

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı**

**YOĞUN EGZERSİZLERİN DAYANIKLILIK, OKSİDATİF STRES,
İMMÜN SİSTEM ve ENERJİ METABOLİZMASINDAKİ
GENLERİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Neşe AKPINAR KOCAKULAK**

**Danışman
Prof. Dr. Kenan AYCAN
Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL**

Doktora Tezi

**Mayıs 2015
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı**

**YOĞUN EGZERSİZLERİN DAYANIKLILIK, OKSİDATİF STRES,
İMMÜN SİSTEM ve ENERJİ METABOLİZMASINDAKİ
GENLERİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Neşe AKPINAR KOCAKULAK**

**Danışman
Prof. Dr. Kenan AYCAN
Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL**

Doktora Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi araştırma Fonu tarafından TSD-12-3929 nolu
proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs 2015
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim .

Adı-Soyadı: Neşe AKPINAR KOCAKULAK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Yoğun egzersizlerin dayanıklılık, oksidatif stres, immün sistem ve enerji metabolizmasındaki genlerin ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan**Neşe AKPINAR KOCAKULAK****Danışmanlar****Prof. Dr. Kenan AYCAN****Prof. Dr.Yusuf Özkul****Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Kenan AYCAN**

Prof. Dr. Kenan AYCAN danışmanlığında **Neşe AKPINAR KOCAKULAK** tarafından hazırlanan “**Yoğun egzersizlerin dayanıklılık, oksidatif stres, immün sistem ve enerji metabolizmasındaki genlerin ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü **Beden Eğitimi ve Spor** Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih

15.05.2015

JÜRİ:

İmza

Danışman: Prof. Dr.Kenan AYCAN
(Beden Eğitimi ve Spor AD)

.....

Üye: Prof. Dr.Mehmet GÜNAY
(Gazi Üniversitesi BESYO)

.....

Üye: Doç. Dr.Turgut KAPLAN
(Selçuk Üni. Spor Bilimleri Fak.)

.....

Üye: Doç. Dr. Yahya POLAT
(Beden Eğitimi ve Spor AD)

.....

Üye: Doç. Dr. Hürmüz KOÇ
(Beden Eğitimi ve Spor AD)

.....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof.Dr.Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

“Yoğun egzersizlerin dayanıklılık, oksidatif stres, immün sistem ve enerji metabolizmasındaki genlerin ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması” isimli Doktora tezimin hazırlanmasında yardım ve önerilerini esirgemeyen, akademik eğitimimde büyük emeği geçen, GenKök müdürü değerli hocam, tez yöneticilerimden Prof.Dr. Yusuf ÖZKUL’a, çalışmalarım boyunca her türlü yardımını esirgemeyen ve araştırmanın yapılmasını kolaylaştıran Beden Eğitimi ve Spor ABD başkanı saygıdeğer hocam ve tez yöneticim Prof.Dr. Kenan AYCAN’a, tezimin her aşamasında yer alan değerli hocalarım ve çok kıymetli dostlarım Yrd. Doç.Dr. Serpil TAHERİOĞLU, Yrd. Doç.Dr. Elif Funda ŞENER, Yrd. Doç.Dr. Zuhal HAMURCU’ya, tez çalışmamız boyunca analizlerimizde büyük yardımları olan kıymetli hocalarım Doç.Dr. Kahraman TANRIVERDİ ve Arş. Gör. Gökmen ZARARSIZ’a ve tez izleme komitesinde yer alan sayın hocalarım Doç.Dr. Yahya POLAT ve Doç.Dr. Hürmüz KOÇ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Antrenman programlarımın hazırlanmasında emek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Okt. Mehmet YARDIMCI’ya, Kezban KORKMAZ, Fatma ŞAHİN ve bütün GenKök elemanlarına, Arş. Gör. Serdar BÜYÜKİPEKÇİ’ye ve kan örneklerinin alınmasında yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Kan bankası’na, egzersizlere büyük bir özveriyle katılan ve kan örneklerini bir sorun oluşturmada verem gönüllülerimize teşekkür ederim.

Zorlandığım anlarda bilgi ve tecrübesini paylaşan eşim Prof.Dr. Mustafa KOCAKULAK’a, yeğenim Aykal AŞKIN’a gerek maddi gerekse manevi desteklerini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

**YOĞUN EGZERSİZLERİN DAYANIKLILIK, OKSİDATİF STRES, İMMÜN SİSTEM ve
ENERJİ METABOLİZMASINDAKİ GENLERİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Neşe AKPINAR KOCAKULAK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beden Eğitim ve Spor Anabilim Dalı Doktora Tezi, Mayıs 2015

Danışmanlar: Prof. Dr. Kenan AYCAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ÖZET

Bu çalışmanın amacı akut ve kronik egzersizin genlerin ekspresyonu üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışma grubu Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulunda öğrenim gören, benzer yaş ve fiziksel özellikleri içeren yaş ortalaması kadınlarda 21.88 ± 2.44 yıl, erkeklerde 23.8 ± 4.1 yıl, boy ortalamaları kadınlarda 162.13 ± 5.83 cm, erkeklerde 174.7 ± 6.9 cm, kilo ortalaması kadınlarda 58.60 ± 2.04 kg, erkeklerde 72.1 ± 9.7 kg, VKİ kadınlarda 22.29 ± 2.43 kg/m², erkeklerde 23.5 ± 2.5 kg/m² olan sağlıklı 12 kadın, 12 erkek toplam 24 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya katılan gönüllülere akut egzersizin etkilerini görmek için ilk Bruce testi uygulandıktan sonra 8 hafta süreyle haftada 3 gün egzersiz yaptırıldı. 8 haftalık egzersiz programı sonunda kronik egzersizin etkilerini görmek için 2. Bruce testi uygulandı. Her iki testin öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı. Fizyolojik parametrelerin farklılıklarını ortaya koymak için t-Test kullanıldı. Genlerin ekspresyonu Biomark Real Time PCR cihazı ile multipleks olarak belirlenerek elde edilen $\Delta\Delta$ Ct değerleri Qiagenin kendi sayfasında yer alan analiz programıyla değerlendirildi.

Yapılan analizler sonucunda 2. Bruce testi egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında *ADRB2* ($p < 0.05$), akut egzersiz öncesine göre 2. Testin sonrasında *AMPD1*, *IL12A*, *TFAM* ($p < 0.05$) genlerinin ekspresyonlarında, akut egzersizin sonrasında 2. Bruce testi egzersiz öncesinde sadece *ADRB2* ($p < 0.05$), sonrasında ise *AMPD1*, *PPARA* genlerinin ifade düzeylerinde artış olmuştur ($p < 0.05$).

Kadınlar kendi arasında karşılaştırıldığında akut egzersiz öncesine göre sonrasında sadece *ADRB2* ($p < 0.05$), 2. Bruce testi sonrasında *AMPD1*, *TFAM*, *IL2*, *IL1B*, *IL12A*, *UCP2*, ve *ADRB2* genlerinin ekspresyonlarında önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.000$). Erkeklerde ise herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında akut egzersiz sonrası sadece erkeklerde *AMPD1*, *TLR4*, *UCP2*, *TFAM* gen ekspresyonlarında ($p < 0.05$), 2. Test sonrası ise sadece kadınlarda *AMPD1*, *IL1A*, *IL1B*, *UCP2*, *TFAM* genlerinin ifade düzeylerinde önemli artışlar bulunmuştur ($p < 0.000$). Sonuçlarımız egzersizin seçilmiş genlerin çalışmasına yol açtığı ve ekspresyonlarına pozitif yönde etki ederek egzersizin etkinliğini arttırdığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Egzersiz, gen ekspresyonu, immün sistem, oksidatif stres, enerji metabolizması

INVESTIGATION OF THE EFFECTS INTENSIVE EXERCISE ON ENDURANCE, OXIDATIVE STRESS, IMMUN SYSTEM and ENERGY METABOLISM GENE EXPRESSION

Neşe AKPINAR KOCAKULAK

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Physical Education And Sport PhD. Thesis, May 2015

Supervisors: Prof. Dr. Kenan AYCAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate whether acute and chronic exercise has effects on gene expression. Study group was formed from students of Erciyes University School of Physical Education and Sports with similar age and physical characteristics including average age of women at 21.88 ± 2.44 years, males 23.8 ± 4.1 years, average height 162.13 ± 5.83 cm for women, men and 174.7 ± 6.9 cm, mean weight 58.60 ± 2.04 kg in women, males and 72.1 ± 9.7 kg, BMI 22.29 ± 2.43 in women kg / m², men at 23.5 ± 2.5 kg / m² healthy 12 women, 12 men were selected from a total of 24 people. After the volunteers who participated in the study applied, to see the effects of acute exercise after first Bruce test 3 days of exercise per week for 8 weeks was performed. At the end of the 8-week exercise program to see the effects of chronic exercise 2. Bruce test was performed. Before and at the end of each test, blood samples were taken. T-test was used to demonstrate the differences in physiological parameters. Biomarker expression of genes Real Time PCR instrument with $\Delta\Delta$ Ct values obtained by determining the Qiagen multiplex. The program was assessed by the analysis on its own page. The results of the analysis are 2. Bruce test after exercise than before *ADRB2* ($p < 0.05$), compared to before acute exercise after exercise 2. Test *AMPD1, IL12A to, TFAM* ($P < 0.05$) in the expression of genes, after acute exercise 2. Bruce testing just prior to exercise only *ADRB2* ($p < 0.05$), and after *AMPD1* and *PPARA* levels of genes expression increase ($p < 0.05$).

Women compared among themselves after and before than the acute exercise only *ADRB2* ($p < 0.05$), after 2. Bruce of testing in the expression *AMPD1, TFAM, IL2, IL1B, IL12A, UCP2* and *ADRB2* genes significant differences were detected ($p < 0.000$) and In males there were no significant differences detected ($p > 0.05$).

Compared to men and women after acute exercise only in males *AMPD1, TLR4, UCP2, TFAM* gene expression ($p < 0.05$), after 2. test only in women *AMPD1, IL1A to, IL1B, UCP2, TFAM* a significant increase in the expression levels of gene was found ($p < 0.000$). Our results thus affecting positively the expression and caused the operation of the selected genes suggests that exercise improves the effectiveness of the exercise

Keywords: Exercise, gene expression, immune system, oxidative stress, energy metabolism

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
ONAY:.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. GENETİK BİLİMİ VE GEN NEDİR?	5
2.1.1. Genetik Biliminin Tarihçesi	6
2.1.2.Moleküler Genetik.....	7
2.1.3.Genlerin Etkileşimi	8
2.1.4.Kalıtımın Moleküler Temelleri	9
2.1.4.1. DNA ve kromozomlar	9
2.1.4.2. Ribonükleik asit (RNA).....	11
2.1.4.3. Gen düzenlemesi	15
2.1.4.4. Mutasyon,	16
2.1.5. Gen Ekspresyonu.....	17
2.1.5.1. Araştırma teknikleri.....	17
2.1.5.2. “Real-Time PCR” ve Uygulama Alanları	18
2.1.5.3. “Real-time PCR” Teknolojisinin Uygulama Alanları	20
2.2. EGZERSİZ VE GENETİK	22
2.2.1.Genetiğin Performans Üzerine Etkileri	23
2.2.2.Kas Performansı ve Dayanıklılık Yeteneği.....	23
2.2.3.Dayanıklılık Antrenmanı ve Metotları	25
2.2.3.1 Spor türüne göre dayanıklılık.	25
2.2.3.2 Enerji oluşumuna göre dayanıklılık.....	25
2.2.3.3.Motorik özellikler açısından dayanıklılık.....	26

2.2.3.4. Süre açısından dayanıklılık.....	26
2.2.4. Aerobik Dayanıklılığın Geliştirilmesine Yönelik Metodlar.....	26
2.2.4.1. Sürekli Kosular Metodu	26
2.2.4.2. İnterval Metot	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. GEREÇLER	28
3.2. YÖNTEM.....	29
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	40
3.5.ÇALIŞMA TAKVİMİ:	40
3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6.KAYNAKLAR	65
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

EÖ	: Egzersiz Öncesi
ES	: Egzersiz Sonrası
E	: Erkekler
K	: Kadınlar
Max VO ₂	: Maksimum tüketilen oksijen volümü
VKİ	: Vücut kütle indeksi
ROT	: Reaktif oksijen türleri
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
AMPD1	: Adenosine Monofosfat Deaminase 1
PPARA	: Peroxisome proliferasyon-aktif edici reseptör alpha
PPARD	: Peroxisome proliferator-aktif edici reseptör delta
PPARG	: Peroxisome proliferator-aktif edici reseptör gamma
PPARGC1A koaktivator	: Peroxisome proliferator-aktif edici reseptör gamma, 1 alpha
ADRB2	: Beta-2-adrenerjik reseptör
BDKRB2	: Bradykinin reseptör B2
TLR2	: Toll-benzeri (like) reseptör 2
TLR4	: Toll-benzeri (like) reseptör 4
IL2	: İnterlökin 2
IL8	: İnterlökin 8
IL1A	: İnterlökin 1, alpha
IL1B	: İnterlökin 1, beta
IL12A	: İnterlökin 12A

IL12B	: İnterlökin 12B
UCP2	: Eşleşmeyen (Uncoupling) protein 2
UCP3	: Eşleşmeyen (Uncoupling) protein 3
TFAM	: Mitokondrial transkripsiyon faktor A
TNF- α	: Tümör nekrosis faktör-alpha

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo: 2.1. RNA'nın kimyasal yapısı	12
Tablo 2.2. RNA tipleri	14
Tablo.3.1. Robert Bruce kusu bandı test	30
Tablo.3.2. Kan örneklerinin alınması ve antranman programları.	31
Tablo.3.3. Sürekli kosular antrenman programının süre, şiddet ve sıklığı.....	32
Tablo.3.4. Orta süreli interval antrenman programı mesafe, kapsam, set ve tekrarları	33
Tablo.3.5. Sürekli Kosular ve İnterval Antrenman programlarının 8 Hafta boyunca uygulanışı.	33
Tablo.3.6. İş Zaman Çizelgesi.....	40
Tablo.4.1. Çalışmaya katılanların bazı fiziksel ve fizyolojik özellikleri.....	42
Tablo 4.2. Akut Bruce testi ve 8 haftadan sonra ikinci Bruce testi egzersiz öncelerine göre egzersiz sonralarının karşılaştırılması.	44
Tablo 4.3. Akut Bruce testi sonrasına göre 2. Bruce testi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.4. Bayan ve Erkeklerin akut egzersiz öncesine göre ES ve 8 hafta düzenli yapılan antrenmanlar sonrası uygulanan 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.....	46
Tablo.4.5. Bayan ve Erkeklerin akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.....	47
Şekil 2.1. Genlerin Etkileşimi	8
Şekil 2.2 .Büyükten küçüğe doğru sırasıyla birimler: Hücre, hücre çekirdeği, kromatit, kromozom, DNA çift sarmalı, histon, baz çiftleri	10
Şekil 2.3. RNA'nın kimyasal yapısı	12
Şekil 2.4. Gen Düzenlenmesi	15
Şekil 2.5. Real-Time PCR çalışma akışı	19
Şekil 2.6. Real-Time PCR'ın uygulama alanları	20
Resim 3.1: Robert Bruce test protokolünün uygulaması.....	30
Resim 3.2: Kan örneklerinin alınması.....	34

Grafik 4.1. Akut Bruce testi öncesine göre 2.Bruce testi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.	49
Grafik 4.2. Akut Bruce testi sonrasına göre 2. Bruce testi öncesi ve sonrasının Karşılaştırılması	50
Grafik 4.3. 2.Bruce testi öncesine göre egzersiz sonrası gen ifadeleri.	50
Grafik 4.4. Kadınların akut egzersiz sonrası ile 8 haftadan sonra uygulanan 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.	51
Grafik 4.5. Erkeklerin akut egzersiz sonrası ile 8 haftadan sonra uygulanan 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.	51
Grafik 4.6. Kadınların akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2. Bruce testi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.	52
Grafik 4.7. Erkeklerin akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2. Bruce testi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fiziksel egzersiz insanın yaşam kalitesine katkı sağlayan bir faktör olmasından dolayı hem sağlık hem de hastalıkların terapinin de çok önemli bir reçete olarak önerilmektedir. Egzersizin temel amacı; hareketsiz bir yaşantının neden olduğu organik ve fiziki bozuklukları önleyerek, fiziksel uygunluğu uzun yıllar devam ettirmektir. Düzenli spor yapan kişilerde fizyolojik, motorik, psikolojik ve sosyolojik yararları olduğu belirtilmektedir. Pek çok çalışmaya göre kişilerin fiziksel aktivitelerindeki artış, ölüm riskini azaltarak, insan ömrünü uzattığını rapor etmektedir. Düzenli fiziksel aktivite özellikle akciğer, kalp hastalıkları, hipertansiyon, metabolik bozukluklar özellikle tip 2 diyabet ve obezite, kas, kemik, eklem yaralanmalarında (romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, osteoporoz), kanser ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisine katkı sağlamaktadır (1-7).

Bunun yanında, egzersizin türü, yoğunluğu, yarışmalar, travmalar, stres insan vücudunda hem fizyolojik hemde metabolik değişikliklere yol açmaktadır (8). Dolayısıyla atletik performans, ağır egzersiz ve fizyolojik değişiklikler arasındaki ilişkinin iyi bilinmesi gerekir. Sporcular fiziksel olarak normal ve sağlıklı tanımlanmasına rağmen, yoğun antrenmanlar, yarışmalar ve maçlardan kaynaklanan psikofizyolojik stres, onların homeostazis, biyokimyasal ve hematolojik sonuçlarını değiştirebilmektedir (9, 10).

Yoğun atletik performans hücre ve dokuların canlılığını azaltan herhangi bir çevresel değişiklik gibi bir stres faktörü olarak kabul edilmektedir. Sürekli ve yoğun egzersizler

iltihap gibi şartlara sebep olarak bağışıklık fonksiyonunu baskılayabildiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (11-13).

Egzersizin immün sisteme etkileri özellikle son yıllarda incelenmeye başlanmış ve bu konuda pek çok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar henüz klinik bağlantıyı tam olarak ortaya koymamasına karşın, uzun süreli yoğun egzersizler enfeksiyon risklerine pencere açarak, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırmaktadır. Aynı zamanda egzersize kas adaptasyonunun değişmesinde ve substrat oksidasyonunun düzenlenmesinde de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Klinikte genellikle üst solunum yolları enfeksiyonları yorucu egzersizden sonra rapor edilmektedir (14- 18). Bağışıklık sistemindeki temel rollerinden dolayı Sitokinler, fiziksel egzersizde önemli araştırma konularından birini oluşturur. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler (19). Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarını kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır (20). Çeşitli immünolojik, enfeksiyonöz ve enflamasyon hastalıklarında geçici olarak salınırlar ve özellikle yorucu akut egzersizlerde *IL-6*, *IL-1 β* , *TNF-alfa* gibi stokinlerin plazma seviyelerinin arttığı belirtilmektedir (19, 21). Yapılan çalışmalar her gün düzenli olarak yapılan yaklaşık 2 saatlik ılımlı egzersizin, sedanter yaşama göre üst solunum yolları enfeksiyonunu % 29 oranında azalttığı, fakat yoğun ultra egzersizlerde ise bu riskin % 100 arttığını ortaya koymaktadır (22). Bağışıklık sisteminin mikrobiyal enfeksiyonlara karşı durmasında anahtar rolü oynayan moleküller den olan Toll benzeri (like) reseptör (*TLR*) monosit, makrofaj ve dentrit hücrelerine immün cevapta adaptasyonun gelişmesinde önemli katkı sağlamaktadır. *TLR* reseptörünün aktivasyonu hem *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* gibi enflamatuvar sitokinlerin üretimini hem de doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu uyarmaktadır (23-25). Yapılan çalışmalar akut ve kronik dayanıklılık egzersizde *TLR*'nin ekspresyonunun arttığını rapor etmektedir (26).

Egzersiz boyunca bazı bağımsızlık hücresi fonksiyonlarının üretimi ile reaktif oksijen türlerinin arttığı belirtilmektedir. Uzun süreli/yoğun egzersiz sırasında, tüketilen oksijen miktarı, egzersiz şiddeti ve tipine bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte genel olarak istirahata oranla önemli oranda artarak oksidatif strese neden olan serbest radikallerin (reaktif oksijen türlerinin, ROT) oluşmasına sebep olur. ROT'lar vücut içinde sürekli oluşturulur fakat fiziksel egzersiz ROT'ların daha fazla artmasına yol açar ve antioksidan savunma sistemi tarafından yeterince uzaklaştırılmazlar. Nükleik asitler, proteinler, membranlar gibi çeşitli moleküller ile reaksiyona girerek hücre ve dokular da birçok zarara sebep olurlar (27-31). Hatta yapılan yoğun egzersizin DNA'da oksidatif hasarlanmalara yol açtığı birçok çalışmalarla gösterilmiştir. Ölüm, otofaji, differansiyasyon (farklılaşma) ile birlikte çeşitli kas hücresi aktivitelerine dinamik olarak katılan mitokondri genel olarak iskelet kasları içindeki reaktif oksijen türlerinin (ROT) temel kaynağı olarak kabul edilmektedir (32). Oksijenin normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi sonucu açığa çıkan ROT'ların sadece toksik olmadığı yapılan bazı çalışmalarda vurgulanarak, egzersizin insan vücudu üzerine en önemli etkisi olan adaptasyon sürecinde ki öneminin altı özellikle çizilmiştir. Bu çalışmalar da düzenli egzersiz boyunca ROT'ların seviyelerinde ki artış antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırarak zararları en aza indirdiği belirtilerek, hazırlıksız olan dokulara ROT'ların daha fazla zarar vereceği vurgulanmıştır (29, 33). Bunun yanında ROT' lar hücre sinyali ve gen ekspresyonunun düzenlenmesin de önemli bir rol oynamaktadır (34,35).

Egzersiz sırasında oluşan ROT'la vücut, C ve E vitaminleri, beta-karoten, bioflavonoidler gibi çeşitli vitamin ve besin maddelerini alarak kendini onarmaya çalışsa da egzersizlerin sürdürülebilmesi için de enerjiye ihtiyaç vardır. Bu enerji ihtiyacı vücutta alınan besinlerden kimyasal olarak sağlanır. Fakat bu moleküllerin bağları rölatif olarak dayanıksızdırlar ve sadece düşük enerji kaynağı sağlarlar. Kas kasılması için direk olarak kullanılmazlar. Dahası, bu besin moleküllerin bağlarındaki enerji kimyasal olarak salınmalıdır ve yüksek enerji içeren bir fosfat olan adenosin trifosfat (ATP) şeklinde depo edilmelidir. Egzersizde kullanılan enerji kaynağı yapılan egzersizin türü, şiddeti, süresi ve bireyin beslenmesi ile yakından ilişkilidir. Antrenmanla (dayanıklılık antrenmanı ile) mitokondri sayısı, kapiller sayısı, miyogloblin miktarı, oksidatif enzim miktarı, ve yavaş kasılan lif alanı artar. Bu da maksimal

oksijen tüketebilme (VO₂ max) kapasitesini artırır. En önemli, artış enzim miktarında gözlemlenir. Maksimal oksijen tüketimi; kısaca vücudumuzun tüketebileceği en yüksek oksijen miktarıdır ve dayanıklılığın bir göstergesidir. Enerji merkezleri olarak bilinen Mitokondrinin fonksiyonları sağlık ve özellikle fiziksel performans için çok önemli ve temel bir konudur (36). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu organellerin hücre ölümü ve hayatta kalma arasındaki dengede, yaşlanma sürecinde, çeşitli hastalıkların fenotiplerinde ve dayanıklılık egzersizlerinin fiziksel adaptasyonlarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (37). Kas hücresi içindeki mitokondrilerin yerleşimi, sayısı ve boyutu, (kas fibril tipleri, antrenman, beslenme durumu) enerji ihtiyaçlarına göre (kasılma, steady-state, toparlanma) önemli ölçüde değişebilmektedir.

Günümüzde genetik teknolojilerin gelişmesi ve pek çok alana girmesiyle birlikte spor ve sporcularda bu konuda çalışmaların yapılması giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda sportif çalışmalarda performansı belirleyen genlerin göreceli katkısı geniş bir yelpazede incelenmektedir. Elit dayanıklılık performansların belirlenmesinde genetik faktörlerin fonksiyonel önemi belirsiz olmakla birlikte, bireyin başarısına katkı sağlayacak genetik araştırmalar devam etmektedir (10). Fiziksel egzersiz birçok insan isketel kası genlerinin ifadesindeki değişikliklerin sebebidir. Fakat metabolik stres veya metabolik adaptasyona katılan önemli genlerin gen ifadelerinin hangi mekanizma tarafından düzenlendiği tam olarak bilinmemektedir (2).

Bu çalışmanın amacı egzersizin dayanıklılık (*BDKRB2*, *ADRB*), oksidatif stress (*TFAM*, *UCP2*, *UCP3*), immün sistem (*IL-1α*, *IL-1β*, *IL-2*, *IL-8*, *IL12A*, *IL12B*, *TLR2*, *TLR4*) ve enerji metabolizması (*AMPD1*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPARGC1A*) ile ilgili seçilmiş genlerin ifadelerinde meydana gelebilecek olası değişiklikler üzerine etkisini araştırmaktır. Böylelikle bu genlerin ekspresyon seviyelerindeki artış ve azalışların egzersiz ile ilişkili olup olmadığı açıklanmaya çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GENETİK BİLİMİ VE GEN NEDİR?

Genetik ya da kalıtım bilimi, biyolojinin organizmalardaki kalıtım ve çeşitliliği inceleyen bir bilim dalıdır. Türkçeye Almancadan geçen genetik sözcüğü 1831 yılında Yunanca γενετικός - genetikos (genitif) sözcüğünden türetildi. Bu sözcüğün kökeni ise γένεσις – (genesis) köken sözcüğüne dayanır. Genetik, bilim alanları içerisinde en dinamik olarak gelişmesini sürdüren ve çok geniş yelpazesi ile bütün dünyamızı kuruluşundan beri etkileyen bir bilim dalıdır. Gen, kalıtımın birimidir. Her gen, protein veya RNA molekülü gibi özel bir işlev taşıyan kromozomların belli bir noktasındaki nükleotid dizilerinden oluşur.

Popüler ve gayri resmi kullanımda gen sözcüğü, "ebeveynden çocuklarına geçen belirli bir karakteristiği taşıyan biyolojik birim" anlamında kullanılır (38). Kromozomun kesitleri olan genler birbirinden çok farklı işlevlerde ve büyüklüklerde (uzunluklarda) olabilirler. Genlerin büyüklükleri ve işlevleri her zaman doğru orantılı değildir (39,40). Gen , "aynı sınıftan (protein veya RNA) işlevsel ürünler şifreleyen, potansiyel olarak birbiriyle örtüşen, genom dizilerinin birleşimidir" (40). Klasik genetikte, aynı biyolojik işlevleri yöneltip yöneltmemelerine ve karşılıklı rekombinasyon yapıp yapmamalarına göre alel ve alel olmayan genler vardır. Alel genler, aynı özellik üzerinde etkili olan genlerdir. Klasik genetikte gen bir alt birim olarak kullanılır. Mutasyon ve kombinasyonların genlerde olduğu kabul edilir. Kalıtım olayı, doğrudan kromozomların mitoz ve mayoz bölünmeler ve döllenme deki davranışlarına bağlıdır. Her bir kromozomda sayısız kalıtım birimleri, genler bulunur. Bir karakter kalıtımı

ancak birbirlerine zıt iki durum olduđu zaman incelenebilir. Mendel'in çalıřmalarında bezelyelerde ele aldıđı řekil morfolojisinde dűzgűn ve buruřuk tohum özellikleri gibidir. Canlı birey böyle zıt durumlardan sadece birini gösterebilir. Bu nedenle *alel genlerden* söz edilir. Homolog kromozomların aynı lokusunda yer alan, iki veya bazen daha fazla sayıda alternatif karakterlerin genlerine "alel genler" denir. Dűzgűn ve buruřuk tohum morfolojislerini belirleyen genler gibi (41) .

2.1.1. Genetik Biliminin Tarihçesi

İnsanların geliřim sűrecinde ilk olarak, dođan çocuđun kime benzediđi sorusu, kalıtımın ilk gözlemleridir. Çocukların akrabalarına benzemesinin bir rastlantı olmadıđı çok eski zamanlardan beri bilinmekteydi. Bu yűzden, kimi kűltűrlerde yakın akrabalar arasındaki evlilikler yasaklanmış, evcilleřtirilen hayvanların istenilen özellikteki bireyleri iftleřtirilmiřtir. Yařı 6000 yıldan eski bir Babil yazıtında, beř nesillik bir at řeceresinde, yele bařının deđiřimi gösterilmiřtir. Kimi kűltűrlerde tohum seçiminde en iyi bitkiler seçilmiş, yapay olarak tozlařmalar yapılmıřtır. Bununla beraber, genetiđin bilimsel olarak açıklanması, 19. yűzyılı bulmuřtur. Kalıtımla ilgili ilk kurgular Yunan filozoflardan gelmiřtir; bugűn komik olarak g rűlen bu ilk fikirlerin, kalıtımın ilk ana fikirleri olması nedeniyle bűyűk önemi vardır. Genetik bilimi kökenini Mendel'in 19. yűzyıl ortalarındaki çalıřmalarından alıyorsa da, kalıtım hakkında birçok varsayım Mendel'den daha önce ortaya atılmıřtır. Bu varsayımlar genellikle, edinilmiş özelliklerin kalıtım yoluyla aktarımını  ne sűrműşlerdir; bu varsayımlarda kiřiye ebeveyndeki baskın özelliklerin miras kalması inaniři hakimdi. Gűnűműzde, evrim teorisi genellikle,tűrlerin birbirlerinden deđiřerek oluřtuklarını ileri sűrműř Jean-Baptiste Lamarck'a dayandırılır. Lamarck kalıtım örneđini tűrlerdeki çeřitli özelliklerin evrimini açıklamada kullanmıřtır fakat bu deđiřimler gűnűműzde, Lamarck'ın dűřűndűđű tarzda bir kalıtımsal sonuç olarak deđil, dođal ayıklanmanın bir sonucu olarak kabul edilmektedir (42).

2.1.2.Moleküler Genetik

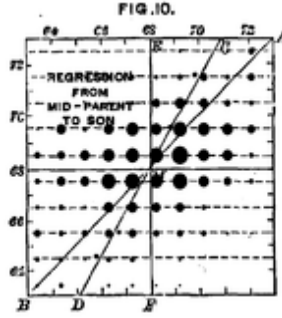
Moleküler genetik, canlıların kalıtım materyali olan genlerin yapılarını ve işlevlerini moleküler düzeyde inceleyen bir genetik alt dalıdır. Moleküler genetik, moleküler biyolojinin ve genetiğin yöntemlerini kullanarak çalışır. Genetiğin diğer alt dallarından bazı farklılıklar gösterir. Moleküler bilginin kullanılması, örneklerin nasıl çalışılacağını ve bu yüzden de bilimsel sınıflandırmanın doğru olarak yapılmasını sağlamak moleküler genetik için önemlidir ve bu bölümü "moleküler sistematik" olarak da adlandırılır. Moleküler Genetik önceleri kromozomların genleri içerdikleri ve protein ile DNA'dan oluştuklarını bilinmekteyse de, kalıttan hangisinin sorumlu olduğu bilinmiyordu. 1928'de Frederick Griffith yayımladığı makalesinde keşfettiği transformasyon fenomenini yani bir hücrenin içine yabancı bir DNA'nın girmesi, bu DNA'nın genomunun parçası haline gelmesi ve DNA'daki genlerin ifade olması sonucu, o hücrenin değişime uğradığını açıkladı. Bundan 16 yıl sonra da, 1944'te, Oswald Theodore Avery, Colin McLeod ve Maclyn McCarty bu transformasyondan sorumlu molekülün DNA olduğunu gösterdiler. 1952'deki Hershey-Chase deneyi de, DNA'nın (proteinden farklı olarak) virüslerin genetik malzemesi olduğunu, diğer molekülün kalıttan sorumlu olamayacağını kanıtladı (43).

James D. Watson ve Francis Crick 1953'de DNA'nın yapısını çözdüler ve Rosalind Franklin'in çalışması olan X ışını kırınım çalışması sonuçlarını kullanarak DNA molekülünün sarmal bir yapısı olduğunu gösterdiler. Onların ikili sarmal modeli, nükleotit dizisinin diğer iplikçikte tamamlayıcı eşleri olduğunu gösterdi. Bu yapı, nükleotitlerin sıralanmalarıyla genetik bilginin saklanabileceğini göstermekle kalmadı, aynı zamanda ikileşme için fiziksel mekanizmasını gösterdi: iki iplikçik birbirinden ayrışınca, her iplikçik kendine eş olacak yeni bir iplikciğin oluşumu için kendi dizisini bir kalıp olarak kullanabilirdi.

Bu yapı, kalıtım sürecini açıklamaktaysa da; DNA'nın hücre davranışlarını nasıl etkilediği henüz bilinmiyordu. Sonraki yıllarda, bazı bilim insanları, DNA'nın, ribozomlardaki protein üretim süreçlerini kontrol mekanizmasını anlamaya çalıştılar ve DNA'nın genetik kodunun mesajcı RNA (mRNA) ile okunduğunu ve çözüldüğünü buldular. Kalıtım konusunda yapılan bu moleküler düzeydeki buluşlar, DNA'nın moleküler yapısının anlaşılmasını ve biyolojideki yeni bilgilere uygulanan bir araştırma patlamasını sağlamıştı. 1977'de Frederick Sanger'in zincir sonlandırıcı DNA dizileme

yöntemi önemli bir gelişme olmuştur; bu teknoloji bilimcilerin DNA moleküllerini okumasını sağlamıştır. 1983'de Kary Mullis tarafından geliştirilen polimeraz zincir tepkimesi ise, DNA izolasyonunu ve DNA parçalarının istenen bölgelerinin kolayca çoğaltılmasını sağladı. Bu ve diğer teknikler ve bir yandan İnsan Genom Projesi'nin ekip çalışması, diğer yandan Celera Genomics'in özel çalışması sonucunda, 2003'de insan genomu dizilerinin tümüyle gün ışığına çıkarılmıştır. Bu proje sayesinde ilaç ve kimya sanayi uzmanlarına, Alzheimer'den vereme, kalp hastalıklarından astıma kadar her türlü hastalığa tedavi olanağı sağlamaktadır. Proje sayesinde tıp bilimi ciddi biçimde değişikliğe uğramıştır (44).

2.1.3. Genlerin Etkileşimi



Şekil 2.1. Genlerin Etkileşimi (45).

İnsanın boyu karma bir özelliktir. Francis Galton'un 1889 verileri anne ve babanın ortalaması olan boy ile evladın boyu arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Arada bir korelasyon olmasına rağmen, çocukların boylarındaki çeşitlilik, bu özelliğe çevrenin de etkisi olduğunu göstermektedir.

Organizmalar binlerce gen içerir ve cinsel çiftleşmeyle üreyen organizmalarda bu genlerin birlikte bulunmaları (tertiplenmeleri) genellikle birbirlerinden bağımsızdır. Yani, örneğin, sarı veya yeşil renkli bir bezelye alelinin kalıtımı (aktarımı), çiçeklerin beyaz veya mor oluşunu belirleyen alellerin kalıtımıyla ilişkisizdir (45).

Sıkça görüldüğü gibi, farklı genler aynı özelliği (fenotipi) oluşmasını sağlayacak tarzda birbirlerini etkileyebilirler. Avrupa kökenli *Omphalodes verna* bitkisinin genleri bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Bu bitkide, çiçeklerin renginin mavi ya da magenta olmasını sağlayan iki alelli bir gen vardır. Fakat bu bitkide bir de, çiçeklerin renkli olup olmayacağını, yani renkli veya beyaz olacağını denetleyen, iki alelli bir başka gen daha vardır. Bitki bu ikinci genin beyaz alelinin iki kopyasına sahip olduğu zaman, birinci

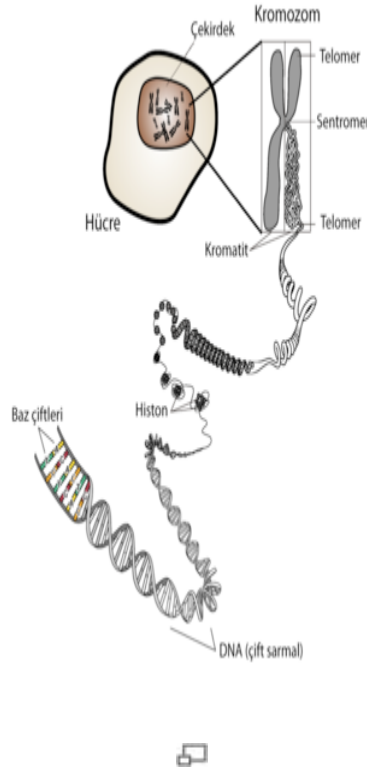
gendeki mavi ile magenta rengi alellerden birinin bitkide etkili olmasına meydan verilmeksizin, çiçekler beyaz olur. Genler arasındaki bu etkileşime "epistasis" adı verilir, sıfat olarak da, birinci genin ikincisi üzerinde "epistatik" olduğu söylenir.

Birçok özellik ayrıık özellik (beyaz ya da mor çiçekler örneğinde olduğu gibi) olmak yerine sürekli özelliiktir (insan boyu ve deri rengi gibi). Bu karmaşık özellikler birçok genin ürünüdür. Bu genlerin etkisi, organizmanın deneyimlerde bulunduğu çevrenin etkileriyle çeşitli derecelerde dengelenir. Bir organizmanın genlerinin böyle bir karmaşık özelliğe katkıda bulunma derecesine "kalıtsallık" adı verilir. Bir özelliğin kalıtsallık ölçüsü, çevrenin o özellik üzerindeki değişen etkilerine bağlı olarak görecelidir. Örneğin insanın boyu dediğimiz karma özelliğin kalıtsallığı A.B.D.'nde %89 olarak belirlenmişken, beslenme ve sağlık sorunlarının bulunduğu Nijerya gibi yoksul bir ülkede çevrenin etkisi daha büyük olduğundan, bu oran ancak %62 olarak belirlenmiştir (45).

2.1.4.Kalıtımın Moleküler Temelleri

2.1.4.1. DNA ve kromozomlar

Genler DNA'da belli bölgelere karşılık gelir. DNA dört tip nükleotitten oluşan bir zincir moleküldür. Bu zincir üzerinde nükleotitlerin dizisi, organizmaların kalıt aldığı genetik bilgidir (enformasyon). Doğada DNA, iki zincirli bir yapıya sahiptir. DNA'daki her "iplikçik"teki nükleotitler birbirini tamamlar, yani her iplikçik, kendine eş yeni bir iplikçik oluşturmak için bir kalıp olabilme özelliğine sahiptir. Bu, genetik bilginin kopyalanması ve kalıtımı için işleyen fiziksel mekanizmadır. Nükleotitlerin DNA'daki dizilişi, hücre tarafından aminoasit zincirleri üretmek için kullanılır. Bunlardan protein oluşur. Bir proteindeki amino asitlerin sırası, gendeki nükleotitlerin sırasına karşılık gelir. Aradaki bu ilişkiye genetik kod denir. Genetik kod, genetik malzemede (DNA veya RNA dizilerinde) kodlanmış bilginin canlı hücreler tarafından proteinlere (amino asit dizilerine) çevrilmesini sağlayan kurallar kümesidir. Kod, kodon olarak adlandırılan üç nükleotitlik diziler ile amino asitler arasındaki ilişkiyi tanımlar. Aminoasitlerin bir proteindeki dizilişi, proteinin nasıl bir üç boyutlu şekil alacağını belirler. Bu yapının şekli de proteinin fonksiyonundan sorumludur.



Şekil 2.2.Büyükten küçüğe doğru sırasıyla birimler: Hücre, hücre çekirdeği, kromatit, kromozom, DNA çift sarmalı, histon, baz çiftleri (46).

Genlerin moleküler temeli deoksiribonükleik asittir (DNA). DNA da 4 tipteki bir nükleotitler zincirinden oluşur: adenin (A), sitozin (C), guanin (G), ve timin (T). Genetik enformasyon (kalıtım bilgisi) nükleotitlerin dizilişinde bulunmakta olup, genler DNA zinciri boyunca uzanan diziler olarak mevcuttur. Bu kuralın dışında kalabilen tek istisna virüslerdir; virüsler bazen DNA yerine benzeri olan RNA molekülü kullanırlar; çünkü virüslerin genetik malzemesi RNA'dır (46).

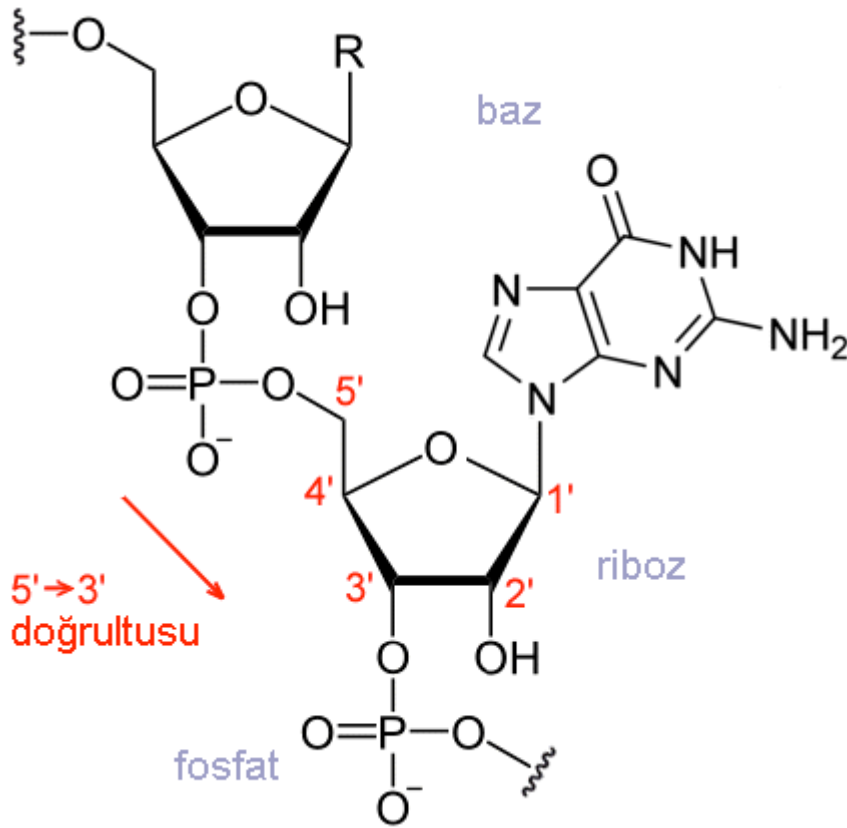
DNA, normal olarak, ikili sarmal biçimde dolanan iki iplikçikli bir moleküldür. DNA'nın iki iplikçiginden birindeki her nükleotit, karşıt iplikteki nükleotit partneriyle bir çift oluşturur; yani A, T ile bir çift oluşturur, C de G ile. Dolayısıyla iki iplikçikten her biri, tüm gerekli enformasyona sahip bulunur, diğer iplikçikte de bu enformasyonun yedeği bulunur. DNA'nın bu yapısı, kalıtımın fiziksel temelidir. DNA ikileşmesinde, iplikçiklerin ayrışması ve her iplikçigin yeni iplikçik eşinin bir kalıbı olarak kullanılmasıyla, genetik enformasyon kopyalanır (47).

Genler, kromozom denen DNA dizisi zincirleri boyunca doğrusal bir düzende sıralanmışlardır. **Kromozom**, (Yunanca, *chromos* (renk), *soma* (vücut); DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimlerdir. Mikronla ölçülüp ancak elektron mikroskopuyla görülebilir. Kromozomlar hücre çekirdeği içinde bulunurlar ve ipliksi yapıdadırlar. Bakterilerde her hücrenin, basit bir dairesel kromozoma sahip olmasına karşılık, bitki ve hayvanların da dahil bulunduğu ökaryot organizmalar, çoklu doğrusal kromozomlar halinde düzenlenmiş DNA'lara sahiptirler. Bu DNA zincirleri son derece uzundur; örneğin en uzun insan kromozomu 247 milyon baz çiftini içerecek uzunluktadır (48).

Bir kromozomdaki DNA, onu düzenleyen, sıkıştıran ve ona erişimi kontrol eden yapısal proteinlerle beraber, yumak biçiminde bir ağ görüntüsünde olan kromatin denen bir yapı oluşturur. Ökaryotlarda kromatin genellikle nükleozomlardan oluşur, bunlar DNA üzerinde düzenli aralıklarla yer alan, DNA'nın etrafında sarılı olduğu, histon proteinlerinden oluşmuş yapılardır. Bir organizmadaki kalıtsal malzemenin bütününe (yani, genelde, tüm kromozomlarındaki DNA dizilerinin tamamına) genom adı verilir (48).

2.1.4.2. Ribonükleik asit (RNA).

Ribonükleik asit veya **RNA** bir nükleik asittir, nükleotitlerden oluşan bir polimerdir. Her nükleotit bir azotlu, bir riboz şeker ve bir fosfattan oluşur. RNA pek çok önemli biyolojik rol oynar, bunların arasında DNA'da taşınan genetik bilginin proteine çevirisi (translasyon) ile ilişkili çeşitli süreçlerde de yer alır. RNA tiplerinden olan mesajcı RNA, DNA'daki bilgiyi protein sentez yeri olan ribozomlara taşır, ribozomal RNA ribozomun en önemli kısımlarını oluşturur, taşıyıcı RNA ise protein sentezinde kullanılmak üzere kullanılacak aminoasitlerin taşınmasında gereklidir. Ayrıca çeşitli RNA tipleri genlerin ne derece aktif olduğunu düzenlemeye yarar (49,50).



Şekil 2.1. RNA'nın kimyasal yapısı (51).

RNA'daki her nükleotit bir riboz şekeri içerir, bunun karbonları 1' ile 5' olarak numaralandırılır. 1' konumuna bir baz bağlıdır, genelde adenin (A), sitozin (C), guanin (G) veya urasil (U). İki riboz arasında bir fosfat grubu vardır, bu fosfat bir ribozun 3' konumuna, öbür ribozun ise 5' konumuna bağlıdır. Fizyolojik pH'de fosfat grubu negatif bir yük taşıdığı için RNA yüklü bir moleküldür (polianyon). Bazı bazlar arasında hidrojen bağları oluşabilir: sitozin ve guanin, adenin ve urasil ve bazen guanin ve urasil arasında bu tür bağlar oluşur. Ancak, RNA zinciri çeşitli şekiller alabildiği için bunlardan başka baz-baz etkileşimleri de mümkündür, örneğin bir grup adenin birbiriyle bağlanarak RNA zincirinde bir tümsek oluşturabilir (51,52).

RNA Tipleri

Mesajcı RNA (mRNA) DNA'daki bilgiyi protein sentezi (translasyon) için ribozomlara taşıyan RNA'dır. mRNA'daki kodlayıcı nükleotit dizisi ondan üretilen proteinin amino asitdizisini belirler.

RNA genleri proteine çevrilmeyen, RNA kodlayan genlerdir, bunlar kodlamayan RNA veya küçük RNA olarak adlandırılır. Kodlamayan RNA'lar intronlardan da ortaya çıkabilir. Kodlamayan RNA'ların en belirgin örnekleri taşıyıcı RNA (tRNA) ve ribozomal RNA (rRNA)'dır, bunların ikisi de translasyon sürecinde rol oynarlar. Gen düzenlemesi, RNA işlenmesi ve başka işlevleri olan RNA'lar da vardır. Bazı RNA'lar, başka RNA'ların kesilmesi ve birleştirilmesi (ligasyon) ve ribozomda peptit bağı oluşumu gibi kimyasal tepkimeleri katalizleme yeteneğine sahiptir; bu tip RNA'lar *ribozim* olarak adlandırılırlar (53).

Çift iplikli RNA birbirini tümleyici iki iplikten oluşmuş RNA'dır, bu bakımdan şekli DNA'ya benzer. Çift iplikli RNA, bazı virüslerin (çift iplikli virüslerin) genetik malzemesini oluşturur. Ökaryotlarda, virüs RNA'sına benzeyen uzun çift iplikli RNA'lar RNA enterferansını harekete geçirir. RNA enterferansında, siRNA (İng. *small interfering RNA*, kısa enterferanscı RNA) olarak adlandırılan kısa çift iplikli RNA'lar gen ifadesini susturur.

Mesajcı RNA (mRNA) bir proteinin amino asit dizisi hakkında bilgiyi protein sentez yeri olan ribozomlara taşır. Bu bilgi, her üç nükleotit (bir kodon) bir amino asite karşılık gelecek şekilde şifrelenmiştir. Ökaryotlarda bir öncül (prekürsör) mRNA (pre-mRNA) DNA'dan yazıldıktan sonra ergin mRNA'ya dönüştürülür. Bu işlem sırasında pre-mRNA'nın protein kodlamayan kısımları (intronlar) çıkartılır, ayrıca mRNA'nın iki ucuna, onu nükleazlardan koruyucu eklemeler yapılır. Bunun ardından mRNA çekirdekten sitoplazmaya taşınır, orada ribozomlara bağlanır ve tRNA'nın yardımıyla çevirisi (translasyonu) yapılır. Prokaryotlarda, çekirdek olmadığından, RNA'nın transkripsiyonu sürerken ribozomlar tarafından çevirisi başlar. Bir süre sonra mesajcı RNA ribonükleazlar tarafından parçalanır (54.55).

Taşıyıcı RNA (tRNA) yaklaşık 80 nükleotit uzunluğunda bir RNA zinciri olup, ribozomun protein sentez konumunda büyümekte olan polipeptide spesifik aminoasitler taşır. Yapısında, mRNA'daki kodonları tanımak için onlarla hidrojen bağı kuran bir antikodon bölgesi ve amino asidin ona bağlanması için gerekli bölgeler vardır.

Ribozomal RNA (rRNA) ribozomların katalitik kısmıdır. Ökaryotik ribozomlar dört RNA içerirler: 18S, 5.8S, 28S and 5S rRNA. Bu rRNA'lardan üçü çekirdekte sentezlenir. Sitoplazmada ribozomal RNA ve proteinler bir araya gelip ribozomu oluştururlar. Ribozom mRNA'ya bağlanır ve protein sentezini

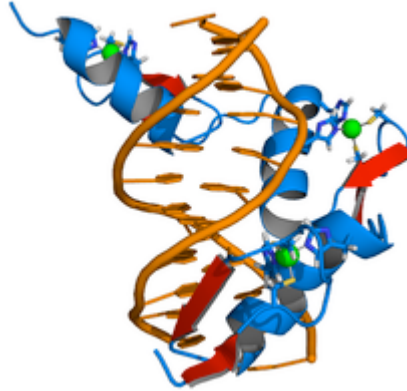
gerçekleştirir. Bir mRNA'ya aynı andan birkaç yüz ribozom bağlanabilir. Tipik bir ökaryotik hücre sitoplazmasındaki RNA konsantrasyonu 10 mg/ml'dir, bunun %80 rRNA'dan oluşur.

Tablo 2.2. RNA tipleri (56)

Tip	Kısaltma	İşlev	Dağılım
Mesajcı RNA	mRNA	Protein kodlaması.	Tüm canlılar
Ribozomal RNA	rRNA	Protein sentezi	Tüm canlılar
Taşıyıcı RNA	tRNA	Protein sentezi	Tüm canlılar
Taşıyıcı-mesajcı RNA	tmRNA	Takılıp kalmış ribozomların kurtarılması	Bakteriler
Ters anlamalı RNA (İng. <i>antisense RNA</i>)	aRNA	Gen düzenlemesi	Tüm canlılar
Küçük enterferanscı RNA (İng. <i>Small interfering RNA</i>)	siRNA	Gen düzenlemesi	Çoğu ökaryot
Mikro RNA	miRNA	Gen düzenlemesi	Çoğu ökaryot
trans-etken siRNA (İng. <i>trans-acting siRNA</i>)	tasiRNA	Gen düzenlemesi	Bitkiler (<i>Arabidopsis thaliana</i>)
Piwi-etkileşimli RNA (İng. <i>Piwi-interacting RNA</i>)	piRNA	Gen düzenlemesi	Hayvanlar
küçük nükleer RNA (İng. <i>Small nuclear RNA</i>)	snRNA	Çeşitli	Ökaryotlar ve arkeler
Küçük nükleolar RNA (İng. <i>Small nucleolar RNA</i>)	snoRNA	RNA'nın çekirdekte modifikasyonu	Ökaryotlar ve arkeler
Yönledirici RNA (İng. <i>Guide RNA</i>)	gRNA	mRNA modifikasyonu	Kinetoplastidmitokondrileri
Ribonükleaz P	RNaz P	tRNA erginleşmesi	Tüm canlılar
Ribonükleaz MRP	RNaz MRP	rRNA erginleşmesi, DNA replikasyonu	Ökaryotlar
Y RNA		RNA işlenmesi, DNA replikasyonu	Hayvanlar
Telomeraz RNA		Telomer sentezi	Çoğu ökaryot
Sinyal tanıma taneciği RNA'sı (<i>Signal recognition particle RNA</i>)	SRP RNA	Protein ihracı	Tüm canlılar
Retrotranspozon		kendini çoğaltmak	Ökaryotlar ve bazı bakteriler
Viroid		kendini çoğaltmak	Enfekte bitkiler

Yukarıda belirtilenlere ilaveten, pek çok virüs genomu RNA'dan oluşur. Bunlar çift iplikli RNA virüsleri, pozitif anlamlı tek zincirli RNA virüsler, negatif anlamlı tek zincirli RNA virüsleri ve çoğu satelit virüslerdir (56).

2.1.4.3. Gen düzenlemesi



Şekil 2.3. Gen Düzenlenmesi (57)

Bir organizmanın genomu binlerce gen içermekle birlikte, bu genlerin hepsinin de belirli bir anda aktif olmaları gerekmez. Bir gen, mRNA transkripsiyonu gerçekleştiğinde (ve proteine çevrildiğinde) “ifade olmuş” demektir. Genlerin ifadesini denetleyen birçok hücre yöntemi vardır. Mesela proteinler yalnızca hücre ihtiyaç duyduğunda üretilirler. Transkripsiyon faktörleri genin transkripsiyonunu ya teşvik etmek ya da engellemek suretiyle düzenleyen proteinlerdir. Gen ifadesindeki farklılıklar, özellikle çok hücreli organizmalarda belirgindir, bu tip canlılarda hücrelerin hepsi aynı genomu içermelerine karşın, farklı gen kümelerinin ifadesinden kaynaklanan çok farklı yapı ve davranışlara sahiptirler. Çok hücreli bir organizmadaki tüm hücreler, tek bir hücreden türerler. Bu tek hücrenin farklı hücre tiplerine farklılaştığı süreç sırasında, dış ve hücreler arası sinyallere tepki verir, aşamalı olarak farklı gen ifade şekilleri kurarak farklı davranış tipleri oluşturur. Çok hücreli organizmalarda yapıların gelişiminden tek bir gen sorumlu değildir; bu farklı davranış tipleri birçok hücre arasındaki karmaşık etkileşimlerden doğar (57).

Ökaryotlarda kromatinde yapısal özellikler genlerin transkripsiyonunu etkiler. Bu özellikler “epigenetik”tir (üst-kalıtsal), çünkü etkileri DNA dizisinin üzerinde yer alır ve bir hücre kuşağından diğerine aktarılan kalıta haizdir. Epigenetik özelliklerden olayı, aynı ortamda oluşan farklı hücre tipleri çok farklı özelliklere sahip olabilirler.

Gen duplikasyonu gereksiz gen kopyaları yaratarak genetik çeşitlenme getirir: Genin kopyalarından biri mutasyona uğrayabilir ve organizmaya zarar vermeksizin orijinal fonksiyonunu yitirebilir.

2.1.4.4. Mutasyon,

Değişim ya da **mutasyon**, bir canlının genomu içindeki DNA ya da RNA diziliminde meydana gelen kalıcı değişimlerdir. Mutasyona sahip bir organizma ise mutant olarak adlandırılır. Mutasyonlar, genel olarak germ hattı mutasyonları ve somatik mutasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Doku hücreleri içinde gerçekleşen bir mutasyon, kalıtsal olamayacağı için kuşaktan kuşağa aktarılmaz. Bedensel (somatik) mutasyonlar bu anlamda kalıtsal değildir. Eşey (üreme) hücresi mutasyonları, diğer ismiyle germ hattı mutasyonları ise kalıtsaldır ve bir sonraki nesillere aktarılır.

Bireyin, kalıtsal özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlayan genetik şifre, herhangi bir nedenden dolayı (DNA onarımı, mayoz bölünme veya DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hatalar, transpozonlar, virüsler, X ışını, radyasyon, ultraviyole, bazı ilaç ve mutajen kimyasallar, ani sıcaklık değişimleri vb. etkenlerle) bozulabilir. Bunun yanında hipermutasyon gibi hücresel süreçlerde organizmanın kendisi tarafından da tetiklenebilir.

Bu durumda DNA'nın sentezlediği protein veya enzim bozulur. Böylece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı metabolizması değişebilir. Mutasyon ters evrimin temelini oluşturur. Mutasyonlar, kalıtsal materyalin normal kombinasyonunu değiştirmeyen, kalıtsal yapıda meydana gelen bütün değişikliklerdir. Mutasyon terimi genel olarak, kromozom yapısının değişmesini, kromozom sayısının değişmesini, genlerdeki değişiklikleri kapsar. Bu anlamda mutasyonlar, sitogenetikte, değişimlerin kapsamlarına göre, Genom mutasyonu, kromozom mutasyonu ve gen mutasyonu olarak adlandırılıp üçe ayrılırlar. Genom mutasyonları kromozom sayısındaki değişimler olup kromozom mutasyonları ise ışık mikroskobu altında incelenebilen ve kromozomun içyapısında oluşan değişimlerdir. Gen mutasyonları ise ışık mikroskobu altında görünmeyen ve tek bir geni kapsayan mutasyonlardır. Mutasyonlar, dizilimlerde farklı türde değişimlere yol açabilirler; Bu anlamda bir mutasyon, canlı organizmanın fenotipik özelliklerinde **negatif** veya **pozitif** etkilere sahip olabileceği gibi **nötr** mutasyonlar hiç bir etkiye sahip olmayabilirler (durağan veya sessiz mutasyonlar). Bu tür değişimler, bir gen ürününün değişmesinde veya genin

doğru ya da tamamen işlemlerini engellemede herhangi bir etkileri olmayabilir. Mutasyonların genler üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle, organizmalar mutasyonları gidermek için DNA onarımı gibi mekanizmalara sahiptir (58-60).

Polimorfizm ise biyolojide, iki veya daha fazla farklı fenotipin aynı tür popülasyonunda bulunmasıdır. Başka bir deyişle, birden fazla *biçim*in bulunması olarak da tanımlanabilir. Bu şekilde sınıflandırılabilmesi için, biçimlerin aynı zaman diliminde aynı habitatta bulunmaları gerekir.

Doğada sıkça rastlanan polimorfizm; biyoçeşitlilik, genetik varyasyon ve adaptasyon ile ilişkilidir (60).

2.1.5. Gen Ekspresyonu

Gen ifadesi ya da Gen ekspresyonu, DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi süreci için kullanılan bir terimdir. Basitçe, bu durum genlerin aktif (aktif) olup olmadıkları olarak da tanımlanabilir.

DNA'nın farklı genlere karşılık gelen bölgelerindeki baz dizilişleri, o gen tarafından şifrelenen proteinin aminoasit dizisini belirler. DNA'daki baz dizilişlerinin proteinin amino asit dizisini nasıl şifrelediği genetik ve biyokimyasal yöntemlerin birlikte kullanılması ile ortaya konulmuştur.

İnsanda bulunan yaklaşık 30 bin genin hepsi, aynı anda aktif olarak bulunmayabilir. Gen ifadesinin her adımı, transkripsiyondan post-translasyonel modifikasyona kadar adımlarda değişebilir.

Gen düzenlenmesi, hücreye; hücre farklılaşması, morfogenezis ve canlıdaki çok yönlü adaptasyonun temellerini oluşturan, yapı ve fonksiyonların kontrolünü verir.

Protein olmayan genler, (rRNA genleri, tRNA genleri vs) protein olarak translasyon edilmezler (61).

2.1.5.1. Araştırma teknikleri

Günümüzde DNA, laboratuvarlarda birçok bakımdan istenildiği gibi değiştirilebilmektedir. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan restriksiyon enzimleri DNA'yı belli dizilerde keserek arzu edilen parçaları üretmek için kullanılır. Ligasyon enzimleri ise, elde edilen bu parçaları yeniden birleştirme, yani birbirine bağlama olanağı sağlamaktadır ve böylece, araştırmacılar, farklı kaynaklardan (biyolojik

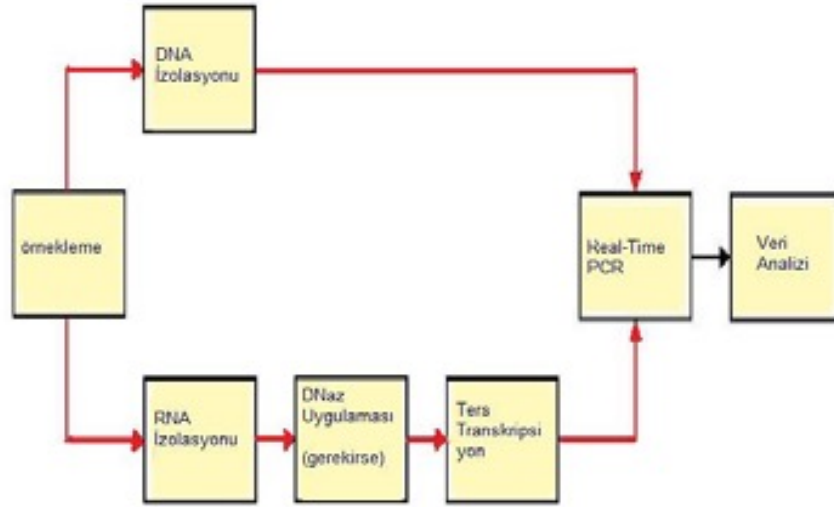
türlerden) alınan DNA parçalarını birleştirerek “rekombinant DNA” yaratabilmektedirler. Genellikle “genetik yapısı değiştirilmiş organizmalar”la (İngilizce kısaltmasıyla GDO) ilgili çalışmalarda yararlanılan rekombinant DNA bilhassa, plazmidler (üzerlerinde birkaç gen bulunan dairesel DNA parçaları) bağlamında kullanılmaktadır. Bakterilerin içine plazmidlerin sokulması ve bu bakterilerin “*agar*” tabaklarında (bakteri hücrelerinin klonlarını izole etmek için) büyütülmesiyle araştırmacılar, eklenen DNA parçalarını klonal olarak çoğaltabilmektedirler ki bu, moleküler klonlama olarak bilinen bir işlemdir (59). (Klonlama terimi, aynı zamanda çeşitli teknikler kullanarak klonal organizmalar yaratmak için de kullanılır)

DNA aynı zamanda polimeraz zincir tepkimesi (PCR) denilen bir süreç kullanılarak da çoğaltılabilir. PCR, özel kısa DNA dizileri kullanılarak, DNA’nın hedef seçilen bir bölgesini izole edebilir ve onu aşırı derecede çoğaltabilir. DNA’nın son derece küçük parçalarını aşırı ölçüde çoğaltabildiğinden, PCR bir çok kullanımının yanında genellikle spesifik DNA dizilerinin varlığını saptamakta kullanılır.

2.1.5.2. “Real-Time PCR” ve Uygulama Alanları

“Real-time PCR” teknolojisi DNA’nın ya da mRNA örneklerinin çoğaltımını ve ürünlerinin miktarını tek bir tüpte tespit edebilen son yıllarda popüler olmuş bir yöntemdir (Şekil 2.5). Floresan ışıma tekniklerinin moleküler genetik yöntemlerde kullanıma girmesi ile birlikte bilinen “PCR” geliştirilerek oluşturulan teknik gen anlatım çalışmalarının hızına ivme kazandırmıştı (62).

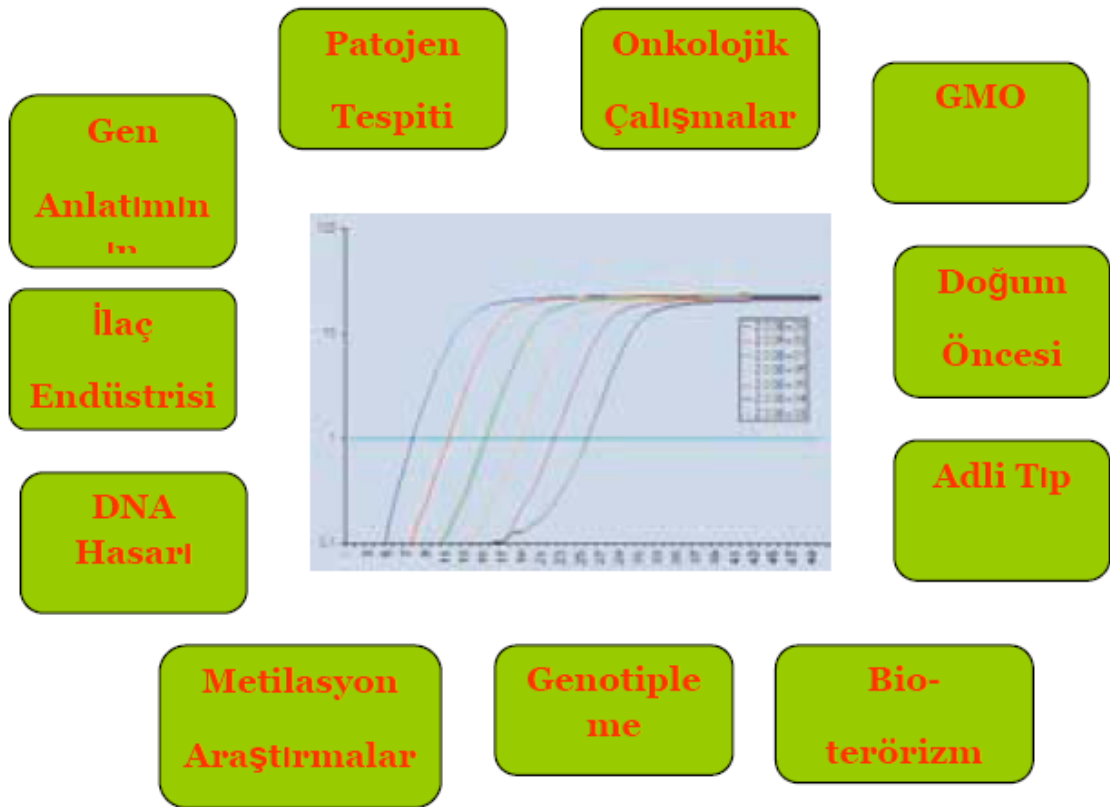
“PCR” çoğaltımını görünür hale getiren ve monitörize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemi olması dolayısıyla “Sayımsal Gerçek Zamanlı Polimer Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)”, “İzlenebilir Polimeraz Zincirleme Tepkimesi (PZT)”, “Revers transkriptaz (RT-PZR)” gibi farklı adlarla da isimlendirilmektedir (63).



Şekil 2.5. Real-Time PCR çalışma akışı (64)

Gen anlatımının belirlenmesi, farklılaşma ve patolojik durumların saptanması için çok önemlidir. Medikal araştırmalarda ve moleküler tanı çalışmalarında biyolojik materyalle çalışırken çok sayıda doku örneğine veya hücre miktarına ihtiyaç duyulur. “Real-time PCR “ metodu ile çok az miktardaki biyolojik bir örneğin özelliğini hızlı, güvenilir ve hassas bir şekilde ortaya koyulabilmektedir.

Gen anlatımlarının sayısal bir değerle belirtilmesi bir hücre topluluğundaki heterojeniteden dolayı bu teknolojinin keşfinden önce güvenilir değildi. Çok farklı hücre tiplerinden oluşmuş dokuların dış uyaranlara farklı şekilde yanıt verdiği ve hastalıklardan farklı şekillerde etkilendiği düşünülmektedir. Biyolojik fonksiyonların yanında karmaşık düzenleme mekanizmalarının ardındaki fizyolojiyi tam olarak anlayabilmek için her hücre tipinin ayrı olarak çalışılması gerekmektedir. Hücrelerin bireysel olarak transkripsiyon aktivitesi ancak çok yüksek duyarlılık içeren yöntemler ile ortaya çıkarılmaktadır. “Real-time PCR” teknolojisinin son 5 yılda kullanımı çok artmıştır (64) (Grafik 2.6).



Şekil 2.6. Real-Time PCR'in uygulama alanları (65)

2.1.5.3. “Real-time PCR” Teknolojisinin Uygulama Alanları

Patojenlerin Tespiti: Virüsler, bakteriler, bazı mantar türleri insanda, hayvanlarda ve bitkilerde patojenite yaratan çok önemli bir gruptur. Enfeksiyon hastalıklarında patojenlerin saptanmasında diziye özgü floresan probler sayesinde “ Real time PCR “ klinik laboratuvarlarında tercih edilen ve rutin uygulamada kullanılan bir metot haline gelmiştir. Ayrıca viral genomun sayısal değerinin belirlenmesi hastalığın etki derecesinin saptanmasında ve tedavisinde çok büyük önem taşımaktadır. Yöntem kemik iliği nakillerinde ve organ transplantasyonunda özellikle cytomegalovirus (CMV), hepatit B, C ve HIV açısından taramalarda en güvenilir yöntem olarak kullanılmaktadır. “Real-time PCR” teknolojisi ile çok sayıda önemli mikrobial patojen tanımlanmıştır. Antibiyotiklere dirençli olan bazı türlerin tespiti yapılmıştır. Vanamisine dirençli *Enterococcus faecalis*'den *E. Faecium*, çok yaygın bir patojenite etkeni olan *Candida*'nın bazı önemli türleri belirlenerek bu enfeksiyon ajanlarına özgü floresan primer ve probler geliştirilmiş ve tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Besinlerin çeşitli

patojenlerle kontaminasyonu önemli bir sağlık sorunudur. Hızlı ve güvenilir bir yöntemle besinlerde kontaminasyon varlığının belirlenmesi besin kalitesi için çok önemli kriterdir. Besin yoluyla bulaşan hastalıkların önlenmesinde bu yöntem yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Onkolojik Çalışmalar: “Real-time PCR” kanser araştırmalarında ve tanısında çok önemli bir yer kaplamaktadır ve önemi daha da artacaktır. Minimal rezidüel hastalıklarla bağlantılı özgün gen düzeylerinin saptanması lösemi ile çalışan kliniklere büyük katkı sağlamaktadır. Farklı çalışmalardan elde edilen özgün genlerin düzeylerinin belirlenmesi ile tedavi protokolleri değişmektedir. Bazı lösemi türleri kromozomlar arasındaki translokasyonlarla karakterizedir. 15. Kromozomun üzerinde yer alan pml geni ve 17 kromozom üzerindeki RaRalpha geni arasındaki bir translokasyon sonucunda akut promiyelositik lösemi (APL) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalığa neden olan mRNA saptanması APL hastalarının tedavisine hız kazandırmıştır (65).

Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar (GMO) : Marketlerde yer alan özellikle mısır buğday ve soya fasulyesi gibi besinlerin % 60'ının GMO olduğu tartışılmaktadır. Moleküler genetik yöntemlerle organizmalara istenilen çeşitli genlerin transferi yiyeceklerin raf ömrünü uzatabilmekte ve görüntülerini satış açısından daha cazip kılmaktadır. Ticari olarak mevcut olan “Real-Time PCR TaqMan” prob ve “FRET” prob kitleriyle transgenler başarılı bir şekilde özellikle mısırdaki ve soya fasulyesinde tanımlanabilmektedir.

Doğum Öncesi (Prenatal) Tanı Çalışmaları: Prenatal Tanı büyük oranda invaziv girişimler ile (amniyosentez, CVS , kordosentez, fetal cilt biyopsisi) elde edilen fetal doku örneklerinde yapılmaktadır. Bu girişimlerin çok az da olsa fetal kayıp (abortus , düşük) riskleri vardır. Anne kanından bebeğe ait (fetal) hücre ve DNA'ların elde edilerek Prenatal Tanı'nın bu hücre ve DNA'larda koyulması bu alandaki büyük başarılarından biridir. Anne kanında dolaşan bebeğe ait genetik materyalin invaziv yöntemlere göre daha kolay elde edilebilmesi ve moleküler yöntemlerle incelenebilmesi bir takım genetik hastalıkların erken dönemde risksiz bir şekilde tanınabilmesinin yolunu açmıştır (66).

2.2. EGZERSİZ VE GENETİK

Genetik, bilim alanları içerisinde gelişmesini hızlı bir şekilde sürdüren ve çok geniş yelpazesi ile dünyamızın kuruluşundan beri etkileyen bir bilim dalıdır. Gen, kalıtım birimidir, bir kromozomun belirli bir kısmını oluşturan nükleotid dizisi olarak tanımlanır. Bir başka ifade ile gen, 'bir ebeveynden çocuklarına geçen belirli bir karakteristiği taşıyan biyolojik birim' anlamında da kullanılır. Günümüzde genetik bilimi sportif yeteneğin belirlenmesinde bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sporda kalıtım ile birlikte vücudun yapısal ve işlevsel özelliklerinin belirlenmesi ile bireylerin spor seçimleri, antrenman durumu, spor travmatolojisi, gen dopingi gibi konularda spor uzmanlarını hem şaşırtan hem de korkutan gelişmeler olmaktadır (67). Son yıllarda insanların fiziksel performanslarındaki değişiklikler kullanılarak genetik alanında çalışmalar yapılmaktadır. Elit dayanıklılık performansın belirlenmesinde genetik faktörlerin fonksiyonel önemi belirsiz olmakla birlikte, birden fazla genetik yapıdaki varyasyonların gen ifadesini değiştirerek dayanıklılık tipi sporlarda bireyin başarısı için katkıda bulunmasına ilişkin etkileri olabilir (68). Gen polimorfizmleri popülasyonda yaygın görülür, etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler. SNP (single nucleotide polymorphisms), genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek baz çifti değişiklikleridir (69). Birçok durumda, hücre metabolizması için önemli olan yollarda (DNA tamiri, hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi vb) rol alan genlerin kritik pozisyonlarında yer alırlar. Çeşitli gruplarda yer alan genlerin (oksidatif stres, kas gelişimi, dayanıklılık gibi) polimorfizmleri sporcular üzerinde etkileri olup olmadığı literatürde daha sıklıkla araştırılmıştır (70). 471 atlette dayanıklılık performansını *VEGFR2* His472Gln polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (71). Başka bir çalışmada *IL-6* geni -174 G/C polimorfizminin etkisi 253 atlette araştırılarak performans üzerinde G allelinin etkisi olabileceği öne sürülmüştür (72). Polimorfizm çalışmalarının dışında gen ekspresyon çalışmaları daha azdır. Gen ifadesi ya da gen ekspresyonu, genlerin fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi süreci için kullanılan bir terimdir. Basitçe, bu durum genlerin açık (aktif) olup olmadıkları olarak da tanımlanabilir. İnsanda bulunan genlerin hepsi, aynı anda aktif olarak bulunmayabilir. Gen ekspresyonu çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Gen ekspresyonu veya transkripsiyon seviyesinin belirlenmesi gen fonksiyonu ile ilgili çalışmalarda her zaman bir temel oluşturmaktadır. Bu amaçla ekspresyon çalışmalarında mRNA'nın

miktarını saptamak için çoğunlukla Real Time PCR yöntemi kullanılmaktadır. Real Time PCR ile eş zamanlı olarak çoğaltılan ürünler belirlenebilir ve reaksiyon boyunca oluşan ürünlerin miktarı PCR devam ederken gözlemlenebilir. Bu yöntemi özel kılan nokta, amplifikasyonun her basamağının takip edilebilmesidir. Bunun için floresan işaretli problemler kullanılmaktadır. Özetle, Real Time PCR nükleik asitlerin çoğaltılması ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle kısa sürede sonuç veren bir yöntemdir (73,74). Egzersizin oksidatif stres genlerinin ekspresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (75). 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada 10 elit bisikletçi'de interval egzersiz sonrası mitokondriyal gen ekspresyon değişimleri araştırılmıştır. Egzersiz sonrası genlerdeki değişimler gösterilmiştir.

2.2.1.Genetiğin Performans Üzerine Etkileri

Son yıllarda düzenli yapılan egzersizin yararları ve insan vücudunun fiziksel aktiviteye tepkileri çok iyi bilinmesine rağmen, genetik arka planları bilinmemektedir (76).

Genetik belirleyicilerin anlaşılması özellikle atletler için fiziksel aktivitenin kriterlerine açıklık getirebilir (77). Genetik anlamda elde edilecek olan bilgiler güvenli ve etkili spor eğitimi, (ani ölümler, yaralanmaların önlenmesi, antrenman programlarının etkinliğinin artırılması vb) aynı zamanda daha iyi bir atletik geri dönüşüm, tıbbi bakım ve diğer pek çok alanda katkıda bulunabilir (78). Yapılan çalışmalarda spor ile ilgili, dayanıklılık fenotipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan en az 29 genetik belirteç bulunmuştur. Bu grup içindeki genetik belirteçler *ACE*, *AMPD1*, *CKM*, *GABPB1*, *HIF1 α* , *PPARD*, *PPARGC1A*, *VEGFA*, *ACTN3*, *IL15RA*, *PPP3R1*, *APOE* (apolipoprotein E geni), *ATPIA2* (ATPase, Na⁺/K⁺ transporting, alpha 2 polypeptide geni), *HBB* (hemoglobin β geni), and *RETN* (resistin geni) genleri ile bunlara ilaveten *ACTN3 R577X*, *GSTP1* (glutathione S-transferase P1 geni), *MTHFR* gibi genler belirtilmektedir (79,80).

2.2.2.Kas Performansı ve Dayanıklılık Yeteneği

Fiziksel performansın, doğal seçim (genetik) ve çevre şartlarından etkilendiği uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Teknolojinin gelişmesi ile DNA'nın hızlı sekanslanması atletik performansa katkı sağlayan bireysel genetik varyasyonlarının tanınmasını sağlamıştır (81). Dayanıklılık egzersizlerinde yapma yeteneğindeki artış, mitokondrial

DNA ve mitokondrial enzim aktivites, mitokondrial gen ekspresyonlarında artış gibi gelişmiş mitokondrial fonksiyonlar tarafından güçlü bir şekilde desteklenir.

Mitokondrial fonksiyon, insülin duyarlılığı özellikle tip 2 diyabetin patofizyolojisinde ve aerobik fiziksel egzersiz ile ilişkilidir. Peroksisom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)-delta (geni PPARD) and PPAR-gamma koaktivatör 1 alpha (geni PPARGC1A) genleri mitokondrial fonksiyonların belirleyicilerindendir. PPAR-delta özellikle iskelet kasları içinde glikoz alımını değiştirerek insülin duyarlılığını etkiler, aynı zamanda karbonhidrat ve lipid metabolizması içindeki genlerin ekspresyonlarını düzenlemektedir (82). Proliferatör-aktive edici reseptör gamma koaktivatör-1 alpha (PGC-1 alpha) nükleer reseptörlerin koaktivasyonu boyunca hedef dokularda oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimi için genlerin ekspresyonlarını düzenleyen önemli bir faktördür (83).

B2-adrenerjik reseptör (ADRB2) geni, insan yağ dokusundan lipid mobilizasyonu ve enerji harcamasının düzenlenmesine katkı sağlamakta ve dayanıklılık için özellikle önemlidir. Bu gendeki Arg16Gly polimorfizmi beyaz erkeklerin dayanıklılık performansları ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (84). Mitokondriyal eşleşmemiş protein-2 (UCP2) olumsuz reaktif oksijen türlerinin üretimini düzenlemektedir (85). Adenozin monofosfat deaminaz 1 (AMPD1) adenin nükleotid katabolizmasında önemli bir rol oynuyor olan iskelet kasları içinde oldukça yüksek ve aktif bir enzimdir (86). Yukarıda belirtilen genler dışında spor ve sporcu performansı ile ilişkilendirilmiş pek çok gen bulunmaktadır.

Genetik çalışmaların artması fizyoloji, morfoloji, belki spor psikolojisinde, sporcu yaralanmalarında bir avantaj sağlayabilir. Çünkü spor içindeki genetik araştırmalar kas içinde çeşitli enzimleri ve dokuları kodlayan egzersiz eğitimindeki genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesi insan biyoloji ve fizyolojisinin çeşitli yönlerinin açığa kavuşturulmasına yardımcı olacaktır. Örneğin RNA ve protein seviyesinin düzenlenmesi gibi. Genetik çalışmalar belki genetik performans testlerinin gelişmesine, egzersiz boyunca gelişecek ani rahatsızlıkların önlenmesinde, anti- doping çalışmalarında kimlik belirlemede yardımcı olabilecektir (87,88).

2.2.3. Dayanıklılık Antrenmanı ve Metotları

Dayanıklılık yeteneği, çeşitli şekilleriyle hemen hemen bütün spor türlerinde önemli rol oynar ve hem müsabaka gücünde, hem de antrenmandaki yüklenmeler ve uzun süre devam eden dinamik ya da statik çalışmanın verdiği yorgunluğa karşı koyma yeteneği açısından çok önemlidir. Dayanıklılık genelde, sporcunun fiziki ve fizyolojik yorgunluğa dayanma gücü olarak tanımlanabilir. Bir başka tanımda ise dayanıklılık, tüm organizmanın, uzun süre devam eden sportif alıştırmalarda, yorgunluğa karşı koyabilme ve oldukça yüksek yoğunluktaki yüklenmeleri uzun süre devam ettirebilme yeteneğidir.

Dayanıklılık kavramı içerisinde yapılan çalışmalar vücutta birtakım değişiklikler meydana getirir. Vücut çok kısa sürede toparlanır, vital kapasite artar, kalp güçlendirilir, aktif kılcal damarlar sayısı artırılır, organizmanın enerji kapasitesi artar, bunların birbirleriyle kombine ilişkileri gelişir.

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), dayanıklılığın; yapılan antrenmanların süresi, şiddeti ve sıklığı ile direkt ilişkili olduğunu ve %50–85 maksVO₂ yoğunluğu veya maksimal kalp atım sayısının %60–90 ile, 20–60 dk ve haftada 3–5 gün yapılan antrenmanlar ile geliştirilebildiğini bildirmektedir. Dayanıklılığın istenen seviyeye ulaşabilmesi, uygulanacak değişik antrenman metot ve içeriklerinin iyi belirlenmesine bağlı olduğu belirtilmektedir (89).

2.2.3.1 Spor türüne göre dayanıklılık.

Genel dayanıklılık: Her spor dalında ve sporcuda bulunması gereken dayanıklılık özelliğidir.

Özel dayanıklılık: Her spor dalının özelliğine göre, o spor dalının gerektirdiği teknik-taktik uygulaması ile ortaya konan kombine bir dayanıklılıktır.

2.2.3.2 Enerji oluşumuna göre dayanıklılık.

Aerobik dayanıklılık: Yapılan işte harcanan enerji dengelidir ve genellikle organizma O₂ borçlanmasına girmeden yeterli O₂ ortamında ortaya konan dayanıklılık tamamen organizmanın aerobik enerji üretimine dayalı olarak ortaya çıkan bir kondisyon özelliğidir.

Anaerobik dayanıklılık: Süratli, dinamik çok yüksek ve maximal yüklemelerde organizmanın vücuttaki enerji depolarından yararlanılarak her hangi bir sportif faaliyeti yürütebilmesidir

2.2.3.3. Motorik özellikler açısından dayanıklılık.

Kuvvet dayanıklılığı: Yüksek kuvvet verimine ihtiyaç duyulan dallarda, anaerobik metabolizmanın atık ürünlerinin vücutta birikimi ile başladığı anda geçerlidir bu bağlantı yalnızca kasların çalışma anındaki laktik asit dengesizliğinden değil aktiviteyi bitire bilmek için çekilen acılarında sonucudur (89).

Sürat dayanıklılığı: Submaximal ve maximal (% 85 -100 arası yüklenmeler) yüklenmelerde oluşan yorgunluğa karşı koymak için gereklidir ve anaerobik enerji yapısının üstün olmasını sağlar. Yüklenme şiddetinin yüksek, yüklenme süresinin uzun olduğu sporlarda doğal olarak oluşan yoğunluğa karşın süratin azalmamış olması istenilen durumdur.

2.2.3.4. Süre açısından dayanıklılık

Kısa Süreli Dayanıklılık: 45sn ile 2dk arasında olan çalışmalarda kendini gösterir. Anaerobik kapasite ağırlıkta olup, aerobik ve anaerobik çalışma söz konusudur.

Orta Süreli Dayanıklılık: 2-8 dk arası çalışmalarda ortaya çıkar. Aerobik ve anaerobik çalışma söz konusudur. Ancak yavaş yavaş aerobik'e geçiş vardır.

Uzun Süreli Dayanıklılık: 8 dk ve üzerinde yapılan çalışmalarda görülür. Tamamen aerobik çalışma söz konusudur.

2.2.4. Aerobik Dayanıklılığın Geliştirilmesine Yönelik Metodlar

2.2.4.1. Sürekli Koşular Metodu

Bu antrenman metodunda, aerobik kapasitenin geliştirilmesi temel ilkedir. Yapılan çalışmalarda, çalışma süresi uzun ve yüklenme şiddeti az yoğunlukta uygulanırsa yağ metabolizmasının, bu durumun tersi çalışmalarda (süre kısa, yoğunluk fazla) glikojen metabolizmasının işlevi geliştirilir. Bu çalışma ile organizmadaki kılcal damarların geliştirilmesi, biyokimyasal gelişimin daha ekonomik oluşması ve vital kapasitenin artması sağlanır. Sürekli koşular metodu, uzun süreli koşular ve değişmeli sürekli koşular metodu olmak üzere ikiye ayrılır:

Uzun süreli koşular, kros dediğimiz koşulardır. Bu antrenman metoduyla, temel dayanıklılık geliştirilir. Çalışma sonucu istenilen dayanıklılık seviyesine çok yavaş

ulaşılmasına rağmen, kazanılmış olan dayanıklılık uzun zaman muhafaza edilebilir. Çalışma süresi 20–90 dk, koşu sırasında kalbin dakikadaki atım sayısı 140–150 arasındadır. Değişmeli sürekli koşular, fartlek gibi değişik formlarda koşulur. Bu antrenman metoduyla, süratte devamlılık ve kuvvette devamlılık özellikleri geliştirilir.

2.2.4.2. İnterval Metot

İnterval antrenman, birçok egzersiz serisinin belirli aralıklarla tekrar edilmesidir. İnterval antrenmanın özelliği, çalışma ve dinlenmenin ya da yüksek ve alçak yüklenmeli devrenin sistemli olarak değişimidir.

İnterval antrenman; ATP-PC depolarının tekrar tekrar kullanımını sağlar. Antrenman süresinin ve dinlenme aralıklarının düzenli ayarlanması anaerobik glikolizi maksimal düzeye çıkarır ve geliştirir. Fazla tekrarlı, uzun süreli ve kısa aralıklı (dinlenmeli) interval çalışmalarda, oksijen taşıma sistemi zorlanır ve aerobik enerji sistemi gelişir. İnterval antrenmanlarda, kalp atım sayısı (KAS) 180-200'e ulaştığında çalışma durdurulur, KAS 120-130'a düşünce çalışmaya devam edilir. İnterval çalışmalarda; çalışmanın süresi, çalışmanın kapsamı, çalışmanın şiddeti, yoğunluğu, dinlenme gibi hususlara dikkat etmek gerekir.

İnterval antrenman, yaygın ve yoğun interval antrenman olmak üzere ikiye ayrılır. Yaygın interval antrenmanda, çalışma yoğunluğu düşük (%60–80) ancak sürekli, yoğun interval antrenmanda çalışma yoğunluğu yüksek (%80–90), yüklenme süresi az ve dinlenme aralığı uzundur. İnterval dayanıklılık metodunun kalp büyümesi ve aynı zamanda karbonhidrat metabolizmasının, yani aerobik ve anaerobik kapasitenin düzeltilmesi açısından kullanılabileceği söylenebilir (89).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda öğrenim gören düzenli olarak egzersiz yapmayan, rekreatif olarak aktif, sigara içmeyen, herhangi bir besin takviyesi almayan ve sağlık sorunu bulunmayan, çalışmaya gönüllü katılmak isteyen kişiler arasında yapılmıştır.

3.1. GEREÇLER

Demirbaş Malzemeler

- Otomatik pipet
- Polar saat (F11 RED)
- Basgül (premier) Termal Cycler PZR Cihazı (SensoQuest)
- Soğutmalı Santrifüj Cihazı (Sigma)
- Plate Santrifüj (PeQ Lab)
- Vorteks Cihazı (Heidolph)
- Isıtıcı Blok TH2 (HLC Biotech)
- Mikropipet (Gilson)
- Shaker (Eppendorf)
- Nanodrop (Thermo)
- Fluidigm IFC Controller

- Biomark HD Fluidigm
- Buzdolabı (+4 ve -20)

Sarf Malzemeler

- High Pure RNA Isolation Kit
- Sample&Assay Loading Kit
- Dynamic Array 96.96
- cDNA Kiti
- Master Mix
- Primerler ve dizayn
- PreAmplifikasyon Primer Karışımı

3.2. YÖNTEM

Çalışma grubu: Araştırma Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda öğrenim gören düzenli olarak egzersiz yapmayan fakat rekreatif olarak aktif, sigara içmeyen ve herhangi bir ek besin maddesi almayan çalışmaya gönüllü katılmak isteyen, yaş ortalaması kadınlarda 21.88 ± 2.44 yıl, erkeklerde 23.8 ± 4.1 yıl, boy ortalamaları kadınlarda 162.13 ± 5.83 cm, erkeklerde 174.7 ± 6.9 cm, kilo ortalaması kadınlarda 58.60 ± 2.04 kg, erkeklerde 72.1 ± 9.7 kg, VKİ kadınlarda 22.29 ± 2.43 kg/m², erkekeler de 23.5 ± 2.5 kg/m² olan benzer yaş ve fiziksel özelliklere sahip, sağlıklı 12 kadın, 12 erkek toplam 24 öğrencide yapıldı.

Çalışma protokolümüz Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından oylandı (Ek 1). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi ve yerel kanunlar doğrultusunda yürütüldü.

Maksimal Aerobik Kapasite (maksVO₂): Gönüllülerin maksimal oksijen kullanma kapasiteleri, antrenmanlara başlamadan önce ve 8 haftalık antrenmanların sonunda, klinik egzersiz testleri arasında en sık kullanılan, eğitim ve hızın 3'er dakikalık periyotlarla arttırılması şeklinde gerçekleştirilen Bruce Test Protokolü uygulanarak belirlenmiştir (90,91).



Resim 3.1:Robert Bruce test protokolünün uygulanması

Gönüllülerin maksVO₂ değerleri, erkeklerde Foster ve arkadaşlarının, bayanlarda Pollock ve arkadaşlarının geliştirdiği formül yardımıyla hesaplanmıştır (92,93).

Aktif ve sedanter erkekeler (92)

$$VO_2 \text{ max} = 14.8 - (1.379 \times T) + (0.451 \times T^2) - (0.012 \times T^3)$$

Aktif ve Sedanter Kadınlar (93)

$$VO_2 \text{ max} = 4.38 \times T - 3.9$$

Tablo.3.1.Robert Bruce koşu bandı test (89,90).

Devre	Dakika	% Eğim	km/h
1	3	10	2.7
2	6	12	4.0
3	9	14	5.4
4	12	16	6.7
5	15	18	8.0
6	18	20	8.8
7	21	22	9.6

Maksimal Egzersiz Protokolü

Gönüllülerin maksimal oksijen kullanma kapasiteleri Bruce Test Protokolü uygulanarak hesaplandıktan sonra, her gönüllüye koşu bandında kendi maksVO₂'sine ulaştığı hız ve eğimde, %100 maksVO₂ ile tükenene kadar kosu egzersizi yaptırıldı.

Gönüllüler egzersizi devam ettiremeyecekleri, kendi beyanları alınarak ve polar telemetre yardımı ile kalp atım sayılarına bakılarak egzersiz bitirildi. Gönüllülerin maksimal kalp atım sayılarına (220-yaş) ulaşmalarına dikkat edildi (94,95).

Test ve Antrenman Protokolü

Çalışma öncesinde deneklerin test gününden en az 1 hafta önce ve antrenman programının uygulanacağı süre boyunca herhangi bir ilaç ve besin takviyesi benzeri destekleyicilerin alınmaması, 24 saat öncesinden itibaren alkol ve kafein içeren gıdaları tüketmemeleri, testlerden 48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları ve test saatinden en az 3 saat öncesinden aç olmaları istendi.

Gönüllülerin maksimal oksijen kullanma kapasiteleri belirlendikten 2 gün sonra, dinlenme değerlerini görmek amacıyla ilk kan örneği alındı ve yaklaşık 10 dk'lık ısınma ve germe egzersizi sonrası, akut egzersizin etkilerini görmek için maksimal egzersiz testi uygulandıktan hemen sonra gönüllülerden ikinci bir kan örneği alındı. Egzersiz gönüllülerin devam ettiremeyecekleri yönündeki kendi beyanları alınarak ve kalp atım sayılarına bakılarak sonlandırıldı. Gönüllülerin maksimal kalp atım sayılarına (220-yaş) ulaşmalarına dikkat edildi.

Maksimal egzersiz öncesi ve sonrasında kan örnekleri alındıktan sonra 8 hafta boyunca uygulanacak olan alan çalışmalarına başlandı (Tablo.3.2).

Aynı egzersiz testi, 8 haftalık antrenman periyodu sonunda son antrenmandan 2 gün sonra tekrarlandı. Antrenmanların etkisini Bruce Test Protokolüne göre maksVO₂'ye ulaştığı hız ve eğimde, %100 maksVO₂ ile tükenene kadar koşu egzersizi yaptırıldı ve testin öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı.

Tablo.3.2. Kan örneklerinin alınması ve antrenman programları.

Maksimal Egzersiz	8 Haftalık Antrenman programı	Maksimal Egzersiz
Bruce Test Protokolü (Akut egzersiz) Öncesi ve sonrası kan örneklerinin alınması	Haftada 3 gün 1 gün sürekli koşular 2 gün interval antrenman programı	2 gün dinlenme Bruce Test Protokolü Öncesi ve sonrası kan örneklerinin alınması

Antrenman Programı

Gönüllü grup, haftada 3 gün olmak üzere 8 hafta süreyle antrenman programına katıldı.

Sürekli Koşular Antrenman Metodu

Gönüllülere hedef kalp atım sayılarının %50–70 şiddetinde, 8 hafta, haftada 1 gün, 25–60 dk arasında koşu egzersizi yaptırıldı.

Gönüllülere antrenmana başlamadan 5–10 dk ısınma egzersizi, antrenman sonunda 5–10 dk germe egzersizi yaptırıldı.

Gönüllülere, hedef kalp atım sayıları (HKAS), Karvonen metoduna göre kalp atım rezervi hesaplanarak tespit edilmiştir (96-98).

$$\text{HKAS} = \% \text{ Egzersiz yoğunluğu} \times (\text{maxKAS} - \text{dinKAS}) + \text{dinKAS}$$

Tablo.3.3. Sürekli koşular antrenman programının süre, şiddet ve sıklığı

Haftalar	Antrenman süresi	Antrenman şiddeti	Antrenman sıklığı
1.Hafta	25 dk	% 50	1 gün/hafta
2.Hafta	30 dk	% 50	1 gün/hafta
3.Hafta	35 dk	% 55	1 gün/hafta
4.Hafta	40 dk	% 60	1 gün/hafta
5.Hafta	45 dk	% 60	1 gün/hafta
6.Hafta	50 dk	% 65	1 gün/hafta
7.Hafta	55 dk	% 70	1 gün/hafta
8.Hafta	60 dk	% 70	1 gün/hafta

İnterval Antrenman Metodu

Orta süreli interval antrenman programı uygulanan gönüllülere, 8 hafta boyunca haftada 2 gün koşu egzersizi yaptırıldı. Gönüllülerin hedef kalp atım sayılarına göre çalışmanın şiddeti belirlendi (% 90-95) (96).

Gönüllülere antrenmana başlamadan 10-15 dk ısınma egzersizi, antrenman sonunda 10-15 dk germe egzersizi yaptırıldı.

Tablo.3.4.Orta süreli intensiv interval antrenman programı mesafe, kapsam, set ve tekrarları

Koşu mesafesi	Antrenman şiddeti	Set sayısı	Tekrar Sayısı	Antrenmanın Kapsamı
400 m	% 80 ve üzeri	3	4	4800 m
600 m	% 80 ve üzeri	4	2	4800m
800 m	% 80 ve üzeri	2	3	4800m
Tekrarlar arası verimsel dinlenme (nabız 110-140).				
Setler arası tam dinlenme verildi (nabız 90-110).				

Tablo.3.5. Sürekli Koşular ve İnterval Antrenman programlarının 8 Hafta boyunca uygulanışı.

Haftalar	Pazartesi (interval antrenman)	Çarşamba (sürekli koşular)	Cuma (interval antrenman)
1.Hafta	400 m x3x4=4800	25 dk	600m x4 x2=4800
2.Hafta	600m x4x2=4800	30 dk	800m x2 x3=4800
3.Hafta	800m x2 x3=4800	35 dk	400m x3x4=4800
4.Hafta	800m x2 x3=4800	40 dk	600m x4 x2=4800
5.Hafta	600m x4 x2=4800	45 dk	800m x2 x3=4800
6.Hafta	400m x3x4=4800	50 dk	800m x2 x3=4800
7.Hafta	800m x2 x3=4800	55 dk	600m x4 x2=4800
8.Hafta	600m x4 x2=4800	60 dk	800m x2 x3=4800

Boy – kilo ölçümü: Araştırmaya katılan gönüllülerin boyları çıplak ayakta boy ölçer aletiyle, vücut ağırlıkları ise basgöl ile ölçüldü. BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Kalp atım sayısı ölçümü: Oturur pozisyonda kişinin sol göğüs bölgesinden biraz aşağı ve koltuk altına doğru stetoskopun diyaframı yerleştirildi ve 15 sn süre dinlendi. Sayımdan elde edilen rakkam 4 ile çarpılarak 1 dk kalp atım sayısı egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında kaydedildi (99).

Sistolik - diastolik kan basıncı ölçümü: Tüm gönüllülerin sol kol üstünden egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası arteriyal kan basınçları ölçümleri, tansiyon aleti ile alınarak değerler mmHg cinsinden kaydedildi.

Kan örneklerinin alınması: Gönüllülerden, antrenmanlara başlamadan Bruce testi öncesi ve sonrası, daha sonra 8 haftalık antrenman periyodu sonunda Bruce testi öncesi ve sonrası EDTA'lı tüplere 10 ml periferik kan örnekleri alındı. Alınan örnekler hemen Erciyes Üniversitesi Genetik ABD'da bulunan laboratuvarlara getirilerek RNA kiti kullanılarak izolasyonları yapıldı. RNA izolasyonunun ardından tüm örneklerde cDNA sentez kiti kullanılarak cDNA yapıldı. Biomark Real Time PCR cihazı ile multipleks olarak genlerin ekspresyonu belirlendi.



Resim 3.2: Kan örneklerinin alınması

Kandan RNA izolasyonu (ROCHE):

- 1- 1,5 ml'lik ependorf tüpe 1 ml Red Blood Cell Lysis Buffer eklenir.
- 2- Üzerine 500 µl kan (alt üst edilen) pipetaj yapılarak eklenir. Vorteks yapılmaz.
- 3- 10 dk +15 °C - +25°C 'de elle alt üst edilerek karıştırılır.
- 4- 5 dk 500x g' de santrifüj edilir.
- 5- Süpernatant pipet ile dikkatlice alınır.
- 6- 1 ml Red Blood Cell Lysis Buffer pellete eklenir. Beyaz pellet dağılana kadar resüspanse edilir. Vorteks yapılmaz.
- 7- 3 dk 500x g'de santrifüj edilir.
- 8- Beyaz pelletin etrafındaki atıklar ve süpernatant dikkatlice pipet ile atılır.

- 9- Pellet 200 µl PBS eklenip resüspanse edilir.
- 10- 400 µl Lysis / Binding Buffer eklenip , 15 sn vorteks yapılır.
- 11- Örnek High Pure filitreli tüpe transfer edilir.
- 12- Kolonlu tüpe max 700 µl örnek alabilir.
- 13- 15 sn 8000x g 'de santrifüj edilir.
- 14- Toplama tüpü atılıp yeni toplama tüpü takılır.
- 15- Yeni bir tüpe 90 µl DNase Incubation Buffer 10 µl DNase 1 eklenip mix hazırlanır.
- 16- Hazırlanan mix 100 µl kolona eklenip 15 dk +15 °C - +25°C 'de inkübe edilir.
- 17- 500 µl Wash Buffer 1 eklenir ve 15 sn 8000x g 'de santrifüj edilir.
- 18- Toplama tüpünün içi boşaltılıp geri takılabilir.
- 19- 500 µl Wash Buffer 2 eklenip 15 sn 8000x g 'de santrifüj edilir.
- 20- Toplama tüpünün içi boşaltılıp geri takılabilir.
- 21- 200 µl Wash Buffer 2 eklenip 2 dk en yükdek devirde (yaklaşık 13.000xg) santrifüj edilir.
- 22- Hasta bilgilerinin yazılı ependorf tüpe kolon takılır.
- 23- 50 µl Elution Buffer eklenip 1 dk 8000x g' de santrifüj edilir.
- 24- Elde edilen RNA -80°C saklanır.

cDNA protokolü:

- 1- Rakamlara ölü hacimler dahil edilerek aşağıdaki karışımı (96 örnek için) hazırlanır.

miScript RT Buffer, 5x	230.00 µl
miScript Reverse Trans. Mix	57.50 µl
TOTAL	287.50 µl

- 2- Bir adet 8'li strip tüpe yukardaki karışım pipetlenir.

- 3- 8 kanallı Voyager pipeti (12.5 µl maksimum hacimli pipet) 10.5 µl aspire edilir ve her defasında 2.50 µl olmak üzere 4 kez dispense edecek şekilde programlanır.
- 4- Temiz bir 96'lık platen önce ilk 1.-4. kolonlarına yukarıdaki programı kullanarak karışımı pipetlenir. Sonra 5.-8. kolonlara ve daha sonra da 9.-12. kolonlara pipetleme yapılır.
- 5- RNA örneklerinizin bulunduğu 96 kuyuluk RNA plate alınız. 8 kanallı Voyager pipeti ile RNA ları 7.50 µl olmak üzere kuyulara pipetlenir.
- 6- Plate yapışkan film ile iyice kaplanır. Plate Shaker da 2000 rpm de 3 dk karıştırılır. Plate santrifüjünde kısa bir santrifüj yapılır.
- 7- Aşağıdaki protokolü thermal cycler da çalıştırılır.

60 dk	37 °C
5 dk	95 °C
∞	4 °C

- 8- Deney sonunda tüm kuyulara 40 µl DNA Suspension Buffer eklenip plate tekrar film ile kaplatılır.
- 9- Plate shaker da 2000 rpm de 3 dk karıştırılır, kısaca plate santrifüjünde santrifüj edilir. Plate 1:5 sulandırılmıştır diye etiketlemelidir.
- 10- Sonraki adımlara geçilmeyecekse cDNA -20°C veya -80°C da saklanır.

Preamp ve exonuclease protokolü:

- 1- Aşağıdaki karışımı (96 örnek için) hazırlanır (rakamlara ölü hacimler dahil edilmiştir).

PreAmp Master Mix, 2x	575.00 µl
Primer Pool*	115.00 µl
DNase, RNase Free Su	172.50 µl
TOTAL	862.50 µl

- 2- Sulandırılmış cDNA örneklerinizin bulunduğu 96 kuyuluk plate alınır. 8 kanallı pipetinizi 2.5 µl ye ayarlanarak cDNA örnekleri temiz bir 96 kuyuluk plağa aktarılır.
- 3- Bir adet temiz 8'li strip tüp (0.2 ml) alınız. Yukarıdaki karışımı strip tüpün her bir kuyusuna 105 µl pipetlenir.
- 4- 8 kanallı pipetinizi 7.5 µl ye ayarlayarak biraz önce hazırlanan 8'li strip tüpten alarak az önce plağa pipetlenen sulandırılmış cDNA ların üzerine pipetlenir.
- 5- PreAmp plate yapışkan film ile iyice kaplanır. Plate shakerda 2000 rpm de 3 dk karıştırılır, kısaca plate santrifüjünde santrifüj edilir.
- 6- Aşağıdaki üstten ısıtma özelliği olan bir thermal cyclers da çalıştırılır.

PreAmp Thermal Program

10 dk	95°C	}	14
15 sn	94°C		
4 dk	60°C		
∞	4°C		

- 7- PreAmplifikasyon reaksiyonu devam ederken aşağıdaki karışımı hazırlanır.

Exonuclease I Reaction Buffer	46.00 µl
Endonuclease I (20 units/ µl)	92.00 µl
DNase, RNase Free Su	322.00 µl
TOTAL	460.00 µl

- 8- Bir adet temiz 8'li strip tüp (0.2 ml) alınır. Yukardaki karışımı strip tüpün her bir kuyusuna 56 µl pipetlenir.
- 9- 8 kanallı pipet 4.0 µl'ye ayarlanarak biraz önce hazırladığınız 8'li strip tüpten alarak az önce PreAmplifiye edilen cDNA ların üzerine pipetlenir.
- 10- Plate yapışkan film ile kaplanır. Plate shaker da 2000 rpm de 3 dk karıştırılır. Kısaca plate santrifüjünde santrifüj edilir.
- 11- Aşağıdaki protokolü üstten ısıtma özelliği olan bir thermal cyclers da çalıştırılır.

PreAmp Thermal Program	
30 dk	37°C
15 dk	80°C
∞	4°C

12- Tüm kuyulara 56 µl DNA Suspension Buffer ekleyip plate tekrar film ile kaplanır.

13- Plate shaker da 2000 rpm de 3 dk karıştırılır, kısaca plate santrifüjünde santrifüj edilir. Plate 1:5 sulandırılmıştır diye etiketlemelidir.

14- Sonraki adımlara hemen geçilmeyecekse PreAmplifiye edilen bu cDNA lar -20°C veya -80°C de saklanır.

* Primer Pool hazırlanması: ana stok primerlerden (DELTAgene Assay ler Forward ve Reverse birlikte assay halindedir) (100 µM) her birinin final konsantrasyonu 500 nM olacak şekilde karıştırılır. Bunun için her bir primerden 10 ar µl alınıp bir ependorf tüp içerisinde hep beraber karıştırılarak bir pool hazırlanır.

ÖRNEK: 50 adet primeriniz varsa her birinden 1 er µl alınıp bir ependorf tüp içerisinde toplanır. Sonra bu hacim gerektiği kadar (150 µl) DNA Suspension Buffer eklenerek 200 µl ye tamamlanır.

Daha fazla hacimde primer pool hazırlamak için bütün bu hacimler orantılı olarak artırılabilir.

ÖRNEK: 50 adet primeriniz varsa her birinden 10 ar µl alınıp bir ependorf tüp içerisinde toplanır. Sonra bu hacim gerektiği kadar (1500 µl) DNA Suspension Buffer eklenerek 2000 µl ye tamamlanır.

Dynamic array 96.96 protokolü:

(96 ÖRNEK)

Dynamic Array 96.96 Prime Edilmesi

Bir adet Dynamic Array 96.96 alarak paket açılır. Üst ve alt kısımlarında bulunan küçük hücrelere enjektörler içerisindeki Control Fluid ile yüklenir. (her hücreye 1 enjektör).

Dynamic Array 96.96 ı IFC Controller a yerleştirilip "**LOAD CHİP**" yazısına dokunulur. Daha sonra karşınıza çıkan seçeneklerden üstte bulunan "**PRIME CHİP**" seçeneğine dokunulur. Bir sonraki ekranda beliren RUN SCRIPT seçeneğine dokunarak

prime işlemini başlatılır. (Bu işlem 20 dk kadar sürecektir. Bu esnada aşağıdaki hazırlığı tamamlanabilir)

Örnek & PCR Karışımı

1. Aşağıdaki karışım hazırlanır (aşağıdaki rakamlarda ölü hacimler hesaplanmıştır).

TaqMan Gene Expression Master Mix, 2X

460.00 µl

20X DNA Binding Dye Sample Loading Reagent

46.00 µl

20X EvaGreen Dye

46.00 µl

DNA Suspension Buffer

138.00 µl

TOTAL

690.00 µl

2. 1:5 dilüe edilmiş PreAmplifiye edilmiş cDNA lardan 2.0 µl alarak temiz bir 96 kuyuluk plağa konulur.

3. Temiz bir 8'li strip tüp alıp (0.2 ml) her bir kuyucuğuna 85 µl yukardaki karışımdan pipetlenir.

4. Daha sonra 8 kanallı pipet ile bu karışımdan 6.0 µl alarak plate içerisindeki dilüe PreAmplifiye cDNA lar üzerine pipetlenir.

5. Bu plate yapışkan film ile iyice kaplanır. Plate Shake da 2000 rpm de 3 dk karıştırılır, kısaca plate santrifüjünde santrifüj edilir.

6. Viaflo Voyager pipetinizi 5.1 µl aspire edip 5.0 µl pipetleyecek şekilde programlanır. Plateteki örnekleri Dynamic Array 96.96 da "SAMPLE" şeklinde işaretli bölüme pipetlenir.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gönüllülerin egzersiz öncesi, egzersiz sonrası, 1. ve 2. Bruce Testi sonrası alınan kalp atım sayıları, sistolik - diastolik kan basınç değerleri, vücut kütle indeksleri, tüketilen oksijen miktarlarının istatistiksel olarak karşılaştırması t-Testi ile yapıldı. Biomark Real Time PCR cihazı ile multipleks olarak genlerin ekspresyonu belirlendi. Elde edilen

$\Delta\Delta Ct$ değerleri Qiagenin kendi sayfasında yer alan analiz programıyla yapılmıştır (100.101).

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

- Araştırmanın her aşamasında etik ilkelere uyulmasına özen gösterilmiştir.
- Araştırmanın uygulamasına başlamadan önce, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Komitesi'nden çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel sakınca olmadığına yönelik karar alınmıştır (EK 1)
- Çalışmanın yapılacağı Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu ile Genetik ABD' dan gerekli onaylar alınmıştır.
- Gönüllülere yapacakları antrenmanlar, alınacak kan örnekleri ve gen ekspresyonu ile ilgili bilgi verilerek birey üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmayacağı açıklanmıştır.
- Araştırmaya katılacak öğrenciler herhangi bir ceza, önyargı olmadan çalışmaya katılma ve karar vermede özgür oldukları, alınan kişisel bilgilerin saklı tutulacağı konularında çalışma öncesinde bilgilendirilmiş ve Bilgilendirilmiş Gönüllü olur Formu (BGOF; EK 2) aracılığı ile yazılı izin alınmıştır.

3.5.ÇALIŞMA TAKVİMİ: Araştırmamızda uyulan çalışma takvimi aşağıda belirtildiği gibidir.

Tablo 3.6. İş Zaman Çizelgesi

İş Paketi Adı/ Tanımı	Aylar
Antrenmanlara başlanması ve kan örneklerinin alınması	1.2.3. Aylar
Sporculardan alınan kan örneklerinden öncelikle RNA izole edilmesi. RNA'dan cDNA yapılması, Real Time PCR kullanılmak üzere daha sonra ekspresyon çalışmasına geçilmesi.	4.5.6.7.8.9. Aylar
Elde edilen sonuçların değerlendirilerek istatistiksel analizlerinin yapılması.	11.12.13. Aylar
Literatür taramasının yapılması.	13.14.15.16.17. Aylar
Literatür taramasının yapılması.	18.19.20.21.22.23.24. Aylar

3.6. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmaya katılan gönüllü sayısının arttırılması, gönüllülerin günlük aktivite düzeyleri arasındaki farklılıkların giderilmesi, uyku ve beslenme alışkanlıkları ve kadınların mestural sikluslarının takip edilememesi, çevre şartları ve iklim, testlerin uygulandı yer (kapalı alan) ile egzersizlerin yapıldığı alanların (açık alan) aynı olmasına özen gösterilememesi çalışmamızın sınırlılıkları olarak belirtilebilir. Bu eksikliklerin giderilmesi ile çalışmanın öneminin artacağını düşünmekteyiz.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 12 erkek,12 kadın olmak üzere toplam 24 kişinin bazı fiziksel ve fizyolojik özellikleri ve bu kişilerden alınan kan örnekleri ilgili bölümde belirtilen yöntemlere göre hazırlanıp değerlendirme yapıldı. Çalışmaya katılanların, yaş ortalaması kadınlar da 21.88 ± 2.44 yıl, erkeklerde 23.8 ± 4.1 yıl, boy ortalamaları kadınlarda 162.13 ± 5.83 cm, erkeklerde 174.7 ± 6.9 cm olarak bulundu (Tablo.4.1).

Tablo.4.1. Çalışmaya katılanların bazı fiziksel ve fizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Gruplar	Akut EÖ Ort±SS	Kronik ES Ort±SS	t	P
Kilo (kg)	Kadın (n=12)	58.60 ± 2.04	56.24 ± 1.65	4.2	0.001**
	Erkek (n=12)	72.1 ± 9.7	71.3 ± 9.5	1.6	0.116
VKİ (kg/m ²)	Kadın (n=12)	22.29 ± 2.43	21.37 ± 1.98	4.5	0.000**
	Erkek (n=12)	23.5 ± 2.5	23.3 ± 2.3	1.6	0.117
KalpA.S (atım/dk)	Kadın (n=12)	86.70 ± 6.7	98.90 ± 7.98	5.3	0.001**
	Erkek (n=12)	81.60 ± 8.4	98.20 ± 6.32	5.1	0.001**
SistolikK.B (mmHg)	Kadın (n=12)	114.90 ± 19.9	107.70 ± 12.17	1.2	0.269
	Erkek (n=12)	119.90 ± 15.04	114.70 ± 13.33	1.0	0.361
DiastolikK.B (mmHg)	Kadın (n=12)	78.60 ± 9.78	73.20 ± 5.29	0.8	0.431
	Erkek (n=12)	77.10 ± 8.02	73.00 ± 7.33	1.4	0.201
Maks VO2	Kadın (n=12)	35.74 ± 2.5	46.16 ± 3.25	5.1	0.001**
	Erkek (n=12)	51.8 ± 4.7	56.5 ± 3.3	4.8	0.001**

*p<0.05 **p<0.001

E.Ö.= Egzersiz Öncesi E.S.= Egzersiz Sonrası V.K.İ.= Vücut Kütle İndeksi

Çalışmaya katılan gönüllülerin akut Bruce testi öncesi ve 8 hafta süreyle yapılan antrenmanlardan sonra uygulanan ikinci Bruce testinden hemen sonra hem kadınlarda hem de erkekelerde sistolik, diastolik kan basıçları (mmHg) açısından fark bulunamadı ($p>0.05$ Tablo.4.1)

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre hem kadınlarlarda hem de erkeklerde kalp atım sayılarının egzersiz sonrası önemli ölçüde arttığı bulundu ($p<0.001$ Tablo.4.1). Kadınlarda vücut ağırlıkları ($p<0.001$) ve vücut kitle indeksinde egzersiz sonrası önemli miktarda azalma oldu ($p<0.000$). Erkeklerde ise fark bulunamadı ($p>0,05$).

Akut Bruce testi ile 8 hafta düzenli yapılan yoğun egzersizlerden sonra uygulanan 2.Bruce testi öncesi ve hemen sonra alınan kan örnekleri sonrasındaki analizlerde enerji metabolizması ile ilgili 5 gen, dayanıklılık ile ilgili 2 gen, immün sistem ile ilgili 8 gen, oksidatif stres ile ilgili 3 gen olmak üzere toplam 18 genin egzersizlerden sonra gen ifadelerindeki artış Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Egzersiz öncesi gen ifadelerine göre egzersiz sonrası gen ifadeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında *PPARA* (Peroksisom proliferator-aktif edici reseptör alfa) geni 2 kat artış göstermesine rağmen anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$ Tablo 4.2).

Dayanıklılık geni *ADRB2* (Beta-2-adrenerjik reseptör) akut Bruce testi öncesine göre, sonrasında 2 kat artış göstermiş ve fark bulunmuştur ($p<0.05$ Tablo 4.2). 8 hafta düzenli yapılan antrenmandan sonra uygulanan Bruce testi öncesine göre sonrasında *AMPD1* (Adenozin Monofosfat Diaminaz 1) gen ifadesi 6 kat artış göstermiş fakat anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$ Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Akut Bruce testi egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2. Bruce testi öncesine göre egzersiz sonrasında karşılaştırılması.

GEN ADLARI	SEMBOLLER	FOLD DEĞİŞİMİ		P	
Enerji Metabolizması		Akut ES	Kronik ES	1.ES	2.ES
Adenosine Monofosfat Deaminase 1	AMPD1	1.2	6.1	0.776	0.309
Peroksisom proliferasyon-aktif edici reseptör alpha	PPARA	2.2	0.1	0.354	0.083
Peroksisom proliferator-aktif edici reseptör delta	PPARD	0.5	1.2	0.147	0.127
Peroksisom proliferator-aktif edici reseptör gamma	PPARG	1.8	0.1	0.354	0.153
Peroksisom proliferator-aktif edici reseptör gamma, koaktivator 1 alpha	PPARGC1A	0.5	0.1	0.259	0.132
Dayanıklılık					
Beta-2-adrenerjik reseptör	ADRB2	2.2	1.5	0.280	0.020*
Bradykinin reseptör B2	BDKRB2	0.5	0.1	0.260	0.157
İmmün Sistem					
Toll-benzeri (like) reseptör 2	TLR2	1.1	0.9	0.282	0.310
Toll-benzeri (like) reseptör 4	TLR4	1.8	1.1	0.156	0.675
İnterlökin 2	IL2	0.6	0.1	0.896	0.154
İnterlökin 8	IL8	0.6	0.6	0.081	0.281
İnterlökin 1, alpha	IL1A	0.6	0.1	0.250	0.156
İnterlökin 1, beta	IL1B	1.6	1.1	0.706	0.199
İnterlökin 12A	IL12A	0.2	0.1	0.392	0.120
İnterlökin 12B	IL12B	0.4	0.1	0.287	0.156
Oksidatif stres					
Eşleşmeyen (Uncoupling) protein 2	UCP2	1.2	1.1	0.700	0.224
Eşleşmeyen (Uncoupling) protein 3	UCP3	0.6	2.0	0.357	0.247
Mitokondrial transkripsiyon faktör A	TFAM	1.8	1.2	0.586	0.235

*p<0.05 E.S.= Egzersiz Sonrası

Tablo 4.3. Dinlenik örneklerle göre 8 hafta yapılan kronik egzersiz sonrası uygulanan 2.Bruce testi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması.

GEN ADLARI	SEMBOLLER	FOLD DEĞİŞİMİ		P	
Enerji Metabolizması		Kronik EÖ	Kronik ES	2.EÖ	2.ES
	<i>AMPD1</i>	2.2	13.5	0.632	0.037*
	<i>PPARA</i>	4.6	0.3	0.101	0.137
	<i>PPARD</i>	0.7	0.8	0.169	0.062
	<i>PPARG</i>	5.0	0.3	0.156	0.180
	<i>PPARGC1A</i>	3.6	0.4	0.133	0.280
Dayanıklılık					
	<i>ADRB2</i>	1.7	2.5	0.837	0.333
	<i>BDKRB2</i>	3.7	0.2	0.161	0.177
İmmün Sistem					
	<i>TLR2</i>	1.6	1.3	0.380	0.362
	<i>TLR4</i>	1.9	2.1	0.258	0.093
	<i>IL2</i>	3.5	0.2	0.161	0.105
	<i>IL8</i>	1.3	0.8	0.380	0.066
	<i>IL1A</i>	3.3	0.2	0.160	0.209
	<i>IL1B</i>	0.6	0.7	0.468	0.334
	<i>IL12A</i>	1.7	0.1	0.136	0.025*
	<i>IL12B</i>	2.9	0.2	0.341	0.293
Oksidadif stres					
	<i>UCP2</i>	0.8	0.8	0.812	0.171
	<i>UCP3</i>	0.7	1.3	0.909	0.295
	<i>TFAM</i>	2.3	2.7	0.182	0.039*

*p<0.05

E.Ö.= Egzersiz Öncesi E.S.= Egzersiz Sonrası

Akut egzersiz öncesinde gönüllülerden dinlenik halde alınan ilk kan örneklerine göre düzenli yapılan antrenmanlardan sonra uygulanan Bruce testi öncesi alınan örnekler karşılaştırıldığında enerji metabolizması ile ilgili genlerden *AMPD1* gen ifadesinin hem egzersiz öncesi 2 kat, hemde egzersiz sonrası 13 kat artış gösterdiği bulundu (p=**0.037** Tablo 4.2).

PPARA 4 kat, *PPARG* 4 kat ve *PPARGC1A* 3 kat artış gösterdiği (p>0.05. Tablo 4.2) immün sistem ile ilgili genlerden *IL2* ve *IL1A* 3 kat, *IL12A* 2 kat artış olduğu bulundu (p>0.05. Tablo 4.2).

IL12 A gen ifadesi 2. Bruce testi egzersiz sonrasında dinlenme örneklerine göre azaldığı bulundu ($p=0.025$ Tablo 4.2).

Oksidatif stres genlerinden *TFAM* gen ifadesinin 2.test egzersiz sonrası 2 kat artış gösterdiği bulundu ($p=0.039$ Tablo 4.2).

Tablo 4.4. Akut Bruce testi sonrasına göre kronik egzersiz öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.

GEN ADLARI	SEMBOLLER	FOLD DEĞİŞİMİ		P	
Enerji Metabolizması		Kronik EÖ	Kronik ES	2.EÖ	2.ES
	<i>AMPD1</i>	1.8	10.9	0.475	0.007**
	<i>PPARA</i>	2.1	0.1	0.134	0.039*
	<i>PPARD</i>	1.5	1.7	0.124	0.789
	<i>PPARG</i>	2.8	0.2	0.186	0.157
	<i>PPARGC1A</i>	6.9	0.7	0.123	0.902
Dayanıklılık					
	<i>ADRB2</i>	0.8	1.1	0.038*	0.767
	<i>BDKRB2</i>	6.9	0.4	0.150	0.645
İmmün Sistem					
	<i>TLR2</i>	1.4	1.2	0.290	0.788
	<i>TLR4</i>	1.0	1.2	0.612	0.839
	<i>IL2</i>	5.9	0.3	0.159	0.211
	<i>IL8</i>	2.2	1.4	0.276	0.626
	<i>IL1A</i>	6.1	0.4	0.148	0.816
	<i>IL1B</i>	0.3	0.4	0.601	0.151
	<i>IL12A</i>	7.6	0.4	0.125	0.121
	<i>IL12B</i>	8.1	0.6	0.148	0.760
Oksidatif stres					
	<i>UCP2</i>	0.7	0.7	0.537	0.106
	<i>UCP3</i>	1.2	2.3	0.196	0.639
	<i>TFAM</i>	1.3	1.5	0.196	0.085

* $p<0,05$

E.Ö.= Egzersiz Öncesi E.S.= Egzersiz Sonrası

Akut egzersiz sonrasına göre 2. Bruce testi öncesi örnekler karşılaştırıldığında *PPARA* ($p=0.039$ Tablo 4.3) ve *PPARG* 2 kat ve *PPARGC1A* 6 kat artış gösterdiği, dayanıklılık geni *BDKRB2* 6 kat, immün sistem gen ifadeleri *IL2* 5 kat, *IL8* 2 kat, *IL1A* 6 kat, *IL12A* 7 kat, *IL12B* 8 kat arttığı bulundu ($p>0.05$. Tablo 4.3).

ADRB2 gen ekspresyonu 2. Bruce testi egzersiz öncesi anlamlı bir fark oluşturduğu bulundu ($p=0.038$ Tablo 4.3). *AMPD1* gen ifadesi akut egzersiz sonrasına göre ikinci Bruce testi sonrasında 10 kat arttığı bulundu ($p=0.007$ Tablo 4.3).

Tablo 4.5. Bayan ve Erkeklerin akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve kronik egzersiz sonrasının karşılaştırılması.

SEMBOLLER	FOLD DEĞİŞİMİ				P			
Enerji Metabolizması	Akut ES-ER	Kronik ES-ER	Akut ES-BY	Kronik ES-BY	Akut ES-ER	Kronik ES-ER	Akut ES-BY	Kronik ES-BY
<i>AMPD1</i>	1.2	1.3	2.0	80.4	0.855	0.618	0.403	0.000**
<i>PPARA</i>	2.5	3.0	2.4	0.1	0.567	0.848	0.397	0.151
<i>PPARD</i>	0.5	0.6	0.5	1.2	0.150	0.165	0.641	0.284
<i>PPARG</i>	4.1	2.5	0.8	0.1	0.860	0.484	0.060	0.078
<i>PPARGC1A</i>	0.9	1.5	0.3	0.1	0.443	0.605	0.153	0.133
Dayanıklılık								
<i>ADRB2</i>	0.7	0.9	6.2	5.9	0.327	0.403	0.002*	0.002*
<i>BDKRB2</i>	1.0	1.7	0.3	0.0	0.445	0.467	0.161	0.087
İmmün Sistem								
<i>TLR2</i>	1.0	1.5	1.2	1.2	0.643	0.288	0.197	0.136
<i>TLR4</i>	1.7	1.7	1.8	2.4	0.162	0.223	0.809	0.361
<i>IL2</i>	0.9	1.7	0.5	0.0	0.437	0.525	0.588	0.026*
<i>IL8</i>	1.0	1.1	0.4	0.6	0.677	0.522	0.101	0.095
<i>IL1A</i>	1.0	1.7	0.4	0.0	0.459	0.552	0.197	0.127
<i>IL1B</i>	2.4	1.4	1.6	0.4	0.319	0.341	0.956	0.043*
<i>IL12A</i>	0.4	0.7	0.2	0.0	0.416	0.474	0.708	0.027*
<i>IL12B</i>	0.7	1.2	0.2	0.1	0.431	0.453	0.340	0.339
Oksidatif stres								
<i>UCP2</i>	0.9	0.9	1.7	0.8	0.486	0.581	0.404	0.032*
<i>UCP3</i>	0.7	1.6	0.5	1.1	0.302	0.399	0.390	0.443
<i>TFAM</i>	1.0	1.0	3.0	6.1	0.844	0.629	0.113	0.000**

* $P<0.05$ ** $p<0.000$

E.Ö.= Egzersiz Öncesi E.S.= Egzersiz Sonrası

Kadınların akut egzersiz öncesine göre ES ve 8 hafta düzenli yapılan antrenmanlar sonrası uygulanan 2.Bruce testi sonrası karşılaştırıldığında enerji metabolizması ile ilgili genlerden *AMPD1* gen ifadesi 2. Bruce testi sonrasında 80 kat artış göstererek büyük bir farklılık tespit edilmiştir. ($p< 0.000$ Tablo 4.4) Erkeklerde *PPARA* ve *PPARG* gen ifadelerinde ilk Bruce testi öncesine göre sonrasında artış göstermesine rağmen farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$ Tablo 4.4).

Dayanıklılık genlerinden *ADRB2* kadınlarda akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında 6 kat, 2. Bruce testi sonrasında da 5 kat artış göstermiş ve farklılık bulunmuştur ($p=0,002$ Tablo 4.4). *IL2*, *IL1B*, *IL12A*, *UCP2* gen ekspresyonlarında 2. test egzersiz sonrasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$ Tablo 4.4).

Tablo.4.6. Akut egzersiz sonrasına göre kadınların ve erkeklerin kronik egzersiz sonrası gen ifade düzeyleri ve kadınlara göre erkeklerin akut egzersiz sonrasının gösterilmesi.

SEMBOLLER	FOLD DEĞİŞİMİ			P		
Enerji Metabolizması	Kronik ES-BY	Kronik ES-ER	Akut ES-ER	Kronik ES-BY	Kronik ES-ER	Akut ES-ER
<i>AMPD1</i>	65.334	1.409	27.084	0.000**	0.982	0.005*
<i>PPARA</i>	0.033	0.647	0.052	0.063	0.439	0.176
<i>PPARD</i>	1.777	1.212	1.261	0.571	0.999	0.403
<i>PPARG</i>	0.074	0.340	0.755	0.252	0.327	0.597
<i>PPARGC1A</i>	0.576	0.983	0.845	0.671	0.835	0.386
Dayanıklılık						
<i>ADRB2</i>	0.870	1.366	0.762	0.182	0.836	0.957
<i>BDKRB2</i>	0.140	1.112	0.496	0.008	0.833	0.395
İmmün sistem						
<i>TLR2</i>	0.855	1.491	0.821	0.082	0.434	0.639
<i>TLR4</i>	1.264	1.021	1.786	0.723	0.620	0.028*
<i>IL2</i>	0.117	1.177	0.257	0.214	0.997	0.355
<i>IL8</i>	1.583	1.244	1.014	0.826	0.706	0.690
<i>IL1A</i>	0.126	1.203	0.447	0.018*	0.989	0.383
<i>IL1B</i>	0.269	0.627	0.217	0.018*	0.848	0.113
<i>IL12A</i>	0.109	1.021	0.294	0.077	0.955	0.203
<i>IL12B</i>	0.323	1.112	0.496	0.669	0.833	0.395
Oksidatif stres						
<i>UCP2</i>	0.510	1.070	0.329	0.006**	0.415	0.007**
<i>UCP3</i>	2.072	2.658	0.627	0.875	0.703	0.881
<i>TFAM</i>	1.797	1.122	1.437	0.002**	0.951	0.014*

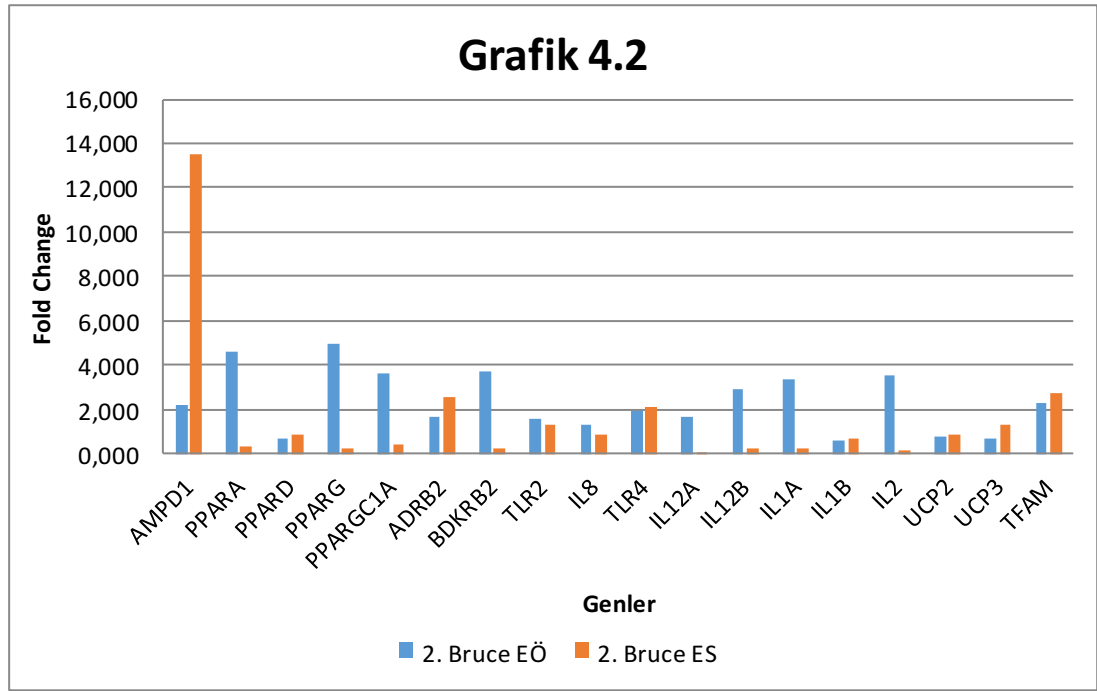
* $P<0.05$ ** $p<0,000$

E.Ö.= Egzersiz Öncesi E.S.= Egzersiz Sonrası

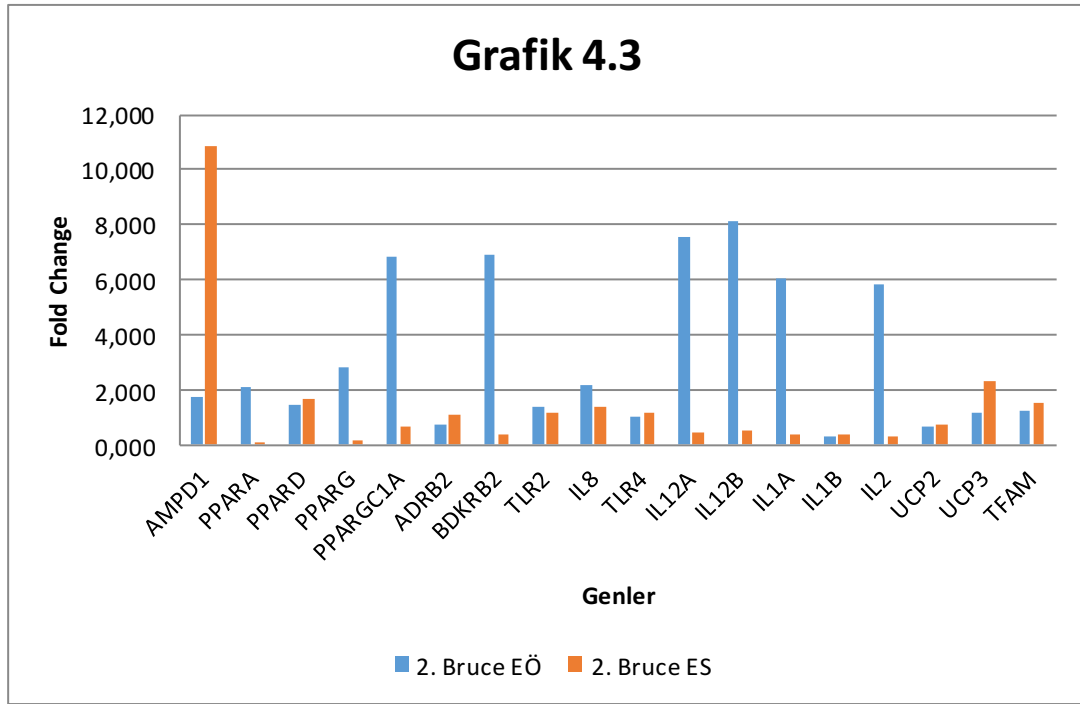
Kadınların akut egzersiz sonrasına göre 2. Bruce testi sonrası *AMPD1* gen ifade düzeyi 65 kat artış göstermiş ve büyük bir farklılık bulunmuştur ($p<0.000$ Tablo.4.5). İmmün sistem ile ilgili genlerden olan *IL1A* ile *IL1B* ($p=0.018$ Tablo.4.5) ve oksidatif stres genlerinden *UCP2* ($p=0.006$ Tablo.4.5) ile *TFAM* ekspresyon düzeylerinde p değerine

göre anlamlı farklılık bulundu ($p=0.002$ Tablo.4.5). Erkeklerin gen ifade düzeylerinde farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$ Tablo.4.5).

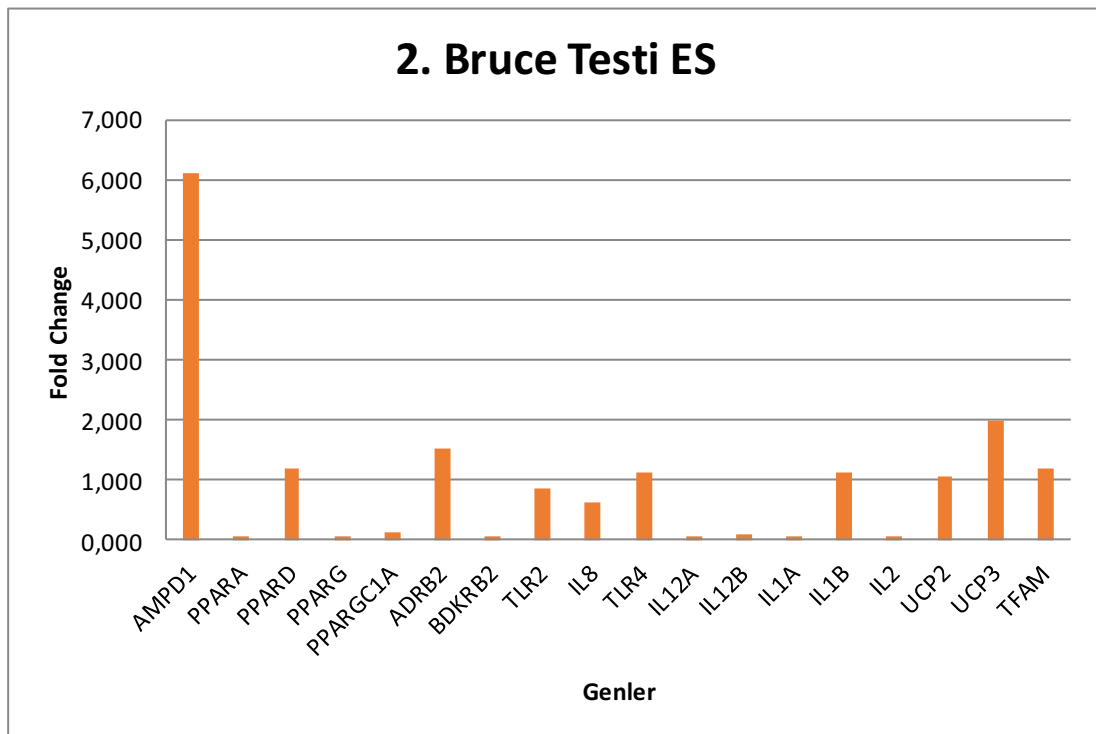
Kadınlara göre erkeklerin akut egzersiz sonraları karşılaştırıldığında erkeklerde *AMPD1* gen ekspresyonu 27 kat artış göstermiş ($p=0.005$ Tablo.4.5.) *TLR4*, *UCP2*, *TFAM* gen ekspresyonlarında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$ Tablo.4.5.).



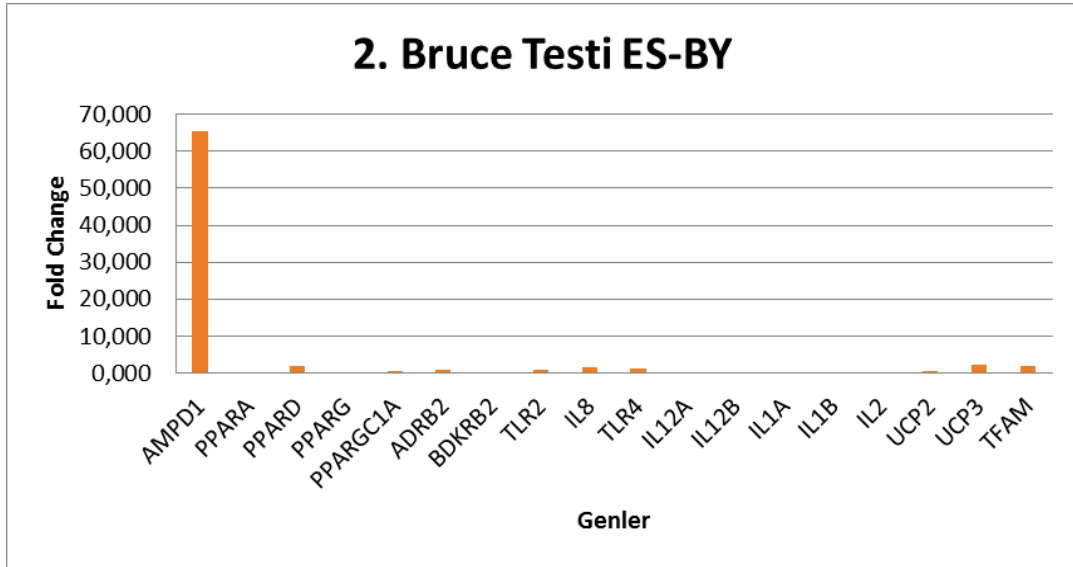
Grafik 4.1. Akut Bruce testi öncesine göre 2.Bruce testi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.



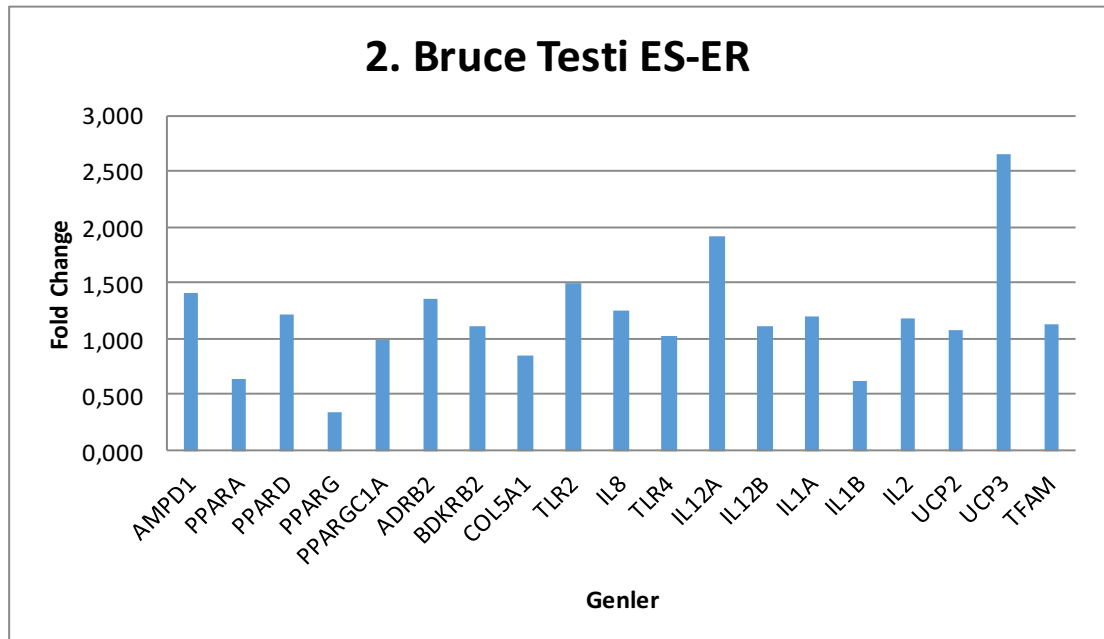
Grafik 4.2. Akut Bruce testi sonrasına göre 2. Bruce testi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması



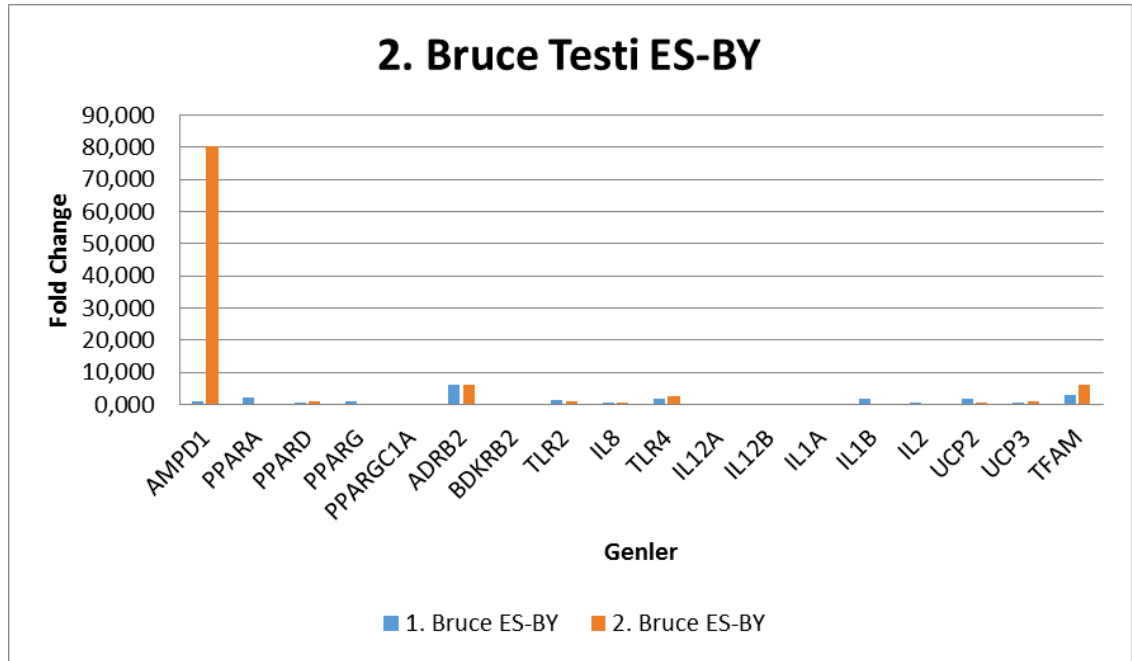
Grafik 4.3. 2. Bruce testi öncesine göre egzersiz sonrası gen ifadeleri.



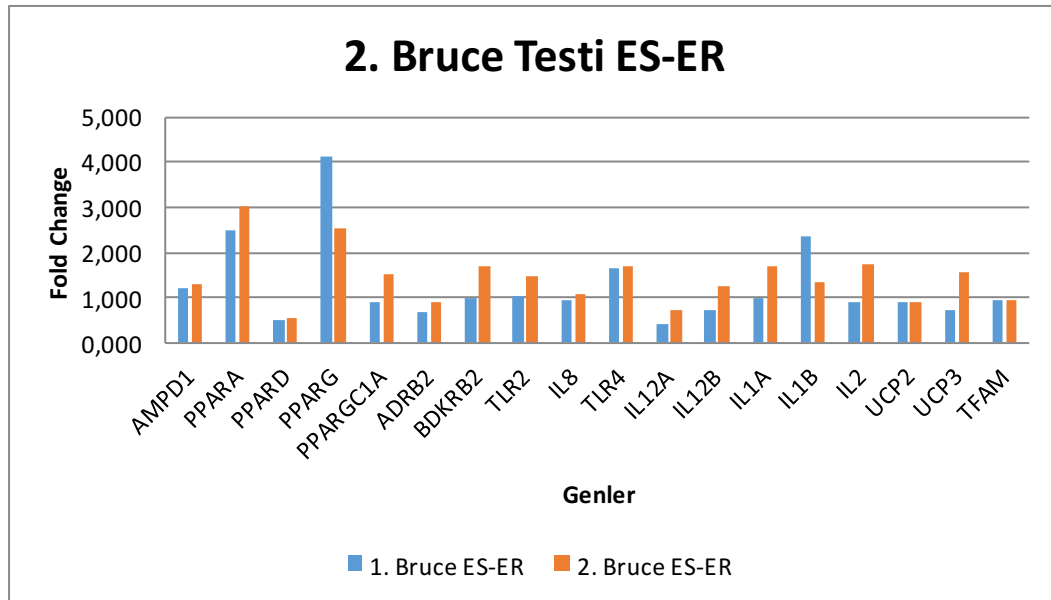
Grafik 4.4. Kadınların akut egzersiz sonrası ile 8 haftadan sonra uygulanan 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.



Grafik 4.5. Erkeklerin akut egzersiz sonrası ile 8 haftadan sonra uygulanan 2.Bruce testi sonrasının karşılaştırılması.



Grafik 4.6. Kadınların akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2. Bruce testi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 4.7. Erkeklerin akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve 2. Bruce testi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Atletik başarıyı genetik, epigenetik, antrenman, beslenme, motivasyon ve çevre şartları gibi çok çeşitli faktörler belirler. Genetik özellikler güç, dayanıklılık, esneklik, koordinasyon, kas lifi boyutu, mizaç gibi atletik performansın bileşenleri üzerine büyük etkilere sahip olmakla birlikte, insanın fiziksel kapasitesi pek çok genetik faktör tarafından etkilenmektedir. Son zamanlarda genotip ve hızlı DNA dizilimi için teknolojinin gelişmesi atletik performansa katkı sağlıyor olan bireysel genetik varyasyonlarının bazılarının tanınmasını sağlamıştır (102-105).

Fiziksel performans, çevre faktörleri (beslenme, yaşam tarzı, iklim gb) ve genetiğin etkilerini içeren bir komplekstir. Spor içindeki moleküler araştırmaların hızlı gelişimi sayesinde fiziksel performans ile ilişkili çoklu genetik markırlar keşfedilmiştir (106). Genetik çalışmaların amacı, motor özellikler ve fiziksel uygunluğun gelişmesi için sorumlu genlerin belirlenmesini sağlamaktır (104).

Egzersiz antrenmanları kaslar ve diğer dokular içindeki çeşitli enzim kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenler. Spor içindeki genetik araştırmalar, çeşitli koşullar altında protein seviyesinin düzenlenmesi ve RNA gibi insan biyoloji ve fizyolojisinin çeşitli yönlerini netleştirmeye yardımcı olmaktadır (103).

Şuanda, özellikle kas kütlesi ve kas gücü, egzersize karbonhidrat ve yağ metabolizmasının cevabı, egzersiz intoleransı, kardiyovasküler ve respiratuvar fitness ile ilişkili 200 den fazla gen bulunmaktadır ve her yıl bu aday genler artmakta ve fiziksel kondisyonu etkilemektedir (107).

Düzenli egzersizlerden sonra insan organizması içindeki fizyolojik reaksiyonların oldukça iyi tanımlanmasına rağmen genetik arka planları hala çok iyi bilinmemekle birlikte bu konuda çalışmalar sürekli devam etmektedir (108). İnsanın fiziksel performansı ile ilişkili ve sporcuların fiziksel kapasitesi ile ilgili biyolojik cevaplarda önemli rol oynuyor olan çok az sayıda gen varyasyonu vardır (109).

Çalışmamızda belirlediğimiz *AMPD1*, *PPARA*, *PPARAD*, *PPARGC1A* genleri özellikle enerji, karbonhidrat ve lipid metabolizması için önemlidir (110).

Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde karbonhidratlar, proteinler, ve lipidlerin önemli bir rol oynadığı giderek daha açık bir hale gelmiştir (111). Kas aktivitesinin enerji desteği, insanın çalışma kapasitesini belirleyen faktörlerden biridir. (*AMPD*) adenosin monofosfat deaminaz egzersizde kasların enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir (112). Adenosin deaminaz monofosfat1 adenin nükleotid katabolizmasın da önemli bir rol oynuyor olan iskelet kasları için de oldukça aktif bir enzimdir (103). Bu enzim amonyağın serbest bırakılması ile inozin monofosfatı (*IMP*) adenosin monofosfata çevirerek (*AMP*) ATP üretimi boyunca ($2ADP \rightarrow ATP + AMP$) myokinas reaksiyonunun dengesini değiştirmektedir (106).

Adenosin monofosfat deaminaz 1 (*AMPD1*) geni tarafından kodlanan, özel iskelet kası (*AMP*) adenosin deaminaz izoformu kısa süreli yüksek yoğun egzersizlerden sonra uyarılarak egzersizde kas enerji metabolizmasın da önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (113).

Bizim çalışmamızda bireylerin oksijen kullanımını indirek ölçmek ve akut egzersizin (kısa süreli yoğun egzersiz) etkilerini görmek için 8 hafta düzenli yapılan yoğun egzersiz den önce uyguladığımız kısa süreli, yüksek yoğunluklu bir egzersiz olan Bruce testi öncesi ve sonrası *AMPD1* gen ekspresyonun da bir artış olmasına rağmen bu artış anlamlı bulunmamıştır.

İlk Bruce testi uygulandıktan sonra başlanan ve 8 hafta süreyle haftada üç gün düzenli olarak yapılan yoğun egzersiz sonrası kronik egzersizin etkilerini görmek için tekrar uygulanan 2.Bruce testi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ilk alınan örneklerle göre 8 haftalık yoğun egzersizin bitiminde uygulanan Bruce testi sonrası 6 kat artış göstermesine rağmen anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. 2.Bruce testi öncesi ve sonrası değerleri akut egzersiz öncesiyle karşılaştırıldığında *AMPD1* geni 2.Bruce testi sonrası

13 kat artmış, akut egzersiz sonrasına göre, 2. Bruce testi sonrasında ise *AMPD1* geni 10 kat artış göstermiştir.

Yapılan bazı çalışmalar da fiziksel aktivitenin iskelet kası *AMPD* aktivitesini azalttığını göstermiştir. Ayrıca iskelet kasında *AMPD* geninin ifade düzeyi kas lifi bileşimine bağlı olduğu belirtilerek, yapılan bir sprint antrenmanında *AMPD* aktivitesindeki azalma, hızlı kasılan liflerin kapasitesinde ki artış ile rapor edilmiştir. Buna göre *AMPD* gen ifadesinin fiziksel aktivitenin yoğunluğundan etkilendiği belirtilmiştir (114). Baska bir çalışmada ise *AMPD1* geninin egzersiz sırasında kas enerji metabolizmasında çok önemli bir düzenleyici olduğu belirtilerek, *AMPD1*, ATP kullanım oranı hücrenin potansiyelini aşan kısa vadeli, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında aktive edildiği bildirilmiştir (115).

Gineviciene ve ark. (106) *AMPD1 C34T* polimorfizm genotipi, 204 Litvanyalı sporcunun allel frekanslarının dağılımı 260 sağlıklı antrenmansız bireyler ile karşılaştırılmıştır. *AMPD1 C1* allelinin fiziksel performansta, sürat ve güç ile bağlantılı bir marker olabileceği vurgulanmıştır.

Daha önceki çalışmalar *AMPD1* geninde egzersizden sonra azalma bulmasına rağmen bizim çalışmamızda *AMPD1* gen ifadesinin arttığı bulundu. Bu devam eden artışın, egzersiz ile birlikte artan enerji ihtiyacından, gönüllülerin farklı kas lifi özelliklerinden ve uygulanan egzersiz programından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Dinlenik durumda kadınlar ve erkekler arasında egzersiz öncesi, sonrası ya da egzersiz uygulanmayan kontrol ölçümleri süresince enerji metabolizmasında cinsiyete bağlı herhangi bir farklılık bulunmadığı vurgulanmasına rağmen, yapılan çalışmalar egzersizde hormonal cevaplar ve enerji metabolizmasında cinsiyetler arası önemli farklılıkların olduğunu ortaya koymaktadır.

Tracy J. Horton ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle uzun süreli egzersiz boyunca kadınlar erkeklere göre daha az karbonhidrat oksidasyonu ile enerji elde ettiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada egzersizde cinsiyet temelli farklılıklarda katekolaminlerin önemi vurgulanarak, erkeklerde hem epinefrin hem de norepinefrin seviyelerinin büyük oranda yükseldiği belirtilmiştir. Cinsiyetler arasında meydana gelen farklılıklarda özellikle katekolaminler önemli bir yer tuttuğu vurgulanmaktadır (116).

AMPD1 geni için cinsiyetlere göre baktığımız da kadınlarda akut egzersiz öncesine göre 2. Bruce testi sonrası da 80 kat artmış, iki egzersizin (akut egzersiz sonrası, 2. Bruce testi egzersiz sonrası) sonraları karşılaştırıldığında 65 kat artış gösterdiği bulunmuştur. Erkeklerde ise farklılık tespit edilmemiştir.

Bayan ve erkeklerin akut egzersiz sonrası karşılaştırıldığında, bayanlara göre erkeklerde *AMPD1* gen ekspresyonu 27 kat artış göstermiştir.

Çalışmamızda kadınların ön test ve son test düzeylerinde ayrıca kadınlarla erkekler arasında meydana gelen farklılıkların egzersiz düzeyi, hormonlar, enerji için kullanılan farklı yakıt metabolizmasından ve çalışmaya katılan gönüllülerin farklı aktivite düzeylerinden meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Enerji metabolizması ile ilgili *PPARGC1A*, *PPARA* (G/C) ve *PPARAD* genleri egzersizin tipi her ne olursa olsun her sporcu için oldukça önemlidir. Çeşitli genlerin gen ekspresyonlarını düzenleyen *PPARGC1A* ve *PPARA* genleri karbonhidrat ve özellikle lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ve iskelet kasları içinde glukoz alımını değiştirerek insülin duyarlılığını etkiledikleri belirtilmektedir (103). *PPARAD* geni ise yağ asitlerinin oksidasyonu süreçlerine katılarak, aerobik yolla iskelet kasları aracılığıyla enerji temininin kontrolünde belirgin bir rol oynamaktadır (10.117). Bu genler atletik performans ve genotip arasındaki ilişkiyi merak eden pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre dayanıklılık antrenmanlarında *PPARGC1A* mRNA seviyesi artarak gen ekspresyonunun düzenlenmesi *PPARA* tarafından iskelet kası oksidatif kapasitesini artırabileceği belirtilmektedir (109.118).

Rebecca.J. ve ark (119). yapmış olduğu çalışmada 60 dakika süreyle bisiklet ergometresi eğitiminin (63% Max VO₂) hemen ve 3 saat sonrasında (*PPAR_α*, *PPAR_β*, *PGC-1_α*) genlerinin ifade düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı fakat 9 gün süreyle 60 dakika (63% Max VO₂) yapılan egzersizden sonra yağ asit oksidasyonun da artış olduğu belirtilmiştir.

Düzenli yapılan yoğun egzersizlerden sonra lipid metabolizmasında artışların olduğu bilinmektedir. Daha önceki çalışmalar bu bulgularımızı destekler görünmekte olup çalışmamızda enerji metabolizması ile ilgili belirlediğimiz diğer genlerden proliferator-aktif edici reseptör gamma koaktivator-1 alpha (*PPARGC1A*), peroksisome proliferator-aktif edici reseptör gama (*PPAR* (G/C) ve delta (*PPARAD*) genlerinde

akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında *PRARG* ve *PPARA* genlerin ifade düzeylerinde çok az bir artış olmuş, akut egzersiz öncesine göre 8 haftalık egzersiz sonrasında genlerin ifade düzeylerinde artış olmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır.

Yine akut egzersiz sonrasına göre 8 hafta süreyle yapılan egzersiz sonrasında *PPARA*, *PRARG*, *PPARGCIA* genlerin ifade düzeylerinde artış olmuş, fakat düzenli egzersiz sonrası uyguladığımız 2.Bruce testi sonrası değerler akut egzersiz sonrası değerlerine göre azalmıştır. Özellikle lipid metabolizması ile ilgili gen olan *PPARA* geni akut egzersiz sonrasına göre 2. Bruce testi öncesinde artmış (2,1) sonrasında ise (0,1) azalmıştır.

Dinlenimde glikoz, glukagonun yardımı ile karaciğerden glikojenin yıkımı ve amino asitlerden oluşur. Egzersizde ise glikojenolizis glukagonla birlikte adrenal medulladan salınımı artan katekolaminlerin yardımı ile artar. Kortizolün de bu sürece katkısı vardır. Kortizol özellikle protein katabolizmasını artırıp amino asitlerin karaciğerde glikoneogenesis yolu ile kullanımını sağlar. Oluşturulacak glikoz düzeyi egzersiz şiddet ve süresine bağlıdır (120).

Egzersiz süresinin veya şiddetinin artması özellikle katekolaminlerin artışına neden olarak glikojenolizisin (karaciğer ve kasta) artması ile glikoz düzeyinin korunmasını sağlar. Kısa süreli egzersizlerde kaslar, dolaşımdaki glikozdan çok kendi depolarındaki glikojeni kullanmayı tercih eder. Egzersizin bitmesi ile depoları takviye etmek için glikoz kasa geçer ve dolayısıyla plazma glikoz düzeyinin düştüğü belirtilmektedir(121).

Egzersizlerin lipidler üzerine etkisi hala devam eden bir araştırma alanıdır. Antrenmanların, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir. Akut egzersizlerde lipoprotein fraksiyonlarında değişiklik olduğu ayrıca boyut ve bileşimlerinin de değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (122).

Akut egzersiz sonrası lipidlerde meydana gelen değişiklikler üzerinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar pek çok farklı faktör ile ilişkilendirilip, tek egzersiz seansı, bireylerin özellikleri, fizik kondüsyonları, farklı bazal lipid değerleri, egzersizin modalitesi, süresi, yoğunluğu ve egzersiz sonrası değerlendirilen zaman periyoduna göre farklı sonuçların olabileceği belirtilmektedir (123). Ayrıca Treadmill egzersiz elektrokardiyogramı, bisiklet ergometresi ile 10 -30 dak.lık kısa süreli akut egzersizin lipid parametrelerinde geçici artışlara, azalmalara neden olabileceği veya düzeylerin

değişmediği belirtilmekte olup bizim çalışmamızda egzersiz ile birlikte genlerin ifade düzeylerinde meydana gelen azalma ve artışları destekler niteliktedir. Bu artış ve azalışların çalışmaya katılan gönüllülerin fiziksel ve fizyolojik özellikleri ile uygulanan egzersiz programlarından kaynaklandığını gösterebilir.

İnsan yağ hücrelerinde temel bir lipolitik reseptör olan B2-adrenerjik reseptör (*ADRB2*) ve bradykinin β_2 reseptör (*BDKRB2*) vücut ağırlığını ve yağ metabolizmasını düzenler. Bradykinin β_2 reseptör (*BDKRB2*) egzersiz sırasında iskelet kaslarında glikoz alımını arttırmaktadır.(124). Aynı zamanda insan yağ dokusundan, lipid mobilizasyonu ve enerji harcamasının düzenlenmesinde ki katkısından dolayı dayanıklılık egzersizlerinin seviyesi için oldukça önemlidir (103).

ADRB2 gen ifadesi akut egzersizden sonra 2 kat artış göstermiştir. 2.Bruce testi sonrasında öncesine göre yine 2 kat artış bulunmuştur. Akut egzersiz sonrasına göre 2. Bruce testi sonrasında da artış olmuştur.

Yapılan çalışmalara göre *ADRB2* geni obezitenin olumsuz etkilerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (125). Dayanıklılık egzersizlerinde serbest yağ asitlerinin (FFA) oksidasyonu performans için oldukça önemlidir. Karbonhidrat rezervleri düştüğünde (düşük plazma glikoz ve kas glikojen düzeyi nedeni ile) endokrin sistem yağların oksidasyonunu (lipolizis) hızlandırır.Serbest yağ asitleri (FFA), yağ dokuda ve kas liflerinde trigliserid olarak bulunur. Bu trigliseritler lipaz enzimi yardımı ve hormonlar (kortizol, epinefrin, norepinefrin, büyüme hormonu (GH),interlökin 6, β endorphin, adiponectin, leptin) tarafından aktive edilerek gliserole dönüşmektedir. Egzersizde lipid oksidasyonunun büyük çoğunluğu egzersizin denge durumunda (steady- state) gerçekleştiği belirtilmektedir. Aynı zamanda egzersizin ağırlığı ve süresi attığında yeterli glikoz tüketilmesi halinde, lipid oksidasyonu kademeli olarak artmaktadır (126.127.128).

Bayanlarda Akut egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası da *ADRB2* gen ifadesinde 6 kat artış olmuş, yoğun egzersiz sonrası uygulana 2.Bruce testi sonrasında da 5 kat artış bulunmuş ve diğer yapılan çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte olmayıp, Kang ve ark (129) kadınların düşük şiddette yapılan (% 40 MaksVO₂) egzersizde daha fazla yağ oksidasyonu sağladığını fakat daha yüksek şiddette yapılan egzersizlerde erkek ve kadınlar arasında önemli farklılık olmadığını vurgulamışlardır.

Egzersiz yağ metabolizması üzerindeki etkileri egzersiz sonrası toparlanma sürecinde devam etmektedir, fakat kadınlar egzersiz süresince toparlanma sürecine göre daha çok yağlara bağımlıyken, erkekler yağ kullanımını toparlanma sürecinde daha geniş kapsamda kullandığı belirtilmektedir (130).

Venables ve ark(131) sağlıklı kadın ve erkeklerde egzersiz sürecinde maksimal yağ oksidasyonu ile ilgili bireyler arası farklılıkların sadece %12'sinin fiziksel aktivite, maksVO₂ ve cinsiyetle açıklanabileceğini, vücut yağının ise bir belirleyici olmayacağını, bunların dışında bireyler arasındaki yağ oksidasyonu değişimlerinin açıklanamayacak yaygınlıkta faktörlere dağıldığını vurgulamışlardır.

Aucouturier ve ark (132) yağ oksidasyon metabolizmasında hem antrenmanlı hem antrenmansız bireylerde önemli değişiklikler ortaya çıkabileceğini vurgulamışlardır. Fiziksel aktivite ile kilo kaybı, kilonun önlenmesi ve kilo yönetimi bileşenleri yapılan çalışmalar ile çok iyi tanımlanmıştır.

Çalışmamızda *ADRB2* gen ekspresyonunda meydana gelen değişimlerin egzersiz süresindeki artıştan, antrenman şiddetinden, egzersiz tipinden, gönüllülerin beslenme şekline, vücut kompozisyonlarından ve tüketilen oksijen miktarından meydana geldiğini düşündürmektedir.

Yaygın bir inanişaya göre akut ve kronik egzersiz doğuştan gelen doğal bağışıklık sisteminin dolaşımdaki (örn, nötrofiller, monositler, doğal katil (NK) hücreler) hücrelerinin fonksiyonlarını ve sayılarını değiştirebilmektedir (133).

Egzersiz immün sistem üzerine hem pozitif hem de negatif etkileri olmaktadır. Orda düzeyde yapılan egzersizlerin bağışıklık sistemini artırdığı fakat bunun yanında yüksek yoğunlukta egzersizlerin ise bağışıklık sistemini bozduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Uzun süreli ağır egzersizlerden sonra küçük rahatsızlıkların özellikle boğaz ağrısı, grip benzeri semptomlar genel popülasyona göre sporcularda daha sık görülmektedir. Egzersiz sırasında solunum derinliğinin yüksek oranda artmasından dolayı havadaki patojenlere maruziyet de artmaktadır (22). Egzersiz boyunca immün sistemde önemli bir rol oynayan Toll- benzeri reseptörleri doğal bağışıklık sistemi ve patojen tanımda temel rol oynar (134).

Çalışmamızda belirlediğimiz Toll-like ailesinin üyeleri olan *TLR4* ve *TLR2* de akut ve düzenli yapılan egzersizlerden sonra uygulanan testlere göre herhangi bir farklılık

bulunmazken bayanlara göre erkekler de *TLR4* de akut egzersiz sonrasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

TLR4 geni ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmasına rağmen hem akut aerobik egzersiz de hem de kronik dayanıklılık egzersizlerin de ifade düzeylerine bakılmış ve Toll-like reseptörünün monosit hücre yüzey ifadesinde azalma tespit edilmiştir.

Flynn ve ark. (135) 10 hafta süreyle haftada 3 gün 1 RM'nin %80 de 10 tekrar, 3 set, 9 antrenman olacak şekilde yaşlı kadınlara düşük direnç antrenmanı yaptırmışlar ve *TLR4* sedanter kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur.

Oliveira ve Gleeson genç ve sağlıklı erkekler de (VO_2 Max %75) 2 hafta süreyle haftada 3 defa 4 dk bisiklet performansı, 2 dk dinlenme toplamda 1,5 saat olacak şekilde yüksek yoğunluklu interval bisiklet egzersizi yaptırarak *TLR4* ve *TLR2*' nin ifade düzeylerini araştırmışlar ve bu çalışmaya göre 0 ve 1. saatte *TLR4* gen ifadesi egzersiz öncesini göre azalmış 4 saat sonrası tekrar eski düzeyine döndüğü *TLR2* gen ifadesinde bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir(136). Yapılan bazı çalışmalarda ise fark bulamamışlardır (137). Bu sonuçlar çalışmamızı destekler nitelikte olup, bu farklı sonuçların ele alınan örnek gruplarından ve antrenman dizaynından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Günümüzde egzersiz ile birlikte artan çok sayıda stokin plazma seviyeleri bilinmektedir. Bir maraton yarışı sonrası *TNF- α* ve *IL-1 β* düzeyi 2 kat artmış *IL-6* seviyesinin ise 100 kata kadar artış gösterdiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalara göre egzersizin süresi ve yoğunluğu stokin profini etkilemektedir.

Çalışmamızda immün sistemle ilgili genlerin ekspresyonlarında akut egzersiz öncesi ve sonrasında artış ve azalışlar olmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır. 8 haftalık düzenli yapılan egzersizden sonra uygulanan 2 Bruce testi öncesi yani düzenli yapılan egzersiz sonrasında genlerin ekspresyonlarında akut egzersiz öncesi ve sonrasına göre artış, 8 hafta sonra uygulanan test sonrasında ise azalma olduğu bulundu. 2. Bruce testi egzersiz öncesi *IL12A* gen ifade düzeyi 1,7 kat artmış, egzersiz sonrasında ise 0,1'e düşmüş ve anlamlı farklılık göstermiştir.

Çalışmalar bağışıklık sisteminin yoğun ve uzun süreli egzersizden etkilenmediği, bu sonuçların antrenmanlara katılan bireylerin yaşları ve antrenman yöntemine göre değişebildiği bildirilmektedir (138). 4 hafta boyunca askerlere yoğun eğitim verildikten

sonra doğal öldürücü hücrelerin dolaşımdaki sayısında azalma ve üst solunum yolları enfeksiyonlarında da bir artış rapor edilmiştir (22).

Bayanlarda akut egzersiz öncesine göre 2. Bruce testi sonrası karşılaştırıldığında, *IL2, IL1B, IL12A* gen ekspresyonlarının akut egzersiz sonrasında arttığı, düzenli egzersizden sonra uygulanan 2. Bruce testi sonrasında ise azaldığı, erkeklerde ise artış olmasına rağmen fark olmadığı bulundu.

Bayanlar iki X kromozomu taşırlar. X kromozomu, T ve B hücreleri ile ilgili genler ve çok sayıda stokin reseptörleri, Toll like reseptörleri gibi immünolojik süreç içindeki çeşitli genlerden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (139).

Libert ve ark (140) yapmış oldukları çalışmada bayanların iki X kromozomu taşımasının doğal bağışıklık sisteminin daha dengeli ve uyumlu olmasına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

Bununla birlikte akut yoğun kas egzersizlerinde adrenal medulladan epinefrin, sempatik sinir terminallerinden norepinefrin, büyüme hormonu, β endorfin, testosteron, östrojen ve kortizolü içeren kan içindeki stres hormonlarının konsantrasyonun arttığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalara göre fiziksel stresten kaynaklanan bu artışlar bağışıklık sistemi değişikliklerini uyarabildiği rapor edilmiştir (141).

Moldoveanu ve ark (142) 3 saatlik bir egzersizi üçe bölerek 20 dak bisiklet ergometresi, 20 dak koşu bandı ve tekrar bisiklet ergometresi testi yapmışlar ve egzersizden hemen sonra, 2 saat ve 24 saat sonra kan örneklerini alarak, kan da mononükleer hücre içinde *TNF- α , IL6, IL-1 β* gen ekspresyonları ve plazma seviyelerine bakmışlar. Egzersizden hemen sonra *TNF- α , IL6, IL-1 β* plazma konsantrasyonlarının çok yükseldiği, 2 saat sonra da yükselmeye devam ettiği 24 saat sonrasında da normale dönmeye başladığı fakat gen ekspresyonlarında bir değişme olmadığı rapor edilmiştir.

Aizik ve ark(143) 11 sağlıklı erkek üzerinde 30 dak interval bisiklet ergometre testi yapmışlar öncesi ve sonrası kan örneklerini almışlardır. Egzersiz miRNA profillerinde ki değişikliklere sebep olduğu ve bu değişikliklerin nötrofil fonksiyonları üzerine egzersizin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir.

Sadece yorucu fiziksel aktivite değil aynı zamanda uyku yoksunluğu, iyi beslenememek ve psikolojik değişiklikler gibi stresörler immünolojik cevapları değiştirebilmektedir.

Vücuttaki doğal savunma sistemleri reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşı serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Normalde reaktif oksijen türleri ile antioksidan aktivite arasında hassas bir denge vardır (144.145). Egzersiz metabolik süreçleri hızlandırarak serbest radikal oluşumunu artırabilmektedir. Serbest radikallerdeki artış antioksidan savunma kapasitelerini aşarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını tetikleyebilmektedir (146.147). Serbest radikal üretim hızının, doku kan akımı veya oksijen kullanımının bir fonksiyonu olarak gerçekleştiği bildirilmiştir. Şiddetli bir egzersizde iskelet kaslarının oksijen kullanımı 100-200 kat artabilmektedir (148). Mitokondriyal solunum zincirinde normalde de %1-2 oranında süperoksit radikali oluşmaktadır. Bu radikalın, ubikinon-sitokrom b basamağında, ubisemikinon oksidasyonu ile ilişkili olarak meydana geldiği gösterilmiştir (149). NADH dehidrogenaz da otooksidasyona uğrayabilen elektron taşıyıcısı olup, mitokondri radikal oluşumunun bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır (150). Egzersiz mitokondri elektron transport zincirinde indirgenmiş ekivalanları akışını hızlandırarak ve ubikinonların oksidasyonunu artırarak daha fazla süperoksit radikalının üretimine neden olmaktadır (151).

Eşleşmeyen (Uncoupling) protein 2 ve 3 (*UCP2 - UCP3*) genleri mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin azaltılmasında önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Bu görüş Reaktif oksijen türlerinin üretilmesinin düzenlenmesi mitokondriyal membran potansiyelinin gözlenmesine dayanmakta olduğunu belirtmektedir. Ayrıca orta mitokondriyal Eşleşmeyen (Uncoupling) protein mitokondriyal membran potansiyelini kritik seviyenin altına düşürerek süperoksit üretimini belirgin düzeyde düşürebildiği bildirilmiştir (152). Bunun yanında pankreatik beta hücrelerinden salgılanan insülinin ve serbest yağ asitleri metabolizmasının düzenlenmesinde de etkilidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada uygulanan egzersizden sonra *UCP3* proteinin yağ asit oksidasyonu ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde çok gerekli gibi görünmediği, fakat iskelet kaslarında oluşan aşırı oksidatif stres ürünlerinin önlenmesi *UCP2* ve *UCP3* proteinlerinin önemli fonksiyonlarından biri olacağı öne sürülmüştür. *UCP3*'ün mitokondriyal eksikliğinde daha fazla ROS üretilbileceği belirtilmiştir (152).

Bryner ve ark(153) 30 dk farelere yokuş aşağı olacak şekilde, koşu bandında koşma ve dinlenme süreleri sürekli değiştirilerek egzersiz yaptırmışlar ve iskelet kası içindeki *UCP3* mRNA ekspresyon düzeyleri araştırmışlardır. Bu çalışmada 30 dk boyunca yapılan kesintisiz egzersiz sonrasında iskelet kaslarında *UCP3* ekspresyonu artmış ve bu artışın 48 saat boyunca sürdüğü fakat 5 dk egzersiz 4 dk dinlenme periyotlarında uygulanan egzersiz sonrasında düştüğünü bildirmişlerdir.

Mitokondrial transkripsiyon faktör A (*TFAM*) geni ise mitokondrial DNA'nın transkripsiyonu ve replikasyonu için sorumlu anahtar proteini kodlar ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine sebep olan oksidatif strese karşı hücreleri koruduğu rapor edilmektedir(154.155).

Bizim çalışmamızda oksidatif stres ile ilgili belirlediğimiz genlerden *UCP2*, *UCP3* ve *Tfam* genlerinin ekspresyonları akut egzersiz öncesi ve sonrasında ve 2. Bruce testi öncesi ve sonrasında artış olmasına rağmen çalışmaya katılan kişi sayısından kaynaklandığını düşündüğümüz bu sonuçlar anlamsız bulunmuştur.

TFAM gen ekspresyonu akut egzersiz öncesine göre 8 haftalık egzersizden sonra uygulanan Bruce testi egzersiz sonrası 2 kat artış gösterdiği bulunmuştur.

Bu güne kadar bir çok çalışmada bayanlar ve erkekler arasında oksidatif stres ve antioksidan kapasite karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar arasında oksidatif stres düzeyine dair cinsiyetler arasında önemli bir farklılık rapor edilmemiştir. Tespit edilen farklılıkların ise antrenmanlı ve antrenmansız kişiler gibi örnek gruplarından, yaşlı popülasyonların ele alınmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır (156.157).

Çalışmamızda kadınların hem akut egzersiz öncesinde hem de egzersiz sonrasında düzenli yapılan egzersiz sonrası uygulanan 2. Bruce Testi sonrası *UCP2* ve *TFAM* genlerinin ifade düzeyinde farklılık tespit edilmiş. Kadınlar ile erkekler karşılaştırıldığında erkeklerde *UCP2* ve *TFAM* genlerinin ifade düzeylerinde farklılık bulunmuştur. 2. Bruce testi sonrasında kadınların kendi arasında ve erkeklerle bayanlar arasında meydana gelen bu farklılıkların egzersiz sırasında oksijene duyulan talepten, kişilerin aktivite düzeylerinden, egzersizin süresinden, egzersiz esnasında duyulan enerji ihtiyacı ile birlikte enerji tüketiminin temel ilkesi olan oksidasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Uzun süreli yoğun egzersizler, olumlu harcanan saatler, uygun genotip bazen bir şampiyon yetiştirmek için yeterli olmamaktadır. Dolayısıyla insan biyolojisi, fizyoloji, morfoloji, çevresel faktörler, beslenme, dinlenme ve genetik araştırmaların iç içe yürütülmesi gerekmektedir.

Çalışmamıza göre akut egzersiz, 8 hafta süreli yoğun egzersizler ve 2. Bruce testi sonrası seçilmiş olan genlerin özelliklerine ve cinsiyetlere göre artış ve azalma olmuştur. Fakat bu artış ve azalmanın farklı egzersizlerden mi, çalışmalara katılan gönüllü grupların fizyolojik özelliklerinden mi, beslenme ve dinlenme durumları yada günlük aktivite düzeylerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Bu ayırımın yapılması için ilave çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir. Ancak şuan ki bulgularımız özellikle yoğun egzersizler sonunda uyguladığımız Bruce testi öncesi ve sonrası gen ekspresyonlarında özellikle bazı genlerde pozitif yönde ciddi artış ve azalmaların olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar seçilen bu genlerin egzersiz ile aktif olduğunu ve çalıştığı ile ilgili bize bilgi vermekte olup egzersizin bireyler üzerinde etkinliğinin artırılmasında genetik markırlarında önemli bir rol oynadığını ortaya koyabilmesi açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou AA, et al. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *JMusculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13:133-146.
2. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Luis Garcia-Gimenez J. Physical Exercise and Epigenetic Modulation: Elucidating Intricate Mechanisms. *Sports Med* 2014;44:429-36.
3. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, et al. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol*.2012;167:1–12.
4. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006; 16:3–63.
5. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174:801–9.
6. Siegrist M. Role of physical activity in the prevention of osteoporosis. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31:259-64.
7. Meier P, Renga M, Hoppeler H and Baum O . The impact of antioxidant supplements and endurance exercise on genes of the carbohydrate and lipid metabolism in skeletal muscle of mice. *Cell Biochem Funct* 2013; 31: 51–59.

8. Bangi G, Delfabbro M., Maurş C, Corsi M, Melegati G. Haematological parameters in elite rugby players during a competitive season. Clin.Lab.Haem. 2000; 28:183-188
9. Malcovati L, Pascutto C. Cazzola M. Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. Haematologica 2003; 88: 570-581.
10. Eynon N, Meckel Y, Jorge Alves Chen Yamin A, et al. Is there an interaction between PPARD T294C and PPARGC1A gly482 Ser polymorphisms and human endurance performance? Exp physiol 2009; 11:1147-1152.
11. Capomaccio S, Vitulo N, Verini-Supplizi A, et al. RNA Sequencing of the Exercise Transcriptome in Equine Athletes. PLoS ONE 2013; 8: 83504.
12. Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA. Physiological and Psychological Fatigue in Extreme Conditions: Overtraining and Elite Athletes. PM&R 2010; 2: 442– 450.
13. De Nadal E, Ammerer G, Posas F. Controlling gene expression in response to stress. Nat Rev Genet 2011; 12: 833–845.
14. Radak Z , Hae Y. Chung D, Koltai E, et al. Exercise, oxidative stress and hormesis. Ageing Research Reviews. 2007; 9:170.
15. Heath, G.W, Macera, C.A, Nieman, D.C. Exercise and upper respiratory tract infections. Is there a relationship? Sport Med. 1992; 14,353–365.
16. Malm, C. Exercise immünology; the current state of men and women.Sport Med 2004; 34:556-566.
17. Başoğlu S, Turnagöl H. Egzersiz ve immün sistem: Karbonhidratların etkisi. Hacettepe J. of Sport Sciences 2004;15:100-123.
18. Castellani, J,W. İmmüne function in environmental extremes:an introduction. Med Sci Sport Exercise, 2002; 34:2002-2003
19. Klarlund Pedersen B, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration,and Adaptation. Physiol Rev 2000; 80: 1055–1081.
20. Klarlund Pederssen B. Exercise and cytokines. Immunology and Cell Biology 2000; 78:532–535

21. Michael G. Flynn, Brian K. McFarlin, Melody D. Phillips, Laura K. Stewart, and Kyle L. Timmerman, Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women, *J Appl Physiol* 2003; 95: 1833–1842.
22. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103:693-699.
23. Blanchereau J. and Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252, - 23. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1: 135-145.
24. Pasare C and Medzhitov R. Toll pathway-dependant blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 2003;299:1033-1036.
25. Chuang TH, and Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9. *Eur. Cytokine Netw.* 2000;11:372-378.
26. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol* 2005; 563: 945-955,
27. Rodak Z, Pucsuk J, Boros S, et al. Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super-marathon runners during a four-day race period. *Life Sci* 2000; 66:1763-1767.
28. Rodak Z, Kaneko T, Tahara S, et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med*, 1999; 27:69-74.
29. Gandhi G and Gunjan. Exercise-Induced Genetic Damage: A Review. *Int J Hum Genet*, 2009; 9: 69-96 –
30. Heinz Wagner K, Reichhold S, and Neubauer O. Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA Damage. *Annals of the new york academy of Sciences*. 2011; 1229: 115–123.
31. Packer L, Cadenas E & Davies KJA. Free radicals and exercise: an introduction. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44:123–125.

32. Barbieri E, Sestili P, Vallorani L, et al. Mitohormesis in muscle cells: a morphological, molecular, and proteomic approach. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2013; 3: 254-266.
33. Radak Z, Hae Y, Chung, Koltai E, W. Taylor A, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res. Rev.* 2007; 9:170.
34. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:126-31.
35. Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, et al. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2007;32 : 942-946.
36. Norrbom J, Wallman SE, Gustafsson T, et al. Training response of mitochondrial transcription factors in human skeletal muscle. *Acta Physiol* 2010;198:71–79.
37. Eynon N, Morán M, Birk R, et al. The champions' mitochondria: is it genetically determined? A review on mitochondrial DNA and elite athletic performance. *Physiol Genomics* 2011; 43: 789–798.
38. Pearson H. "Genetics: what is a gene?". *Nature* 2006; 441: 398-401.
39. Baralle F. E, Shoulders C.C, and Proudfoot N.J. "The primary structure of the human epsilon-globin gene." *CELL* 1980; 21, 621-626.
40. Pennisi E. "DNA Study Forces Rethink of What It Means to Be a Gene". *Science* 2007; 316 : 1556-1557.
41. Gerstein MB, Bruce C, Rozowsky JS, et all. "What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition". *Genome Research* 2007; 17: 669-681.
42. Moore JA. "Thomas Hunt Morgan—The Geneticist". *American Zoologist* 1983; 23: 855–865.
43. Chen I, Dubnau D. "DNA uptake during bacterial transformation". *Nat. Rev. Microbiol* 2004; 2: 241–9.

44. Kunkel TA. "DNA Replication Fidelity". *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 16895–16898.
45. Mayeux R. "Mapping the new frontier: complex genetic disorders". *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 1404–1407.
46. Tamarin H. Robert. *Principles of Genetics*. McGraw-Hill Companies; 7th edition. 2004; 281- 350.
47. Griffiths et al. Chapter 8 (The Structure and Replication of DNA): Mechanism of DNA Replication. 2000
48. Gregory SG et al. "The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1". *Nature* 2006; 441: 315–321.
49. Lee JC, Gutell RR. "Diversity of base-pair conformations and their occurrence in rRNA structure and RNA structural motifs". *J. Mol. Biol* 2004; 344 : 1225–49.
50. Hermann T, Patel DJ. "RNA bulges as architectural and recognition motifs". *Structure* 2000; 8: 47–54.
51. Wagner EG, Altuvia S, Romby P. "Antisense RNAs in bacteria and their genetic elements". *Adv Genet* 2002; 46: 361–98.
52. Girard A, Sachidanandam R, Hannon GJ, Carmell MA. "A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins". *Nature* 2002; 442: 199–202.
53. Holley RW et al. "Structure of a ribonucleic acid". *Science* 1965; 147: 1462–65.
54. Horwich MD, Li C, Matranga C, Vagin V, Farley G, Wang P, Zamore PD. "The *Drosophila* RNA methyltransferase, DmHen1, modifies germline piRNAs and single-stranded siRNAs in RISC". *Current Biology* 2007; 17: 1265–72.
55. Doran G. *Journal of RNAi and Gene Silencing*, 2007; 3: 217–19.
56. Klug WS. Cummings MR. *Concepts of GENETICS* (6th)/Çev.Ed.Prof.Dr.Cihan Öner, Palme Yayıncılık, 2003; 305-306.
57. Klug WS. Cummings MR. *Concepts of GENETICS* (6th)/Çev.Ed.Prof.Dr.Cihan Öner, Palme Yayıncılık, 2003; 403

58. Brooker Rabert. Genetics: Analysis and Principles. McGraw-Hill Science/Engineering/Math; 3 edition, 2008; 300-380.
59. Knippers R . Molekulare Genetik, Thieme, 1997; ISBN 3-13-477007-5.
60. Seyffert W. Genetik, 2. Auflage, Spektrum, 2003; ISBN 3827410223.
61. Stanton LW. Methods to profile gene expression. Trends Cardiovascular Medicine 2001; 11: 49-54.
62. Klein, D. Quantification using real-time PCR technology: Applications and limitations. Trends Mol. Med. 2002; 8: 257–260.
63. Kubista.,. M. Emerging real-time PCR applications. Drug Discovery Word summer 2008; 57-66.
64. Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and potential use in clinical diagnosis. ,Clin. Science 2005; 109:365-379.
65. Van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, Szczepanski T,et all. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: Principles, approaches and laboratory aspects. Leukemia, 2003; 17: 1013-1034.
66. Günel T, Aydın K. “Real-Time PCR” ve Uygulama Alanları. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi 2009; 2: 43-45.
67. Maciejewskaa A, Sawczuka M, Cieszczyk P. Variation in the PRAR gene in Polish rowers. Journal of Science and Medicine in Sport 2011;14:58-64.
68. Sawczuk M , Maciejewska A , Ci, Eszczykb P, Eider J. The rol of genetic research in sport.Sci sport 2011; 01-012.
69. Mannsmann U, Herzing M. The use of SNP profiles as clinical markers. IMBI,University of Heidelberg. [http:// www. biometrie.uni-heidelberg.de/ mitarb eiter/MansmannUlrich](http://www.biometrie.uni-heidelberg.de/mitarb eiter/MansmannUlrich)
70. Tsianos GI, Evangelou E, Boot A, Zillikens MC, et al. Associations of polymorphisms of eight mucle or metabolism-related genes with performance in mount Olympus marathon runners. J. Appl Physiol 2010; 108:567-5741.

71. Ahmetov II, Hakimullina AM, Popov DV, Lyubaeva EV, et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes. *Eur J Appl Physiol.* 2009; 107:95–103.
72. Ruiz JR, Buxens A, Artieda M, Arteta D, Santiago C, et al. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2010; 13:549-553.
73. Taheri S. Behçet Hastalarında Interlökin-1 α , Interlökin-1 β Interlökin-2, Interlökin-8 ve Tümör Aktif ve İnaktif Fazdaki Ekspresyonlarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. 2009; Kayseri.
74. Greenbaum D, Jansen R, Gerstein M. Analysis of mRNA expression and protein abundance data: an approach for the comparison of the enrichment of features in the cellular population of proteins and transcripts. *Bioinformatics.* 2002; 10:585-596.
75. Wang L, Psilander N, Tonkonogi M, Ding S, et al. similar Expression of Oxidative Genes after Interval and Continuous Exercise. *Med Sci Sport Exerc.* 2009; 41 : 2136-2144.
76. Adhihetty PJ, Irrcher I, Joseph AM, Ljubicic V, Hood DA. Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. *Exp. Physiol.* 2003; 88: 99–107.
77. Maeda S, Murakami H, Kuno S, et al. Individual variations in exercise training-induced physiological effects and genetic factors. *Int. J. Sport Health Sci.* 2006; 4: 339–347.
78. Ahmetov II., Rogozkin V.A. Genes, athlete status and training – An overview. *Med. Sport Sci.* 2009; 54: 43–71.
79. Ahmetov II, Rogozkin V.A. Genes, athlete status and training – An overview. *Med. Sport Sci.* 2009; 54: 43–71.
80. Leońska-Duniec A. Genetic Research in Modern Sport. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine.* 2013; 3, 19–26.

81. Ahmetov II., Fedotovskaya O.N. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell. Mol. Exerc. Physiol.* 2012;1: 1–25.
82. Ahmetov II, Astranenkova IV, Rogozkin VA .Association of PPARD gene polymorphism with human physical performance. *Mol Biol (Mosk).*2007;41:852–857.
83. Calvo JA, Daniels TG, Wang X et al. Muscle-specific expression of PPAR γ coactivator-1 α improves exercise performance and increases peak oxygen uptake. *J Appl Physiol.*2008; 104:1304–1312.
84. Wolfarth B, Rankinen T, Muhlbauer S et al. Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance. *Metabolism.* 2007;56:1649–1651.
85. Beunen G, Thomis M.Genetic determinants of sports participation and daily physical activity. *Int J Obes Relat Metab Disord.*1999; 23:55–63.
86. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joanisse DR et al. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics.* 2003; 14, 161–166.
87. Lippi G, Solero GP, Guidi G. Athletes genotyping: ethical and legal issues. *Int J Sports Med.*2004;159:160–151.
88. Keller P, Vollaard N, Babraj J, Ball D,et al.Using systems biology to define the essential biological networks responsible for adaptation to endurance exercise training. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35:1306–1309.
89. Sevim Y. Antrenman Bilgisi. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2002.
90. Tamer K. Sporda fiziksel-fizyolojik performansın ölçülmesi ve değerlendirilmesi. 2. baskı. Ankara: Bağırhan Yayınevi; 2000.
91. Bruce RA, Frank W. Lovejoy, JR., Pearson R, et al. "Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise". *J. Clin. Invest* 1949; 28: 1423–1430.

92. Noonan V, Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther* 2000; 80: 782–807
93. Pollock ML, Foster C, Schmidt D, et al. Comparative analysis of physiologic responses to three different maximal graded exercise test protocols in healthy women. *American Heart Journal*.1982; 103:363-373.
94. Bruce AR, Pearson R, W. Lovejoy F, et al. "Variability of respiratory and circulatory performance during standardized exercise". *J Clin Invest* 1949; 28: 1431–1438.
95. Robergs R and Landwehr R. "The Surprising History of the 'HRmax=220-age' Equation". *Journal of Exercise Physiology* 1949; 5: 1–10.
96. Karvonen J, Vuorimaa T. "Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application". *Sports Medicine* 1988; 5: 303–11.
97. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. "The effects of training on heart rate; a longitudinal study". *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957; 35: 307–15.
98. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, et al. "Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project". *Circulation* 2010; 122: 130.
99. Simith J.N. *Sports Medicine: Health care for young athletes*. 1993;32-74.
100. Ginzinger G, Gene quantification using real-time quantitative PCR: An emerging technology hits the mainstream, *Experimental Hematology* 2002; 30:503–512
101. Kenneth J. Livak and Thomas D. Schmittgen, Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real- Time Quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} Method, *METHODS* 2001;25: 402-408
(<http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php>) Erşim tarihi 27.03.2014
102. Ahmetov II, Fedotovskaya ON, Sports genomics: Current state of knowledge and future directions, *Cellular and Molecular Exercise Physiology*, Aug 2012; 1:1.

103. Lippi G, Giuseppe Longo U, and Maffulli N, Genetics and sports, British Medical Bulletin 2010; 93: 27–47.
104. Gronek P, Holdys J, Kryściak J, Daniel Stanisławski D, CKM Gene G (NcoI) Allele Has a Positive Effect on Maximal Oxygen Uptake in Caucasian Women Practicing Sports Requiring Aerobic and Anaerobic Exercise Metabolism Journal of Human Kinetics 2013;39:137-145.
105. Sawczuk M, Maciejewska-Karłowska A, Ciężczyk P. A single nucleotide polymorphism rs553668 in ADRA2A gene and Polish elite endurance athlete status. Trends Sport Sci, 2013; 1: 30-35.
106. Ginevičienė V, Jakaitienė A, Pranculis A, et al. AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. BMC Genetics 2014;15: 1471-2156
107. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. MedSci Sports Exerc, 2009; 41 : 35-73.
108. Leońska-Duniec A. Genetic Research in Modern Sport, Central European Journal of Sport Sciences and Medicine 2013; 3:19–26
109. Gineviciene V, Jakaitiene A, Tubelis L, Kucinskas V. Variation in the ACE, PPARGC1A and PPARA genes in Lithuanian football players, European Journal of Sport Science, 2014;14:289-295.
110. Liang H, Ward WF. Staying Current PGC-1: a key regulator of energy metabolism, Adv Physiol Educ 2006; 30: 145–151.
111. Nakamura MT, Yudell BE, Loo JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. Progress in Lipid Research 2014; 53:124–144.
112. Fedotovskaya ON, Danilova AA and Akhmetov II. Effect of AMPD1 Gene Polymorphism on Muscle Activity in Humans, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2013;15:4.
113. Cieszczyk P, Ostanek M, Leon Ska-Duniec A, et al. Distribution of the AMPD1 C34T polymorphism in Polish power-oriented athlete, Journal of Sports Sciences, January 2012;30:31–35.

114. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Fagard R, et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. *BMC Genet* 2011;12:84.
115. Cieszczyk P, Eider J, Ostanek M, et al. Is the C34T polymorphism of the AMPD1 gene associated with athlete performance in rowing? *Int J Sports Med* 2011;32:987–991.
116. Horton TJ, Pagliassott MJ, Hobbs K and Hill JO. Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. *J Appl Physiol* 1998;85:1823-1832.
117. Holst D, Luquet S, Nogueira V, Kristiansen K, Leverve X, Grimaldi PA. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor δ in fatty acid catabolism in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1633:43–50.
118. Eynon, N, Meckel, Y, Sagiv, M, Yamin, C, Amir, R, Sagiv M, et al. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2010; 20, 145-150.
119. Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2002; 283:66–72.
120. Bailey SP, Zacher C, and Mittleman K. Effect of menstrual cycle phase on carbohydrate supplementation during prolonged exercise to fatigue. *J Appl Physiol.*2000; 88: 690–697.
121. Coyle EF, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ, Saris WH. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *American Journal of Physiology*. 1997; 273: 268-275.
122. Horowitz JF and Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:558–63.

123. Hargreaves M, Hawley JA, Jeukendrup A. Pre-exercise carbohydrate and fat ingestion: effects on metabolism and performance. *Journal of Sports Sciences*.2004; 22, 31–38.
124. Moore GE, Shuldiner AR, Zmuda MJ, et al. Obesity Gene Variant and Elite Endurance Performance, *Metabolism*, 2001;50:1391-1392.
125. Bea JW, Lohman TG, Cussler EC, et al. Lifestyle Modifies the Relationship Between Body Composition and Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms, ADRB2, ADRB3 and ADRA2B: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial of Physical Activity Among Postmenopausal Women. *Behav Genet*.2010; 40:649–659.
126. Macho-Azcarate T, Marti A, Gonzalez A, Martinez JA, Ibanez J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*.2002; 26:1434-1441.
127. Macho-Azcarate T, Marti A, Calabuig J, Martinez JA. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a beta2 adrenoceptor gene polymorphism. *J Nutr Biochem*.2003; 14:275-279.
128. Brun JF, Romain AJ, Mercier J. Maximal lipid oxidation during exercise (Lipoxmax) From physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. *Science & Sports*.2011; 26, 57-71.
129. Kang J, Hoffman JR, Ratamess NA, et al. Effect of exercise intensity on fat utilization in males and females. *Res Sports Med*.2007; 15: 175-88.
130. Henderson GC, Fattor JA, Horning MA, et al. Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. *J Physiol*.2007; 584: 963-81.
131. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 160-7.
132. Aucouturier J, Baker JS, Duche P, Fat and Carbohydrate Metabolism during Submaximal Exercise in Children, *Sports Med*, 2008; 38: 213-238.

133. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Immune function and exercise, *Exercise Immunology Review*, 2011;17:6 - 63.
134. Janeway CA JR, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
135. Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, et al. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women, *J Appl Physiol* 2003;95:1833-1842.
136. Oliveira-Child M, Leggate M, Gleeson M. Effects of Two Weeks of High-intensity Interval Training (HIIT) on Monocyte TLR2 and TLR4 Expression in High BMI Sedentary Men, *International Journal of Exercise Science* 2013; 6 : 81-90.
137. Melin P. Effect of 7 days aerobic exercise on insulin sensitivity, oxidative stress, TLR2/TLR4 cell surface expression and cytokine secretion in sedentary obese adults, AMY J., PH.D., August, 2011.
138. Nieman DC. Exercise effects on systemic immunity. *Immunology and Cell Biology*.2000; 78:496–501.
139. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8:737–744.
140. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions:when a chromosome makes the difference. *Nat. Rev. Immunol.*2010; 10:594–604.
141. Klarlund Pedersen B and Hoffman Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration,and Adaptation. *Physiol Rev.*2000; 80: 1055–1081.
142. Moldoveanu AI, Shephard RJ and Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1b, IL-6, and TNF-a in blood mononuclear cells. *J Appl Physio.*2000; 89:1499-1504.
143. Radom-Aizik S, Zaldivar F, Stacy Oliver S, Galassetti P, et al. Evidence for microRNA involvement in exercise-associated neutrophil gene expression changes. *J Appl Physiol.*2010; 109: 252–261.

144. McCord JM ; "Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance". Clin Biochem.1993; 26: 351-357.
145. Briviba K, Watzl B, Nickel K, Kulling S, et al. A half-marathon and a marathon run induce oxidative DNA damage, reduce antioxidant capacity to protect DNA against damage and modify immune function in hobby runners. Redox Rep.2005; 10: 325-31.
146. Hamurcu Z, Sarıtaş N, Başkol G, Akpınar N. Effect of wrestling exercise on oxidative DNA damage, nitric oxide level and paraoxonase activity in adolescent boys. Pediatr Exerc Sci 2010; 22: 60-68.
147. Hamurcu Z, Sarıtaş N, Demirtaş H. Yoğun Sportif Egzersiz ile İndüklenen Nükleer Protein İçeriğinin Akım Sitometrisi ile Ölçümü. Erciyes Tıp Dergisi 2010;32:155-160.
148. Nakatani K, Komatsu M, Kato T, et al. Habitual exercise induced resistance to oxidative stres. Free Radical Res 2005; 39:905911.
149. Parise G, Brose AN, Tarnopolsky MA. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. Exp Gerontol 2005; 40: 173-80.
150. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, et al. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 2065-72.
151. Benzi G; "Aerobic performance and oxgen free-radicals". The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 1993;33: 205- 222.
152. Vidal-Puig AJ, Grujic D, Zhang CY, Hagen T,et al. Energy Metabolism in Uncoupling Protein 3 Gene Knockout Mice. The Journal of Biological Chemistry.2000; 275:16258–16266.
153. Bryner RW, Donley DA, Cutlip RG, et al. Effects of Downhill Treadmill Running on Uncoupling Protein 3 mRNA Expression. Int J Sports Med 2004; 25: 433-437.

154. Ahmetova II, Popova DV, Missinaa SS, et al. Association of Mitochondrial Transcription Factor (TFAM) Gene Polymorphism with Physical Performance in Athletes. *Human Physiology*, 2010; 36:229–233.
155. Bengtsson J, Gustafsson T, Widegren U, et al. Mitochondrial Transcription Factor A and Respiratory Complex IV Increase in Response to Exercise Training in Humans, *Pflugers Arch.*, 2001, 443:61.
156. Borrs C, Sastre J, Garcfa-Sala D, et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med.* 2003;34:546-552.
157. Bloomer RJ Fisher-Wellman KH. Blood Oxidative Stress Biomarkers: Influence of Sex, Training Status, and Dietary Intake. *Gend Med.* 2008;218-228.

EKLER

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun egzersizlerin drayanıklılık, oksidatif stres, immün sistem ve enerji metabolizmasındaki genlerin ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Kenan Aycan		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anatomi		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Kenan Aycan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı/Kayseri		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMA FAZİ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer İse Belirtiliniz	☒	Doktora Tezi	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	☒	ÇOKMERKEZ	☐
	ULUSAL	☒	ULUSLARARASI	☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	DİLİ		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
SONUÇ RAPORU	☐	

ASLİ GİRİDİR

Dr. Kenan AYCAN
Fakülte Şefi

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

ASLİ KURDUR

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bahri YANCAR

Fakülte Başkanı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2012/88	Karar Tarihi : 03.01.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul Üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yücel ARITAŞ	Genel Cerrahi	Emekli Öğrt. Üye	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☐ H ☒ X	
Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nazan DOLU	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rekonst.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Ecz. Dileşad KÜÇÜKKEMAH	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	Sivil-Tiyatro Sanatçısı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ H ☐	

KATILIMCI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Katılımcının _____

Adı, Soyadı, Adresi _____ :

Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu çalışmanın amacı, dayanıklılık antrenmanlarının sporcularda genlerin ifade düzeylerinde değişim olup olmadığının araştırılmasıdır. Dayanıklılık antrenmanları sporcuların performanslarını uzun süre devam ettirebilmeleri ve yorgunluğa karşı koyabilme özelliklerini geliştirmek için sıkça kullanılmaktadır. Dayanıklılık antrenmanlarının metabolizmaya etkileri bilinmesine rağmen genlerin ifade düzeylerine nasıl bir etkisinin olduğu bilinmemektedir. Çalışmamız ile bu soruya yanıt verilmeye çalışılacak ve dayanıklılık antrenmanlarının sporcular üzerindeki etkilerinin belirlenmesine çalışılacaktır.

Çalışmamızda sadece 10 ml kan örneği alınacağı için ve ayrıca bir ilaç uygulaması ya da tıbbi müdahale yapılmayacağı için, kişiye herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Sadece çalışma öncesinde egzersiz yaptırılmasına ve kan alınmasına izin verdiğinizize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben, bu tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Önceki ve řu andaki tüm hastalıklarımı bildirdiğimi teyit ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadık. Bu konuda ilgili bilgileri aldıktan sonra yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:
Tanık

Katılımcı

Kuruluş Görevlisi

Bilgilendirmeyi yapan

Adı, Soyadı

Prof.Dr.Kenan Aycan

Tel: (0352) 438 02 14

İmza:

Adı, Soyadı

İmza:

Adı, Soyadı

İmza:

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin onamı alınacaktır.

ÖZGEÇMİŞ

Okutman NEŞE AKPINAR
KOCAKULAK

TC Kimlik No / Pasaport No:	15884482910
Doğum Yılı:	1978
Yazışma Adresi :	ERCIYES ÜNİ.BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR YÜKSEKOKULU Melikgazi/Kayseri 38039 Kayseri/Türkiye
Telefon :	3524374901-43044 GSM: 506 8066020
Faks :	3524379379
e-posta :	nakpinar@erciyes.edu.tr n.akpinar@yahoo.com.tr
Yabancı Dil	İngilizce (58 puan)
Yüksek Lisans Tez Başlığı	Yüksek İrtifada Yapılan Egzersizin Mikronukleus Sıklığı Üzerine Etkisinin Araştırılması
Doktora Tez Başlığı	Yoğun Egzersizlerin Dayanıklılık, Oksidatif Stres, İmmün Sistem ve Enerji Metabolizmasındaki Genlerin Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Erciyes Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Beden Eğitimi ve Spor ABD	Yüksek Lisans	2009
Türkiye	Erciyes Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Beden Eğitimi ve Spor ABD	Doktora	2009-

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Erciyes Üniversitesi	Türkiye	Kayseri	Beden Eğitimi Öğretmenliği	Okutman	2005-
University of Pittsburgh Medical Center	USA	Pittsburgh	University of Pittsburgh Medical Center	Gözlemci	2007-2007
Semmelweis university	Hungary	Budapest	Faculty of Physical Education and Sport Sciences	Araştırmacı	2014-2014

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Eğitim, Sağlık Bilimleri, Voleybol, Tenis

ÇALIŞMA ALANLARI

Egzersiz, Moleküler genetik, DNA hasarı, Oksidatif stres

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
Yüksek İrtifada Yapılan Egzersizin Mikronukleus Sıklığı Üzerine Etkisinin Araştırılması	Erciyes Üniversitesi	5000	01.09.2007-01.09.2009	Araştırmacı/Uzman	Kurumsal (BAP v.b.)
Yoğun Aerobik Egzersizin Eritrosit Morfolojisi Üzerine Etkileri	Erciyes Üniversitesi	5000	01.10.2009-08.08.2011	Araştırmacı/Uzman	Kurumsal (BAP v.b.)
Yoğun Egzersizlerin Dayanıklılık, Oksidatif Stres, İmmün Sistem ve Enerji Metabolizmasındaki Genlerin Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması	Erciyes Üniversitesi	15000	25.07.2012-20.08.2014	Araştırmacı/Uzman	Kurumsal (BAP v.b.)

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	4

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Zuhal HAMURCU, Nazmi SARİTAS, Gül den BASKOL, Neşe AKPİNAR' EFFECT OF WRESTLING EXERCİSE ON OXİDATIVE DNA DAMAGE, NİTRİC OXİDE LEVEL AND PARAOXONASE ACTİVİTY İN ADOLESCENT BOYS' PEDİATRİC EXERCİSE SCİENCE, 2010, 22, 60-68

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

1.Akpınar N,Polat Y,Hamurcu Z,Pepe O,Çoksevim B.,Kayakçı ve voleybolcu çocukların fiziksel ve fizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması.9.Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi.Muğla 2006
2.Hamurcu Z ,Akpınar N ,Polat Y, Akdoğan H, Çoksevim B..Büyüme Çağındaki Kızların Fiziksel ve Fizyolojik Özelliklerine Voleybolun Etkisi. 9.Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi.Muğla 2006
3.Çoksevim B,Sarıtaş N,Akdoğan H,Akpınar N.,Farklı kurumlarda görev yapan uçucu personelin kaygı düzeylerinin karşılaştırılması.12-14 Mayıs. VI.Havacılık Sempozyumu.Nevşehir.2006
4.Çoksevim B,Akpınar N,Hamurcu Z,Sarıtaş N.,Sosyal hizmetlere bağlı yuvalarda yaşayan çocuklarımızın yaşamsal profillerine bir bakış.09-11 Kasım.Uluslararası Akdeniz Spor Bilimleri Kongresi.Antalya/Türkiye.2007
5.Sarıtaş N, Hamurcu Z, Akpınar N, Çoksevim B..Voleybol ve Basketbolcuların Bazı Fiziksel, Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması. 09-11 Kasım.Uluslararası Akdeniz Spor Bilimleri Kongresi.Antalya/Türkiye.2007
6.Hamurcu Z,Sarıtaş N,Erdem O,Uyanık F,Akpınar N,Çoksevim B.,Bayan basketbol oyuncularında akut egzersizin oksidan/antioksidan parametrelere etkisi.23-25 Ekim.10.Uluslararası Spor Bilimleri Kogresi.Bolu/Türkiye.2008

7.Sarıtaş N,Hamurcu Z,Uyanık F,Akpınar N,Çoksevim B,Erdem O,Akdoğan H.,Sedanter erkeklerde akut egzersizin oksidan/antioksidan ve bazı mineral parametrelerine etkisi.23-25 Ekim.10.Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi.Bolu/Türkiye.2008
8.Akpınar N, Çimenli Ö, Çoksevim B, Hamurcu Z..Evaluation of Physiologic Parameters of Sportmen in Hypoxic Environments.. 23-25 Ekim.10.Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi.Bolu/Türkiye.2008
9.Hamurcu Z,Akpınar N,Caniklioğlu A,Narin F,Koçar D., Adölesan erkeklerde,güreş egzersizinin oksidatif DNA hasarı, nitrik oksit(NO) düzeyi ve paraoksonaz-1(PON-1) aktivitesi üzerine etkisi.23-26 Nisan.IX.Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi.2009
10.Başkol G,Hamurcu Z,Akpınar N,Caniklioğlu A,Bilgici B,Koçer D.,Akut güreş egzersizin MDA,TNF-alfa ve tiol düzeylerine etkisi.23-26 Nisan.IX.Ulusal klinik biyokimya kongresi.2009.
11.Akpınar N, Hamurcu Z,Dönmez Altuntaş H, Çoksevim B, Koca F.Effects of Exercise at High Altitude on Micronucleus Frequency..Internation Scientific Conference,21-23 May 2010,Costanta
12. Karahan m, Çoksevim B, Akpınar N, Günay E. The Effect of L-Carnitine Supplementation on 1500 m Running performance.Internation Scientific Conference,21-23 May 2010,Costanta