atletik performansa etki eden genlerin belirlenmesi,etki mekanizmalarının çözümlenmesi ve atletik performansına olan yatkınlıklarının belirlenmesi gibi çalışmaların bütünü kapsamaktadır.Başarı için, sadece bireysel sporcularda değil,aynı zamanda takım sporlarında da genetik yapıya uygun antrenman ve beslenme programlarının düzenlenmesi önemlidir (Ulucan, 2016).Bu özelliklere etki ettiği düşünülen genetik varyasyonların bulunup,bireysel egzersiz planların oluşturulması ve daha sonrasında da ülke sporunda başarı için büyük önem taşımaktadır.Bu genetik özelliklerin belirlenmesi, atletik faaliyetler ile bağlantılarının sağlanması daha etkin şekilde bireylerin uygun spor dallarına yönlendirilmesine olanak sağlayacaktır.Genetik yatkınlıklarımız incelendiğinde atletik performansı etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, anatomik özellikler, psikolojik denge, sinir sistemi ve kardiyovasküler yapımız ile temel ve yardımcı biyomotor

güçlerimiz gibi belirleyici özelliklerin olduğu düşünülmektedir.İskelet kaslarımıza baktığımızda hangi kas fibril tipinin baskın olduğu genetik tarafından belirlenmiştir. Ayrıca hızlı kasılabilen kas fibrillerinin fazla güç üretebilen ve çabuk yorulan kas fibrilleri olduğu, yavaş kasılabilenlerin ise belirli bir eforu uzun süre sürdürebilmemizi sağlayan daha geç yorulan kas fibrilleri olduğu belirtilmektedir.Bu özelliklerin bilinmesinin ise sporcu seçiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Özveren,2016).Atletik performans alanında gerçekleştirilen bir çok çalışmada alfa-aktinin-3 geni(ACTN3) incelenmiştir.ACTN3 iskelet kasıyla özelleşmiş, atletik performansla ilişkilendirilmiş ilk çalışılan genidir (Yang N ve diğ. 2003).ACTN3, özellikle hızlı güç elde edilmesinden yükümlüdür ve ‘hız’ geni olarak adlandırılmaktadır (Ulucan ve ark., 2013).

2.7.Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP)

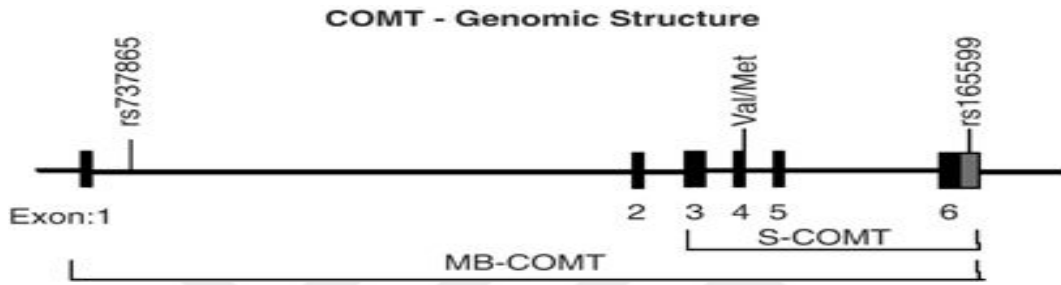
DNA’daki nükleotit farklılıklarını tespit eden yöntemler SNP olarak tanımlanabilir. Nükleotid bazlarında küçük insersiyon (ekleme) veya delesyonlar (eksilme) oluşturularak etki ederler.Polimorfizmler toplumda en az %1 veya daha az sıklıktaki farklılıktır ve az olmalarına rağmen önemli değişikliklerdir.SNPler iki yolla; hastalığı oluşturan genleri bulabilir.Bazı SNP alleleri, hastalıklara neden olan bazı DNA’ların sıralanmış eşdeğerleridir.Diğer SNPler, proteinde regülasyonu(düzenlenme) veya ekspresyonu farklılaştırabilir.Diğer bir yol daha sık kullanılır. Bu Sinonim olmayan (nonsynonymous) SNP’lerdir.Bu tipteki SNP’ler promotor alanda görevlidir ve proteinin ekspresyonunu değiştirerek etki eder. Proteinlerin ekspresyon değişikliklerini doğrudan etkileyen SNP’leri tespit ederken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bunun nedeni, bazı SNP’ler bir araya geldikleri zaman yanlış protein ekspresyonu sonucu hastalığın gelişim sürecini tetikleyebilir (Aksoy 1998).

2.8.Katekol-O-Metiltransferaz(COMT)Geni

Katekol -O-metil transferaz (COMT), dopamin metabolizmasında önemli bir role sahip olan bir enzimdir.Katekol-O-metil transferanz (COMT), katekolaminerjik nörotransmitterlerin metilasyonunu katalize ederek dopaminin ve nörepinefrinin metabolizması (parçalanması) için aktiftir.COMT,özellikle dopamin taşıyıcılarının seviyesinin düşük olduğu frontal korteks gibi beyin bölgelerinde, sinaptik dopamin düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabilir.Genetik faktörler, çeşitli enzim şekillerinin miktarını ve aktivitesini etkileyebilir.Bu nedenle,COMT fonksiyonunu etkileyen genetik faktörlerin, bu beyin bölgesindeki katekolaminerjik nörotransmitter yolları üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.COMT,dopamin de

dahil olmak üzere katekolaminleri indirgemektedir. COMT'un iki ana protein izoformu bilinmektedir. Çoğu test edilmiş dokuda çözünebilir bir sitoplazmik (S-COMT) izoformu baskın oluyor.İkincisi beyinde daha uzun membrana bağlı bir form (MB-COMT) önemli türler.Yaygın olarak ifade edilmesine rağmen COMT,dopaminde küçük bir oyuncu gibi görünüyor (MAO) metabolizması ile nöronal sinaptik tutulum ile mukayese edilir.Ancak,dopamin taşıyıcı ifadesinin düşük olduğu prefrontal kortekste (PFC), COMT'ın önemi daha büyük gibi gözükmektedir.Kromozom 22q11 üzerinde olan COMT geninin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir (Salmien,1990).

Şekil 1:COMT geninin genomik lokasyonu



Prefrontal kortekste, katekol O-metil transferaz (COMT) enzimi, insan kognitif fonksiyonunu etkilediği hipotezine tabi tutulmuş bir nörotransmitter olan dopaminin metabolik bozunmasında kritik öneme sahiptir.COMT geni, katekolaminerjik nörotransmitterlerin degradatif yollarında önemli bir rol oynayan katekol O-metil transferaz enzimini kodlar.Katekol-O-metil transferanz (COMT), katekolaminerjik nörotransmitterlerin metilasyonunu katalize ederek dopaminin ve nörepinefrinin metabolizması (parçalanması) için aktiftir. COMT,özellikle dopamin taşıyıcılarının seviyesinin düşük olduğu frontal korteks gibi beyin bölgelerinde, sinaptik dopamin düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabilir.Genetik faktörler, gerekli olan çeşitli enzim şekillerinin miktarını ve aktivitesini etkileyebilir Bu nedenle, COMT fonksiyonunu etkileyen genetik faktörlerin, bu beyin bölgesindeki katekolaminerjik nörotransmitter yolları üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. COMT enzim aktivitesi insanda karaciğer ve eritrositlerde genetik olarak polimorfiktir.Bu genetik polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır.Bu polimorfizm aynı zamanda COMT terminal instabilitesinde bireysel varyasyonlarla ilişkilidir (Boudikova,1990).

2.9.Comt(rs4680) SNP

COMT geni 22q11.2'de lokalizedir.COMT,dopamin,noradrenalin ve adrenalin gibi katekolamin moleküllerini metabolize etmektedir (Bobb ve ark., 2006).COMT geninde

en çok çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (SNP), aynı zamanda Val158Met olarak bilinen rs4680'dir. Bu polimorfizm COMT enziminin 158. pozisyonunda yer alan metionin (Met) aminoasidinin bir valin (Val) aminoasidine dönüşmesine neden olmaktadır. COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm dopamin degregasyonun düzenlenmesinden sorumlu COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olarak şizofreni, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, migren gibi hastalıkların; agresif ve anti sosyal davranışların ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.

2.10. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geni Varyasyonları

COMT geninin aktive olmasını etkileyen polimorfizm, 221 aminoasit içeren çözümlü COMT (S-COMT) formunun 108. ve 271 aminoasit içeren membrana bağlı COMT (MB-COMT) formunun 158. kodonundaki Guanin-Adenin (rs4680 G/A) nükleotid değişimine bağlı olarak amino asit dizisinde Valin-Metionin (Val/Met) değişimine yol açmaktadır. S-COMT'un 108 ve 158 kodonlarında bir valin-metionin (Val / Met) ikamesini sağlayan ortak bir G> A polimorfizmi mevcuttur ve MB-COMT sırasıyla 8, insan popülasyonlarında COMT aktivitesinin trimodal bir dağılımı ile sonuçlanır. 8, 9, 10 Polimorfizm genellikle Val / Met lokusu olarak ifade edilir, ancak aynı zamanda referans sekansı tanımlama kodu rs4680 (daha önce rs165688). Terminoloji değişkenlik gösterir ve kafa karıştırıcı olabilir: Valine (Val) aleline yüksek aktivite (H) alel veya G alleli denir (Chen, 2004).

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizmin şizofrenide, bipolar duygulanım bozukluğunda, migrende, agresif ve anti sosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve parkinson hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve irksal farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Katekol-O-metil transferaz (COMT), sinir sisteminde dopamini, epinefrin ve norepinefrini etkisiz hale getirir. Ortak bir fonksiyonel polimorfizm (Val158Met), COMT enzim aktivitesinde üç ila dört kat farklılığa neden olur, Met formunda daha düşük enzimatik aktivite gösterilir. Val158Met polimorfizmi ağrı algılamasını etkiler ve Met / Met genotipli olan kişiler deney ağrılarında en belirgin yanıtı verir (Lachman, 1996).

2.11. Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geninin Dopamin Mekanizması

Dopamin beyin ve vücutta çok önemli roller üstlenen bir katekolamin nörotransmitterdir. Kimyasal formülü 3,4-dihidroksifenetilamin olan bu molekül katekolamin ve fenetilamin ailesinin bir üyesidir. Beyinde ve böbreklerde üretilen L-DOPA öncül molekülünden bir karboksil grup koparılması ile sentezlenir. İnsanların

beyninde nöronlar arasında iletişim aracı nörotransmitter olarak işlev görür. Beyinde çok sayıda dopamin yolağı vardır. Bunlar bellek, ödül ve motivasyon gibi çok sayıda işte görev alır. Ödül beklentisi ve ödüle ulaşmak çoğu zaman beyinde dopamin miktarını artırır. Bazı dopamin yolları hareket kontrolünde ve çeşitli hormonların salınımında rol oynar. Bu yollar ve hücre grupları nöromodülatör dopamin sistemini meydana getirir. Merkezi sinir sisteminin dışında dopamin yerel bir haberci molekül olarak işlev görür. Kan damarlarına girdiğinde nöradrenalin salınımını engelleyerek damarların genişlemesini sağlar. Böbreklerde sodyum atılımını ve idrar çıkışını artırır. Pankreasta insülin üretimini azaltır ve bağışıklık sisteminde lenfositlerin etkinliğini kısıtlar. Dopaminin en temel ve bilinen görevi ödül mekanizmasındaki rolü ve motivasyondur. Dopaminin katıldığı beyindeki görevler idari işlevler, hareketin düzenlenmesi, motivasyon, uyarılma, teşvik, öğrenme ve ödül mekanizmasıdır. Ayrıca dopaminin salgılandığı akkumbens çekirdeği ve prefrontal korteks arasında nörodüzenleyici olarak da rol oynar. Vücutta ise böbreklerde ve bağışıklık sisteminde görev alabilir. Birçok hormonun salgılanmasında dopaminerjik nöronlar rol oynar. Katekol-O-metil transferazın (COMT) işlevsel olarak dopamin nöronlarını modüle ettiği düşünülür ve bu nedenle büyük olasılıkla frontal yürütücü işlevleri etkiler. Yüksek enzim aktivitesi (COMT Val) ve düşük enzim aktivitesi (COMT Met), insan COMT geninin ekson 4'ünde (kodon 158) bir G ile A geçişinden kaynaklanan işlevsel polimorfizmlerdir. Kortikal dopaminin azalması, daha kötü bir yürütme işlevine neden olmalıdır. İnsan COMT geninin izolasyonu ve yapısal karakterizasyonu COMT enzim aktivitesindeki allelik farklılıklar için moleküler temeli tanımlamıştır. COMT Met 158 (Met), COMT spesifik aktivitesinde COMT Val 158 (Val) ile karşılaştırıldığında dört kat azalma ile ilişkilendirilmiştir. Prefrontal korteks, sinaptik dopamin giderimi için bir başka mekanizma olan dopamin taşıyıcılarını ifade etmediğinden, COMT aktivitesi muhtemelen bu beyin bölgesinde sinaptik dopamin seviyeleri üzerinde en büyük etkiye rağmen değiştirilmiş COMT düzeylerinin prefrontal kortekste norepinefrin metabolizmasını da etkileyeceği beklenmektedir. Bu nedenle, Met aleli olan bireylerin prefrontal bölgelerde artmış endojen dopamin düzeylerine sahip olmaları ve Val alelli bireylerin endojen dopaminin daha düşük seviyelerde olması beklenmektedir. Met / Met genotipi olan bireylerde yüksek dopamin seviyeleri prefrontal fonksiyonu arttırmaktadır. Kanıtların büyük bir kısmı prefrontal korteksin bozulmasının bilişsel süreçleri, özellikle yürütme işlevlerini olumsuz etkilediği fikrini desteklemektedir. Yönetici işlevler, bireylerin bilinçlendirme, başlatma da dahil olmak

üzere karmaşık hedefe yönelik, planlı davranışları etkili ve etkili bir şekilde yürütmelerini sağlayan yeteneklerdir , planlama, konsept oluşumu, organizasyon, hedef belirleme, zihinsel esneklik, hedef değişikliği, benlik bilincini oluşturma ve kendini düzenleme. Katakol-O-metil transferaz (COMT), dopamin (DA) 'yı katabolize ederek dopaminenerjik nörotransmitter sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimini kodlayan genin (COMT Val108/158Met) 158. kodunda oluşan fonksiyonel polimorfizmin homozigot (Met) alel düşük, homozigot (Val) alel içermesi durumunda yüksek enzimatik aktivite meydana gelir. Met alel, bilişsel ve prefrontal bölge ile ilgili yeteneklerde artışa neden olur.Katekol-O-metil transferaz enzimi (COMT), dopamin (DA)'nın insanlarda kortikal sinaptik yarıktan uzaklaştırıldığı ana katabolik yoludur (Karoum ve ark. 1994).Yüksek aktiviteli COMT val izoformu, düşük sinaptik dopamin seviyeleri ile ilişkilidir.Değiştirilen sinaptik dopamin seviyelerinin, sinaps ve DLPFC(dorsolateral prefrontal korteks) sinir devresi içinde moleküler uyarlamalara yol açması beklenmektedir (Human Physiology,2007).

2.12.Comt (rs4680) ile Spor İlişkisi

Portnova ve ark. (2007) çalışmalarında 89 senkronize yüzücüde dopamin yıkımından sorumlu COMT geni polimorfizmlerini inceleyerek atletik performans COMT arasındaki bağlantıyı kurmaya çalışmışlardır.Butovskaya ve ark. (2013) 18-30 yaş arası 16 Judo milli sporcusu ile kontrol bireylerini karşılaştırmış,COMT polimorfizminin dopaminenerjik, serotoenerjik ve androjenik sistemleri ile bağlantılı olan saldırganlık direnci arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. COMT geninin Val/Val genotipinin kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulunması nedeniyle sporcularda rekabet, risk alma ve saldırganlık direncinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.Breda ve ark. (2015) 51 Ironman sporcusu ile 56 kontrol bireyinde COMT Val158 polimorfizmini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda Ironman sporcularında Val158Met polimorfizmin yüksek oranda olduğu tespit ederek bu bireylerde yenilik arayışı özelliğinin daha yüksek olduğunu yorumunu yapmışlardır. Abe ve ark. (2018) dopaminenerjik nöral fonksiyon ve yüzücülerde aynı gen polimorfizmini analiz etmiş, Val/ Val genotipi olanlara kıyasla Met alleleline sahip olan yüzücülerin rekabetçi performansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada Mc Fie ve ark. (2018), 303 ragbi oyuncusu, 137 lise öğrencisi, 166 üst düzey amatör ve profesyonel atletlerde kişilik özelliği, depresyon geçmişi ile COMT genotipi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Val/ Val genotipinde olanlarda 'beklenti endişesi' özelliğinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmışlardır.

3) GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN 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.KULLANILAN KİMYASAL 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 liyofilize formda alınıp steril distile su ile sulandırılarak ana stok oluşturulmuş ve -20°C 'de saklanmıştır. PZR reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan $10\text{ pmol}/\mu\text{l}$ konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

KULLANILAN PRIMERLER	
Genomik DNA Bölgesi	DNA Dizisi (5'-3')
COMT (EKZON 4)	5'-primer GGAGCTGGGGCCCTACTGTG- 3'(forward)
	3'-primerGGCCCTTTTCCAGGTCTGACA- 3'(reserved)

Tablo 1:COMT PZR protokolü için kullanılan primerler

3.1.5.Kullanılan Bilgisayar Programları

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında Microsoft Office (Word, Excel),Qent 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. $1\times$ Phosphate Buffered Saline (PBS) ve etanol 1.5 ml eppendorfa koyuldu ve Binding Buffer (BL) ile çözündürüldü.
4. $200\ \mu\text{l}$ 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. $400\ \mu\text{l}$ $1\times$ PBS ile karıştırıldı.
3. $20\ \mu\text{l}$ Protein Kinaz (PK) ve $400\ \mu\text{l}$ 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 santrifrüjde 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)

Real-time PCR DNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılan çok yakın bir zamanda uygulamaya konulan popüler bir metottür. Gen anlatımının analizini değiştiren bu metot ile geleneksel PCR yöntemi ve gen analizi birleştirilmiştir. 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. 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.

RT-PCR yöntemi ile şekilde gösterildiği gibi COMT'nin Ekzon 4 bölgesinin çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır.

COMT Ekzon 4 bölgesi için, 10 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı Tablo 2 de verilmiştir:

Reaksiyon İçeriği	Miktar (µl)
Assay	0,3
Master Mix	5
Kalıp DNA	2
Steril Su	2,7
Toplam	10

Tablo 2: COMT PZR Protokolü

Bu işlemler 0.5 ml'lik eppendorf tüplerinde yapıldı ve tüpler, RT-PCR cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı.COMT(rs4680) bölgesi için RT-PCR programı:

95 °C'de 600 sn Hold

95 °C'de 15 sn.....(2-Step Amplification)

60 °C'de 60 sn(2-Step Amplification- Okuma)

Bu programda bulunan işlemlerin sıralamasına göre yapılmıştır. RT-PCR cihazında COMT (rs4680) sonuçlarının analizi yapıldı.

3.10. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı kullanıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi.

3.11. Örneklem Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya, katılımları için onayları alınmış 24 yüzücü,19 kayaklı koşucusu ve herhangi bir genetik hastalığı olmayan gönüllü 45 kişi katılmıştır.Çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanmış, kayıtlarının gizli tutulacağına dair güvence verilmiştir.

3.12. Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formu

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubunu oluşturan 18 yaşından büyük olan kişilerden 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.

3.13.Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendikten sonra ‘‘B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2018/797’’sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.14. Laboratuvar

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



4.)BULGULAR

Tez çalışması kapsamında 24 yüzücü sporcumuz ,19 kayaklı koşucusu ile herhangi bir genetik hastalığı olmayan 45 kişinin yanak içi epitel hücrelerinden DNA izole edilerek COMT geni (rs4680)polimorfizmini Real Time PCR yöntemi kullanarak genotiplenmesi yapılmıştır.

COMT geninin 108/158. kodonundaki Guanin→Adenin değişimi Valin→Metionin aminoasidi değişimine bağlı olarak belirlenen genotiplenme sonuçlarına göre; Sporcularımızın 28 (%65.11)kişide AG, 15 (%34.88) kişide GG genotipinde olduğu saptandı.

4.1.)Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

4.1.1.)Yüzücü ve Sedarter Bireylerde ;

Yüzücüler ve sedanter bireylerde genotip incelendiğinde, yüzücüler A/A 0 (%0) , A/G 13 (% 54.16) ve G/G 11 (%45.83) genotipin de, sedanter bireylerin ise A/A 4 (%8.88), A/G 24 (%53.33) ve G/G 17 (%37.77) genotipin de olduğu belirlenmiştir. Yüzücü ve sedanter bireyler arasında genotip dağılımı açısından istatistikçe anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.303 Ki-Kare test) (Tablo 3).

Tablo 3: Yüzücü ve Sedarter Bireylerin Genotip (A/A, A/G, G/G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Genotip						
YÜZÜCÜ n=24			Kontrol Grubu n=45			p
A/A (%)	A/G(%)	G/G (%)	A/A (%)	A/G(%)	G/G (%)	0.303
0 (%0)	13(%54.16)	11 (%45.83)	4 (%8.88)	24 (%53.33)	17 (%37.77)	

Yüzücüler alel dağılımları açısından karşılaştırıldığında A alel dağılımı yüzücülerde 13 (%27.08), G alel dağılımı ise 35 (%72.91) olarak, sedanter bireylerde A alel dağılımı 32 (%35.55), G alel dağılımı ise 58 (%64.44) olarak belirlenmiştir. Yüzücü ve sedanter bireyler arasında alel dağılımı açısından da istatistikçe anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.311$ Ki-Kare test)(Tablo 4).

Tablo 4: Yüzücü ve Sedanter Bireylerin Alel (A,G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Alel Dağılımları				
YÜZÜCÜ n=48		Kontrol Grubu n=90		p
A (%)	G(%)	A (%)	G (%)	0.31 1
13 (%27,08)	35 (%72.91)	32 (%35.55)	58 (%64.44)	

4.1.2.)Kayaklı Koşucular ve Sedanter Bireylerde;

Kayaklı koşucularda ve sedanter bireylerde genotip incelendiğinde, kayaklı koşucuların A/A 0 (%0) ,A/G 15 (% 78.94) ve G/G 4 (%21.05) genotipin de, sedanter bireylerin ise A/A 4 (%8.88), A/G 24(%53.33) ve G/G 17 (% 37.77) genotipin de olduğu belirlenmiştir. Kayaklı koşucular ve sedanter bireyler arasında genotip dağılımı açısından istatistikçe anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.118 Ki-Kare test) (Tablo 5).

Tablo 5: Kayaklı Koşucuların ve Sedanter Bireylerin Genotip (A/A, A/G, G/G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Genotip						
Kayaklı Koşucular n=19			Kontrol Grubu n=45			P
A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	0,118
0 (%0)	15(%78,94)	4 (%21,05)	4(%8,88)	24(53,33)	17(%37,77)	

Kayaklı koşucular alel dağılımları açısından karşılaştırıldığında A alel dağılımı kayaklı koşucularda 15 (%39.47), G alel dağılımı ise 23 (%60.52) olarak, sedanter bireylerde A alel dağılımı 32 (%35.55), G alel dağılımı ise 58 (%64.44) olarak belirlenmiştir. Kayaklı koşucular ve sedanter bireyler arasında alel dağılımı açısından da istatistikçe anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0.674$ Ki-Kare test)(Tablo 6).

Tablo 6: Kayaklı Koşucuların ve Sedanter Bireylerin Alel (A,G) dağılımları açısından karşılaştırılması

Alel Dağılımları				
Kayaklı koşucu n=38		Kontrol grubu n=90		p
A (%)	G(%)	A (%)	G (%)	0.674
15 (%39,47)	23 (%60,52)	32 (%35,55)	58 (%64,44)	

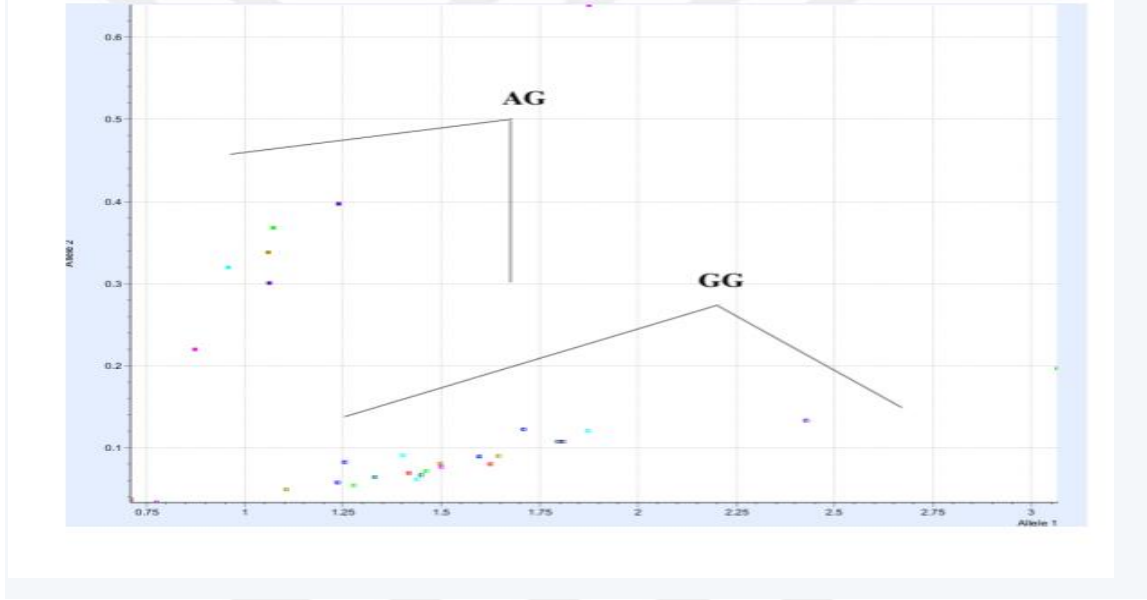
4.1.3.Yüzücü ve Kayaklı Koşucularda ;

Tablo 7: Yüzücü ve Kayaklı Koşucuların Genotip (A/A, A/G, G/G) ile Alel (A,T) dağılımları açısından karşılaştırılması

	COMT	GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
		AG	GG	AA	A	G
YÜZÜCÜ	SAYI (n=24)	13	11	0	13	35
	YÜZDE	%54.16	%45.83	%0	%27.08	%72.91
KAYAKLI KOŞUCULAR	SAYI (n=19)	15	4	0	15	23
	YÜZDE	%78.94	%21.05	%0	%39.47	%60.52
TOPLAM SPORCU SAYISI	SAYI (n=43)	28	15	0	28	58
	YÜZDE	%65.11	%34.88	%0	%32.55	%67.44

4.2.)COMT (rs4680)Polimorfizminin RT-PZR Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen sporcuların COMT (rs4680) polimorfizm Genotip dağılımları diğer çalışmalardaki COMT Genotip dağılım ile benzerlik gösterip şekil 2’de ifade edilmiştir.



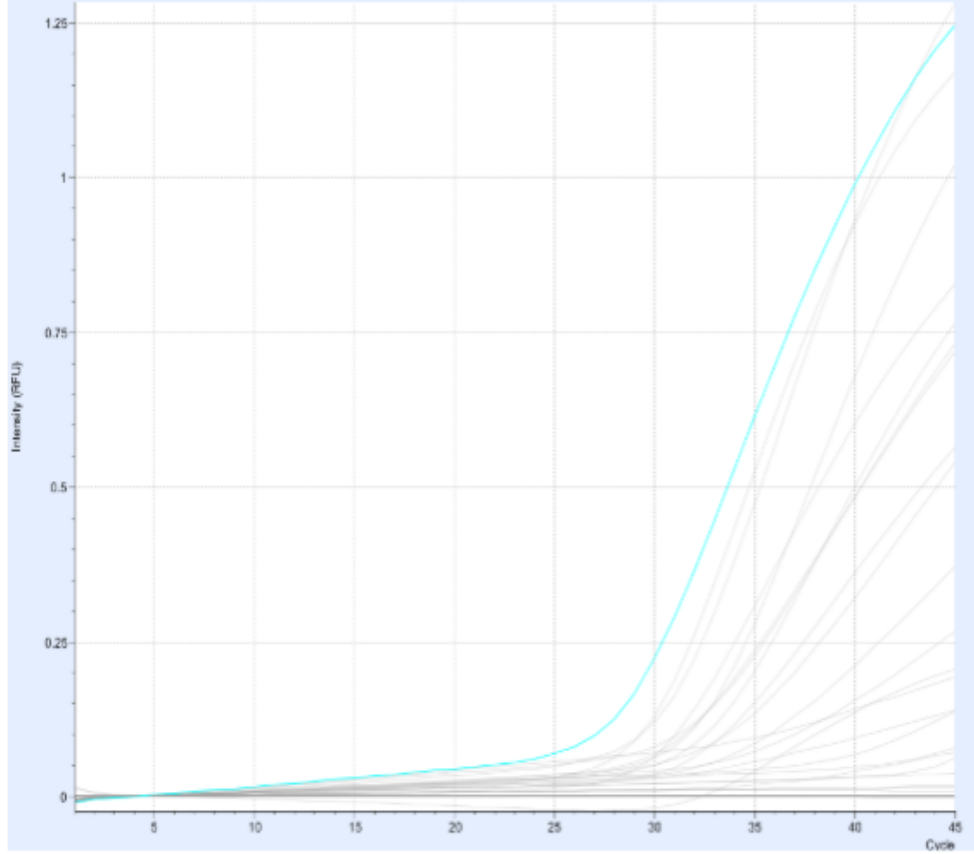
Şekil 2: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi.

4.3.COMT (rs4680) Polimorfizminin Genotiplerinin Belirlenmesi

Yapılan COMT (rs4680) araştırmalarında ve bizim araştırmamızda VIC boyası ile FAM ışınması kullanarak elde edilen Genotip belirlenmeleri benzerlik gösterip ortak bir grafik kullanılmıştır.

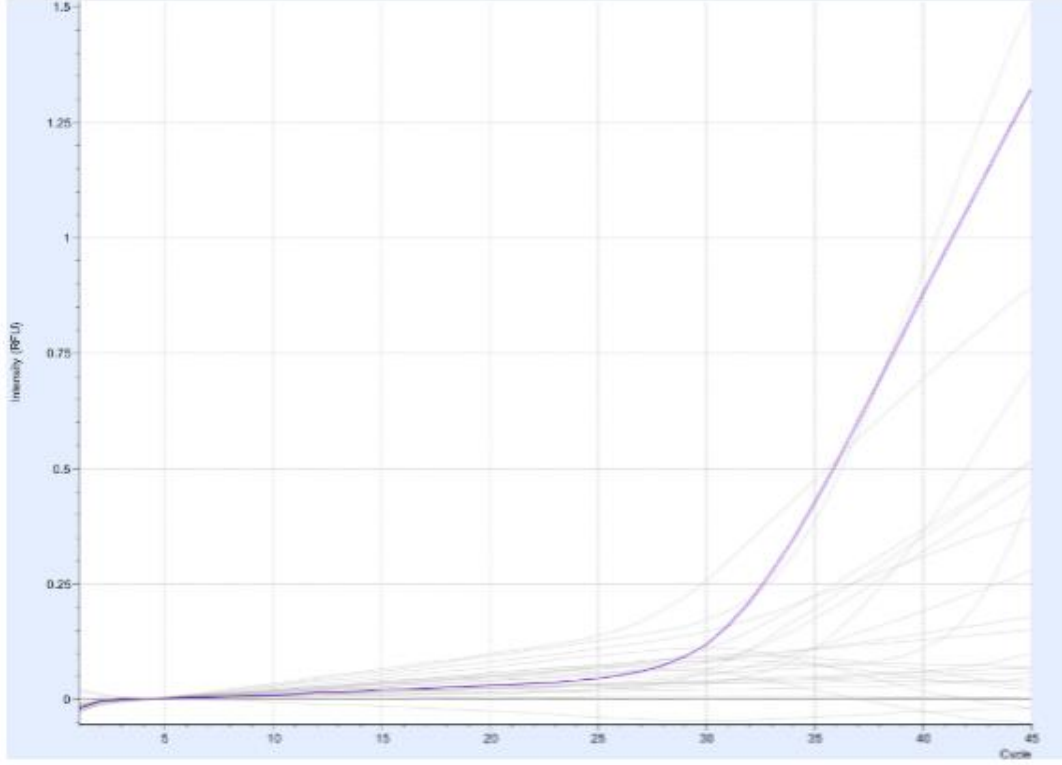
COMT (rs4680) polimorfizminin AG Genotipe ait olan A Allelinin VIC (4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein) ışması ile belirlenmesi şekil 3'de gösterilmektedir.

Şekil 3: "A" Allelinin VIC boyası ile belirlenmesi



COMT (*rs4680*) polimorfizminin GG Genotipine ait olan G Allelinin FAM (Fluorescein Amidite) ışması ile belirlenmesi şekil 4 'de gösterilmektedir.

Şekil 4: “G” Allelinin FAM boyası ile belirlenmesi



5)TARTIŞMA

Kromozom 22q11 bulunan Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) kortekste dopamin sinyalizasyonu ve nörotransmisyonundan sorumlu önemli bir enzimdir (Matsumoto,2003).Hipokampus ve prefrontal kortekste yaygın olarak bulunur ve dopaminin yıkımında rol almaktadır. COMT geninde Guanin/Adenin (G/A) değişimi sonucu oluşan ve Valin/Metionin aminoasit değişimine bağlı olarak üç genotip (AA, AG, GG) tanımlanmıştır. COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık 3 ile 20 kat arası daha düşük olmakta, sonuç olarak katekolamin metabolizması yavaşlamakta, hızlı enzim aktivasyonu gösteren bireylerde katekolamin metabolizması artmaktadır (Nackley,2009).COMT 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 (Bearden, 2004).

Spor genetiği,sporcuların genetik düzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi ile ortaya çıkmasından sonra,sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Bu dönemlerde atletik performansla ilişkili birkaç gen (ACE, ACTN3 vb.) keşfedilmişken şuan ortalama 120 genin atletik performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ahmetov ve ark.,2015).

Atletik performans için önemli olan kuvvet, güç, dayanıklılık, esneklik, sinir kas koordinasyonu gibi bileşenler genetik ile doğrudan ilişkilidir.Araştırmalar sportif performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Geri kalanı ise antrenman, beslenme, ekipman, motivasyon, uyku ve genetik dışı faktörler olduğu bildirilmiştir (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015; Lopez-Leon ve ark., 2016).

Son yıllarda spor genetiğe etki eden genlerin ortaya çıkıp araştırılması ile COMT geninin sporcular üzerinde yeterli araştırılmadığını farkettilik bu tezimizde Dünyada ve Türkiye’de COMT ‘un değişimi sonucu olan farklılığın sporcular üzerindeki etkisine bakılmak istenmiştir.Bu kapsamda 24 yüzücü sporcumuz ve 19 kayaklı koşucu sporcularımızdan aldığımız swap örneklerinin izolasyon işlemi sonucunda RT-PCR uygulanmış ve sonuçların görüntüsü sağlanmıştır.Sonuçlara göre;24 yüzücü sporcularımızdan ; AA Genotipine sahip çıkmamış olup,13’ü (%54,16) AG ve 11

kişide ise (%45,83) GG Genotipi ve Allellik frekans dağılımlarında ise, A Alleli 13 (%27,08) ve G Alleli 33 (%72,91) olarak ,19 kayak koşucumuzdan AA Genotipine sahip çıkmamış olup,15'i (%78,94)AG ve 4'ü (%21,05)GG Genotipinde olup Allellik frekanslarına baktığımızda ise ,A Alleli 15(%39,47)ve G alleli 23(%60,52)olarak saptanmıştır.

Yapılan literatür taramamızda COMT 'un kayaklı koşucular üzerinde etkisi araştırılmamıştır ,bu yüzden bu çalışma COMT 'un kayaklı koşucular üzerindeki ilk çalışmasıdır .İsviçrede dopamin üzerindeki araştırmada;

Calvert R ve ark.(2001) de İsviçre Milli takımının 9 kayaklı koşucusunda yaptığı araştırmada En iyi mutlak rekabet sonuçları olan sporcular en yüksek dopamin konsantrasyonlarını gösterdi.Yani daha yüksek dopamine sahip olan rekabetçi kros kayakçıların, daha düşük seviyeli olanlara kıyasla daha iyi rekabet seviyelerine ulaşabileceğini göstermektedir.Yani metionin oranının yüksek olması gerekmektedir ,bizim sonuçlara baktığımızda kayakçı koşularımız yüzücülere oranla daha rekabetçi olduğu sonucuna varabiliriz .

Thomson CJ ve ark . (2014) kayakçılarda ve snowboardcı olmak üzere toplam 599 kişide 4 farklı SNP üzerinden duygusal analiz etmiş ve yapılan analiz sonucunda 291 kişide C/T ,308kişide ise G/A bulunmuştur buna göre bakılan SNP ve bizim SNP miz hissetme ile ilgili bir bağlantısı yoktur .

Abe D ve ark.(2018) dopaminerjik sinir fonksiyonu ve yüzücülerin rekabetçi performansına etki ettiği bilinen tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Sonuçlar, rekabetçi yüzücülerde Met alleli ile katekol-O-metiltransferaz Val158Met polimorfizminin Val / Val genotipine göre üstün bir rekabet performansı gösterdiğini ortaya koymuştur.Ancak bizim sonuçlarımıza baktığımızda kayaklı koşucuların yüzücülerden daha rekabetçi olduğu yorumu yapılmaktadır .

Olga V ve ark (2010) Rus 44 yüzücüde COMT Val158met polimorfizminin ve dopaminin aktivitesini düzenleyen bazı genlerin subjektif zaman algısı ve polimorfizmi arasındaki ilişki incelemiştir araştırmaya göre Val/Val :13(%30),Val/Met:20(%45),Met/Met:11(%25)elde edilmiştir yani dopamin aktivitesini düzenleyen genler ve COMT genleri, zaman içindeki yönelim doğruluğu ile zaman algısı ile ilişkisi bulunmuştur.

Rodi ve ark (2018) 76 tenisçi ve 57 yüzücü üzerinde COMT Val158met polimorfizminin motivasyon üzerindeki etkisini incelemiştir ,sonuçlara göre Val /Met genotipi çıkmayıp Met genotip taşıyıcıları Val geneotip taşıyıcılarına kıyasla

daha yüksek ego yönelimli motivasyon değerleri bildirmiştir. Dahası, tenisçiler, Met-Met genotipinin taşıyıcıları, Met-Met genotipinin taşıyıcıları olan yüzücülere kıyasla daha yüksek iç motivasyon değerleri bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda da kayaklı koşucularımızın yüzücülere ve sedanter bireylere göre daha egolu ve motivasyonu yüksek olarak bulunmuştur.

Sun SH ve ark (2016) COMT rs4680 polimorfizmin çalışmasında 369 Çinli bireylerde intihar girişiminin genetiğini araştırmıştır, sonuçlara göre G/G genotipi, intihar girişiminde eşleştirilmiş kontrollere göre anlamlı olarak daha yaygın bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızla baktığımızda yapılan yarışmalarda kaybeden motivasyonu düşen sporcularımızdan yüzücülerimizin intihara girişiminin daha fazla olduğu yorumunu yapmaktayız.

Breda ve ark (2015) 51 Ironman atletlerde 56 kontrol grubunda COMT Val158Met polimorfizmini yenilik üzerinde incelemiştir, sonuçlara göre Metionin allel taşıyıcılarında yenilik arama skorları diğer allelere göre yüksektir, bizim sonuçlarımızla baktığımızda kayak koşucularımızda yüzücülere oranla daha fazla yenilik arama peşindelerdir.

Butovskaya ve ark (2013) 18-30 yaş aralığındaki, 16 dünya çapında judo sporcuları ile kontrol bireylerini karşılaştırmış, COMT polimorfizminin dopaminenerjik, serotoenerjik ve androjenik sistemleri ile bağlantılı olan saldırganlık direnci arasındaki ilişkiyi incelemiştir. COMT geninin Val/Val genotipinin kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulunması nedeniyle sporcularda rekabet, risk alma ve saldırganlık direncinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Buna göre yüzücüler kayakçılara göre daha rekabetçi, olaylardan karşısında daha fazla risk alan ve daha çok atılan oldukları yorumunu çıkartabiliriz.

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 COMT rs4680 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. Bu kapsamda sporcularımız ile sedanter bireylerin genotip ve allellere bakıldığında aralarında anlamlı farklılık yoktur sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Abe, D., Doi, H., Asai, T., Kimura, M, Wada, T., Takahashi, Y., Matsumoto, T., & Shinohara, K. (2018). Association between COMT Val158Met polymorphism and competition results of competitive swimmers. *J Sports Science*, 36(4),393-397.

Açıkada , C., Ergen E., *Bilim ve Spor , Büro Tek Ofset Matbaacılık , Ankara , s:5, 1990.*

Akgün, N. (1986) *Egzersiz Fizyolojisi. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları, s: 27- 30.*

Aksoy A.(1998) *Genetik Ders Notları Kafkas Üniversitesi*

Andersen, R. E., ve D. L. Montgomery. (1988): *Physiology of Alpine skiing. Sports Med*, 6, 210- 221.

Am J Med Genet ;67:468-472. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, Watson MA, Hoffman S, Comstock GW, Yager JD.(1997);An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. Cancer Res;57:5493-5497.

Armour J, Donnelly P, Bye P. The large lungs of elite swimmers: an increased alveolar number? *Eur Respir J.* 1993;6(2):237-47.

Astrand ,P. and Saltin, B. Maximal Oxygen Uptake in Athletes. *J Appl Physiol* 1986. 23((3)): p. 353–358.

Bobb, A.J, Castellanos, F.X., Addington, A.M., & Rapoport, J.L. (2006). Molecular genetic studies of ADHD:1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genetic*, 141,551-565.

Bozdoğan, A. *Yüzme Fizyoloji, Mekanik, Metot. İkinci Baskı. İstanbul, İpress Basım ve Yayın, 2003; 6-38*

Boudíková, B.Szumanski, C.Maidak,B.Weinshilboum,R. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Oct;48(4):381-9.

Bökesoy,I.Arda,B.İnsan Genomu Projesinin (HUGO'nun) Etik ve Sosyal Yönleri,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi *Tıbbi Biyoloji ABD , "Deontoloji ABD, ANKARA (1993)

Bucher , A. Charles., Wuest . A. Deborah ., *Foundations of Physical Education and Sport , Tenth Edition , Times Mirror College Published St Louise Toronto , Santo Carlo, pp:344-345, 1987.*

Bulbulian, R., A.R. Wilcox, and B.L. Darabos, Anaerobic Contribution to Distance Running Performance of Trained Cross-Country Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1986. 18(1): p. 107-113.

Costa, A. M., L. Breitenfeld, A. J. Silva, ve ark. (2012): Genetic inheritance effects on endurance and muscle strength: an update. *Sports Med*, 42, 449-458.

Cetin, E. and İ. Yarım, *Kayaklı Koşu Antrenman Bilgisi, Ankara: Gazi Kitapevi, 2006*

Çetin, Sekiz Haftalık Tekerlekli Kayak ve Koşu, Dayanıklılık Antrenmanlarının 13-16 Yaş Grubu Kayaklı Koşu Sporcularındaki MaxVO₂ ve Diğer Bazı Parametrelere Etkilerinin Karşılaştırılması, in Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. 2002, Gazi Üniversitesi: Ankara.

Ertürk Yamen.(1999) Sporda Taraftarlığın Farklı Toplumsal Gruplara Göre Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi(Sivas Örnekleme),Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Cumhuriyet Üniversitesi,Sivas,1999

Günay, M. (1998) Egzersiz Fizyolojisi. Bağırhan Yayın evi. Ankara

Günay, E. Düzenli yapılan yüzme antrenmanlarının çocukların bazı fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadir Gökdemir, Prof Dr. Kemal Tamer, Prof. Dr. Gül Baltacı), 2008; 4

Golby, J., & Sheard, M. (2006). The Relationship Between Genotype and Positive Psychological Development in National-Level Swimmers. *European Psychologist*, 11, 143-148.

Hawley J, Williams M, Vickovic M, Handcock P. Muscle power predicts freestyle swimming performance. *Br J Sports Med*. 1992;26(3):151-155.

Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999;59: 4870-4875.

Karoum F., Chrapusta SJ., Egan MF.(1994): 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex:reassessment of the effects of antipsychotics on the Dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens and striatum by a simple two pool model. *J.Neurochem*;63:972-979

Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS.,Faedda G, Golgberg R, Kucherpalati R, Papolos (1996); DF.Association of codon 108/158 catechol-Omethyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velocardiofacial syndrome.

Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kocila S. Catechol-Omethyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000;14: 73-78

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6: 243-256. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cordna AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley G, Scamber P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a

polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153:268-270.

Larsson, P. and K. Henriksson-Larsen, Body Composition and Performance in Cross-Country Skiing. *International Journal of Sports Medicine*, 2008. 29(12): p. 971-975.

Lynch S, Thigpen C, Mihalik J, Prentice W, Padua D. The effects of an exercise intervention on forward head and rounded shoulder postures in elite swimmers. *Br J Sports Med*. 2010;44(5):376-81.

Norstrud, H., Cross Country Skiing CSIM International Centre For Mechanical Sciences, 2008.

Salminen M, Lundström K, Tilgmann C, Savolainen R, Kalkkinen N, Ulmanen I. *Gene*. 1990 Sep 14;93(2):241-7.

Saltin, B. and P. Astrand, Maximal Oxygen Uptake in Athletes. *J Appl Physiol* 1967. 23(3): p. 353–358.

Sandbakk, Q., et al., The Physiology of World-Class Sprint Skiers. *Scand J Med Sci Sports*, 2010, (Early View), Doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01117.x,

Stoggl, T., S. Lindinger, and E. Muller, Biomechanical Validation of a Specific Upper Body Training and Testing Drill in Cross-Country Skiing. *Sports Biomechanics*, 2006. 5(1): p. 23-46.

Stoggl, T., S. Lindinger, and E. Muller, Analysis of a Simulated Sprint Competition in Classical Cross Country Skiing. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2007. 17(4): p. 362-372.

Stoggl, T., S. Lindinger, and E. Muller, Evaluation of an Upper-Body Strength Test for the Cross-Country Skiing Sprint. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2007. 39(7): p. 1160-1169.

Şenel, Ö., Aerobik Antrenman Programlarının 13-16 Yaş Grubu Erkek Öğrencilerin Bazı Parametrelere Etkileri, in *G.Ü. Sağ. Bil. Ent.* 1999, Gazi Üniversitesi: Ankara. s. 22-26.

Tsianos, G., J. Sanders, S. Dhamrait, ve ark. (2004): The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*, 92, 360-362.

Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. (1994) Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*, 223(3):1049-59.

Ulf, B., Influence Body Mass in Cross-Country Skiing. *Med.Sci. Sports. Exercise*, 1987. 19(1): p. 324-331.

Ulf, B., *Physiology of Cross-Country Ski Racing*, Champaign IL: Human Kinetics, 1982.

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.

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., Altındaş, 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.

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

Yetim A. Cengiz R. İletişim ve spor. 2. Baskı, Ankara: Berikan Ofset, 2012, s. 15-105.



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

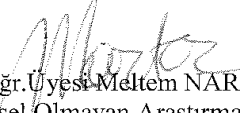
SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2018/797

03/09/2018

Doç.Dr. Korkut ULUCAN
(Hacer Büşra BAHAT)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 03/09/2018 tarihinde yapılan 09 No.lu toplantısında “Yüzücü ve Kayakçılarda COMT (rs4680) Polimorfizminin İncelenmesi” adlı araştırma projenizin kurum izin belgesi getirme koşulu ile etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


Dr.Öğr.Üyesi Meltem NARTER
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkan Yardımcısı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hacer Büşra BAHAT

Doğum Yeri ve Tarihi : Adapazarı / 20.04.1993

Yabancı Dili : İngilizce

İletişim (Telefon/e-posta) : 05443286396

Eğitim Durumu(Kurum ve Yıl)

Lise :Gaziosmanpaşa Şefkat Lisesi(2007-2011)

Lisans : Üsküdar Üniversitesi -Hemşirelik (2012-2016)

Yüksek Lisans :Üsküdar Üniversitesi (2016-2019)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : Özel Bahat Hospital (2016-2017),

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2017-)