

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMATÖR FUTBOLCULARDA BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN
BEYİN HASARI BELİRTEÇLERİ, NÖROTROFİK FAKTÖRLER
VE MİYOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

Erkam İPEKTEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI

KONYA – 2018

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMATÖR FUTBOLCULARDA BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN
BEYİN HASARI BELİRTEÇLERİ, NÖROTROFİK FAKTÖRLER
VE MİYOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

Erkam İPEKTEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI**

Danışman

Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18202013 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2018

i. ONAY SAYFASI

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Erkam İpekten tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

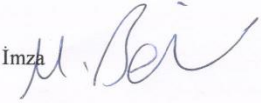
Jüri Başkanı: Prof. Dr. Nilsel OKUDAN
Selçuk Üniversitesi

İmza



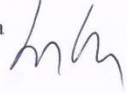
Danışman: Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI
Selçuk Üniversitesi

İmza



Üye: Doç. Dr. Leyla AYDIN
Necmettin Erbakan
Üniversitesi

İmza



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN
Enstitü Müdürü

ii. ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında amatör futbolcularda bilişsel fonksiyonların beyin hasarı belirteçleri nörotrofik faktörler ve miyokinlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamda bilgi, tecrübe ve özverisiyle bana destek olup her an yeni yollar açarak bilgiye ulaşmamı sağlayan danışman hocam Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans eğitimim sürecince bilgileriyle ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a teşekkür ederim. Eğitim sürecimim de her zaman yanımda olan başta dayım Esat Fatih ZEYBEK olmak üzere tüm aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18202013 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	II
ÖNSÖZ... ..	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
ÇİZELGELER.....	VIII
ÖZET.....	IV
SUMMARY	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1.Genel Anlamda Futbol.....	1
1.2.Beyin Hasarı ve Futbol.....	2
1.3.Nöron Spesifik Enolaz.....	4
1.3.1. Nöroinflamasyon sırasında prognostik belirteç olarak NSE.....	5
1.3.2. Nörodejenerasyon ve Nöroproteksiyonda NSE.....	5
1.4.Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	6
1.4.1. BDNF Sinyal Yolları ve Reseptörleri.....	7
1.4.2. BDNF ve Egzersiz.....	8
1.5.İrisin.....	9
1.5.1. İrisinin Yapısı.....	9
1.5.2. Egzersize İrisin Yanıtları.....	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
2.1. Çalışma Tasarımı ve Araştırma Grubunun Özellikleri.....	14
2.2.Araştırma Verilerinin Toplanması İçin Uygulanan Ölçümler ve Testler....	14
2.2.1. Boy, Vücut Ağırlığı ve Vücut Yağ Yüzdesinin Ölçümü.....	14
2.2.2. 20 Metre Mekik Testi.....	15
2.2.3. Wingate Anaerobik Güç Testi.....	15
2.2.4. ISAACS Konuşma Akıcılığı Değerlendirme Testi.....	15
2.2.5. Mini Mental Durum Testi.....	16

2.3.Kan Örneklerinin Alınması.....	16
2.3.1. NSE Seviyelerinin Ölçümü.....	16
2.3.2. BDNF Seviyelerinin Ölçümü.....	17
2.3.3. İrisin Seviyelerin Ölçümü.....	17
2.4.İstatistiksel Analizler.....	18
3. BULGULAR.....	19
4. TARTIŞMA.....	21
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	23
6. KAYNAKLAR.....	24
7. EKLER.....	35
8. ÖZGEÇMİŞ.....	36

SİMGE VE KISALTMALAR

AD	: Alzheimer hastalığı
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
AMPK	: Adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CT	: Bilgisayarlı tomografik tarama
CTE	: Kronik travmatik ensefalopati
DTG	: Difüzyon tensör görüntülemesi
FNDC5	: Fibronektin tip III bağlantı bölgesi içeren protein 5
HD	: Huntington hastalığı
HR _{max}	: Maksimum kalp atım sayısı
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAPK	: Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz
MMDT	: Mini Mental Durum Testi
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NGF	: Sinir büyüme faktörü

NSE	: Nöron spesifik enolaz
NT-4	: Nörotrofin-4
OG	: Ortalama güç
p75NTR	: p75 nörotrofin reseptörü
PD	: Parkinson hastalığı
PG	: Pik güç
PGC-1 α	: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivator-1 alfa
PI3K	: Fosfatidilinozitol 3 kinaz
RM	: Maksimum tekrar
SCI	: Akut omurilik yaralanması
TBI	: Travmatik beyin hasarı
UCP1	: Eşlenmemiş protein 1
VO _{2maks}	: Maksimal Oksijen Tüketimi
WAT	: Beyaz yağ dokusu
YI	: Yorgunluk indeksi

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Çalışma Dizaynı.....	16
Çizelge 3.1. Grupların demografik özellikleri.....	21
Çizelge 3.2. Grupların aerobik ve anaerobik güç sonuçları.....	21
Çizelge 3.3. Grupların bilişsel fonksiyon test sonuçları.....	22
Çizelge 3.4. Grupların biyokimyasal değerleri.....	22

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Amatör Futbolcularda Bilişsel Fonksiyonların Beyin Hasarı Belirteçleri, Nörotrofik Faktörler ve Miyokinlerle İlişkisi

Erkam İpekten

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2018

Bu çalışmanın amacı, amatör futbolcularda topa yapılan kafa vuruşunun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini ve bunun da beyin hasarı belirteçleri, nörotrofik faktörler ve miyokinlerle ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya 20-25 yaşları arasında en az iki yıldır düzenli antrenman yapan 15 adet amatör futbolcu ve 15 adet sedanter katıldı. Sporcuların son antrenmanından 24 saat sonra tüm katılımcılara 20 metre mekik testi uygulandı ve VO_{2max} 'ları hesaplandı. 20 metre mekik testinden 24 saat sonra ikinci gelişlerinde tüm katılımcılara Wingate testi uygulandı ve anaerobik güçleri belirlendi. Wingate testinden 24 saat sonra üçüncü gelişlerinde tüm katılımcılara Mini Mental Durum Testi (MMDT) ve Isaach Konuşma Akıcılığı Testi (IST) uygulandı ve ardından venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde Nöron spesifik enolaz (NSE), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve İrisin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Gruplar arasında IST ve MMDT puanları bakımından fark yoktu ($P>0,05$). Serum NSE ve BDNF seviyeleri futbolcularda sedanterlere göre yüksekti ($P<0,05$). Plazma irisin ve plazma BDNF seviyeleri gruplar arasında farklı değildi ($P>0,05$).

Sonuç olarak, sporcularda tekrarlayan topa kafa ile vurma beyin hasarına neden olabilir ancak bu hasar bilişsel fonksiyonları etkileyecek düzeyde değildir.

Anahtar kelimeler: BDNF; Bilişsel fonksiyon; Futbol; NSE; İrisin,

ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Cognitive functions of the amatuer football players and its relation with indicators of brain damage, neurotrophic factors and myokines.

Erkam İpekten

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2018

The purpose of this study was to assess the effect of repeatedly heading a soccer ball on cognitive functions and its relation with brain damage markers, neurotrophic factors and myokines in amatuer football players.

Fifteen amatuer footballers, aged between 20-25, performans regular exercise training for at least two years and 15 sedantaries participated in this study. A shuttle run test was practiced to all participants 24 hours after their last training session and their VO_{2max} values were calculated. 24 hours after the shuttle run test, Wingate Test was applied to all participants and their anaerobik power was determined. 24 hours after the Wingate Test, Mini Mental State Examination (MMST) and the Isaacs Set of Verbal Fluency Test (IST) were applied to all participants and subsequently their venous blood samples were taken. The levels of the Neuron Specific Enolase (NSE), Brain Derived Neurophobic Factor (BDNF) and Irisin were measured with ELISA metod.

There was no differences between the groups in terms of IST and MMDT scores ($P>0,05$). Serum NSE and BDNF levels were higher in football players than in the sedantaries ($P<0,05$). Plasma irisin and BDNF levels were not different between the groups ($P>0,05$).

As a result, repeatedly heading a soccer ball can cause brain damage but this damage is not such a level that will influence cognitive functions.

Keywords: BDNF, Cognitive function, Football, Irisin, NSE.

1. GİRİŞ

1.1. Genel Anlamda Futbol

Futbol dünyada 265 milyondan fazla profesyonel ve amatör sporcunun dahil olduğu en popüler spor türüdür (Kunz 2007). Futbol performansı; teknik, biyomekanik, taktik, zihinsel ve fizyolojik etkenler gibi sayısız faktöre bağlıdır. Futbolun dünya çapında bu kadar popüler olmasının nedenlerinden biri de oyuncuların bu performans alanlarından herhangi birinde olağanüstü bir kapasiteye sahip olmalarına gerek olmamasıdır. Ancak tüm etkenlerde makul bir performans seviyelerine sahip olmaları gerekmektedir. Elit seviyedeki oyuncuların antropometrik profillerini etkileyen daha sistematik antrenman yöntemleri vardır (Stølen ve ark 2005).

Elit seviyedeki futbolcuların müsabaka içinde kat ettiği mesafeler kaleciler için 4 km, diğer oyuncuları için ise 10–12 km civarındadır. Profesyonel oyuncuların profesyonel olmayanlara göre daha uzun mesafeler koştukları bilinmektedir. Ayrıca mevkisel olarak orta saha oyuncuları müsabaka sırasında en uzun mesafeleri koşarlar (Stølen ve ark 2005, Mohr ve ark 2003). Erkek futbolcularda maksimal oksijen tüketimi (VO_{2maks}) değerleri; kalecilerde 50-55 mL/kg/dk arasında iken diğer mevkilerdeki futbolcuların 50-75 mL/kg/dk arasında değişmektedir. Elit seviyedeki futbol kulüplerinde oynayan sporcuların aerobik kapasitelerinin son on yıl içerisinde yükseldiği görülmektedir (Wisløff ve ark 1998, Casajus 2001). 1980'deki veriler ile kıyaslandığında ise bu artış çok daha belirginleşmiştir (Ekblom 1986, Holman ve ark 1981, Faina ve ark 1988). Topun dengesini ve kontrolünü sağlamak için atlama, vurma, boşa çıkma, dönme, sprint, hız değiştirme ve kuvvetli kasılmaların sürdürülmesi dahil olmak üzere çok sayıda patlayıcı faaliyet yapılması gereklidir (Stølen ve ark 2005). Aynı zamanda futbolda güç ve kuvvet, dayanıklılık kadar önemlidir (Bührle 1977, Hoff ve Almasbakk 1995). Futboldaki üstün teknik ve taktiksel yetenekler, yüksek dayanıklılığa sahip futbolcular tarafından 90 dakikalık bir müsabaka süresince tutarlı bir şekilde gösterilir (Stølen ve ark 2005). Futbolcular her 4-6 saniyede bir yer değiştirerek toplamda 1000-1400 defa kısa aktiviteler gerçekleştirirler (Mohr ve ark 2003, Bangsbo ve ark 1991, Reilly ve Thomas 1976). Futbolcularda anaerobik eşiğin, maksimal kalp hızının (HR_{maks})'nın % 76,6 ile % 90,3'ü arasında olduğu rapor edilmiştir (Stølen ve ark 2005).

1.2. Beyin Hasarı ve Futbol

Travmatik beyin hasarı (TBI), özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde önemli ölçüde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Maas ve ark 2008). Bununla birlikte, kafa travması geçiren bireyleri tedavi etmek için şu anda etkin bir klinik tedavi mevcut değildir (Blaha ve ark 2000, Hameed ve ark 2014, Wang ve ark 2014). Birçok beyin hasarı durumundan sorumlu birincil patolojik mekanizma nöronal hücre hasarındır. İç veya dış stresin neden olduğu nöronal hücre hasarının altında yatan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Örneğin; iskemi, eksitotoksisite, hipoglisemi vb). Nörolojik bozulmaya, sürekliliğe sahip sarsıcı darbelerin önemli ölçüde sebebiyet verebileceği düşünülmektedir. Bu durum tekrarlayan kafa travmalarını içeren sporları yapan sporcular için ciddi bir endişe kaynağıdır (Dashnaw ve ark 2012, Matser ve ark 1999, Echemendia ve ark 2001).

Erken saptanan beyin sarsıntısı; kanama, aksonal yaralanma ve aksonal zedelenme risklerinin belirteci olabileceği düşünüldüğünde çok değerli bilgiler verebilir (Benson ve ark 2013, Govind ve ark 2010). Beyin hasarı sonucu uzun vadede fiziksel, bilişsel ve psikososyal işlevsellikte bozulmalar olabilir (McKee ve ark 2009, Ohba ve ark 2001). Tekrarlanan beyin hasarı atakları kronik travmatik ensefalopatiye (CTE) yol açabilir. Bu terim, beyin sarsıntısından yıllar sonra meydana gelen kognisyon, duygudurum, kişilik, davranış ve hareketlerdeki klinik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Ojo ve ark 2013, Papa ve ark 2013).

Beyin sarsıntısı tanısı; nörolojik muayene, nöropsikolojik değerlendirme ve nörogörüntüleme gibi çeşitli yöntemlerle konulabilir. Bilgisayarlı tomografik (CT) tarama ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntüleme teknikleri objektif bilgi sağlamak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte CT taraması, beyin hasarı konusunda düşük hassasiğe sahiptir. MRG yaygın olarak yaralanmaların derecesi hakkında bilgi verebilir, ancak uygulaması maliyet, kullanılabilirlik ve hafif TBI'de henüz tanımlanmamış rolünden dolayı sınırlıdır (Barkhoudarian ve ark 2011, Baugh ve ark 2012). Geleneksel nörogörüntüleme teknikleri ve nöropsikolojik testler; travmatik aksonal hasar olarak da bilinen yaygın aksonal hasarları tespit etmede başarısızdır (Bernick ve ark 2013). Bununla birlikte, fonksiyonel MRG, difüzyon tensör görüntülemesi (DTG), manyetik rezonans spektroskopisi ve pozitron emisyon tomografisi gibi umut verici yeni nörogörüntüleme teknikleri de vardır (Biasca ve ark 2007, Gordon 2010). Ancak bu tekniklerin beyin sarsıntısının belirlenmesindeki rolü henüz netleşmemiştir (Harmon ve ark 2013).

Futbolda topa kafa vurmak; tekrarlı darbe, kafatasında beynin hızlanması-yavaşlaması ve muhtemelen beynin dönüşü gibi etkilere neden olur (Lipton ve ark 2013). Futbol, geleneksel olarak beyin sarsıntıları için yüksek risk grubuna dahil olmayan bir spor olmasına rağmen (Schmidt-Olsen ve ark 1991, Delaney ve ark 2001) futbolcular TBI'ya (Tysvaer 1992, Matser ve ark 1998) eğilimlidir ve tüm futbol yaralanmalarının % 22'sine yakını beyin sarsıntısı içermektedir (Covassin ve ark 2003). Ayrıca çeşitli çalışmalar (Levy ve ark 2012), futbolda beyin sarsıntısı oranlarının, Amerikan futbolu ve buz hokeyi gibi daha şiddetli olduğu düşünülen diğer sporlarla karşılaştırılabilir olduğunu ve çoğunlukla da aştığını göstermiştir.

Futbol sırasında kafa yaralanmaları genellikle doğrudan temasın sonucunda ortaya çıkar (Örnek: Kafa kafaya, kafa-diz ve kafanın yere çarpması). Yaralanmalar topa kafa vuruşuyla yön verme durumunda da meydana gelebilir. Oyuncular, başka bir oyuncuya pas atmak için topa kafayla vurabilirler veya gol atabilirler. Oyuncular, çarpışma sırasında dış kuvvetlere karşı koymak için, boyun kaslarını sıkıştırarak etkiye hazırlanmalı ve tüm vücudu tek bir hareketle düzgün bir şekilde hareket ettirebilmelidir (Janda ve ark 2002). Bir futbolcu, topa kafayla vurma vakalarına oyun başına 6-12 defa maruz kalabilir ve burada top yüksek hızlara erişir (Spiotta ve ark 2012). Ayrıca, toplara düşük hızlarda defalarca kafa ile vurmak antrenmanlarda yaygın bir uygulamadır (Bailes ve ark 2013).

Kız ortaokul futbolcularını araştıran bir çalışmada (O'Kane ve ark 2014), topa kafayla vurmanın beyin sarsıntılarının % 30,5'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, lise futbolcularını inceleyen bir analizde erkeklerde topa kafayla vurmanın sarsıntıların % 30,6'sında, kızlarda % 25,3'inde etken olduğu gösterilmiştir (Comstock ve ark 2015). Bununla birlikte, kafa vurmaya bağlı sarsıntılarda en sık görülen yaralanma çeşidi, müsabaka sırasında oyuncuların diğer oyuncularla çarpışması olarak görülmektedir. Koerte ve ark (2015) futbolcuların sağ inferolateral-paryetal, temporal ve oksipital kortekslerinde yaş arttıkça daha büyük kortikal incelleme gözlemlenmiştir. Araştırmacılara göre küçük örneklem büyüklüğü ve sporcuların kafa vuruşları öyküsü hakkında sınırlı bilgileri olmasına rağmen, sonuçlar tekrarlayan kafa vuruşunun futbolcularda erken bilişsel kayba neden olabilecek kortikal inceleme sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Shin ve ark 2006).

1.3. Nöron Spesifik Enolaz

Enolaz, 2-fosfoglisaratın fosfoenolpiruvat'a dönüşümünü katalize eden bir glikolitik enzimdir. Enolazın üç alt tipi vardır ve bunlar tüm dokularda bulunan enolaz, kaslara spesifik enolaz ve nörona spesifik enolaz (NSE)'dir (Shimizu ve ark 1983, Merkulova ve ark 2000). NSE başlıca nöronlarda eksprese edilirken mikrogliya, oligodendrositler ve astrositlerde de eksprese edilir (Piast ve ark 2005, Hafner ve ark 2013). Nöronal ve glial hücrelerdeki bu yerleşim, NSE'nin nöronal büyümeyi, farklılaşmayı, hayatta kalmayı ve apoptozu düzenleyen inflamatuvar ve nörotrofik aktivitede rol oynayabileceğini göstermektedir (Haque ve ark 2018).

Çalışmalar (Ergün ve ark 1998, Johnsson ve ark 2000), kanda ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ölçülebilen NSE'nin, nöron ve beyin hasarının prognozunu değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Erişkin beyinde NSE seviyesinin gri maddede beyaz maddeye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle NSE, beyin lezyonlarındaki nöronal hasarı değerlendirmek için bir biyokimyasal belirteç olabilir (Sahu ve ark 2017). NSE'nin MSS'deki diğer birçok nükleer, sitoplazmik veya membran molekülü ile etkileşimi de NSE'nin glial aktivasyon ve nöronal hasarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Kwon ve ark 2004, Ondruschka ve ark 2013).

NSE seviyeleri iskemi, hipoksi ve çeşitli metabolik, proliferatif, inflamatuvar, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklardan etkilenir (Cao ve ark 2008, Polcyn ve ark 2017a). Nöronların ve sinaptik bağlantıların kademeli kaybı, nörodejeneratif bozuklukların ortak özellikleridir (Qian ve ark 2013). Nöronal kayıp derecesi, serum ve BOS'da artmış NSE seviyeleri ve hastalığın klinik ilerlemesi arasında korelasyon vardır. Yakın zamandaki çalışmalarda (Whalley ve ark 2006, Haque ve ark 2017), akut omurilik yaralanmasında (SCI) NSE'nin inflamatuvar bir rolü olduğu bildirilmiştir. Farelerde SCI'yi takiben NSE ekspresyonunun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (Haque ve ark 2017). Dahası NSE inhibisyonunun inflamatuvar kemokinleri azalttığı, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivasyonunu inhibe ettiği, metabolik hormonları düzenlediği, farklı hücreler ve metabolik yollarla SCI'yi takiben gliozisi azalttığı gösterilmiştir (Polcyn ve ark 2017b, Haque ve ark 2017). Bununla birlikte, NSE'nin SCI sonrası inflamasyondaki spesifik rolü ve yüksek düzeyde NSE'nin SCI'de nörodejenerasyonu etkileyebileceği mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (Haque ve ark 2018)

1.3.1. Nöroinflamasyon Sırasında Prognostik Bir Belirteç Olarak NSE

İnflamasyon; kalp krizi, inme, böbrek problemleri, nörolojik hasar ve diğer komplikasyonların fizyopatolojisine önemli ölçüde katkıda bulunur (Srodulski ve ark 2014, Chao ve ark 2013). Bu şartlarda ortamda bulunan inflamatuvar ajanlar ve SCI'deki hücre yüzeyi enolazı gibi hücrel reseptörler, inflamatuvar aktivasyonun önemli belirleyicileridir (Haque ve ark 2018).

NSE'nin vücut sıvılarındaki biyolojik yarı ömrü yaklaşık 24 saat iken; serum ve BOS'daki yüksek NSE seviyeleri, nöroinflamasyona yol açan farklı hücrel yolların aktivasyonunu tetikleyebilir. Hücrelerdeki homeostatik durumlar, NSE aracılı ölüm yollarının modülasyonu yoluyla inflamatuvar aktivasyona da katkıda bulunabilir (Polcyn ve ark 2017, Haque ve ark 2017). Fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolları NSE aracılı aktivasyonu, nörodejenerasyonu kolaylaştıran inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri destekleyebilir. Bu aktivasyon ayrıca, inflamasyon ve nöron ölümü desteklemek için beyin hasarı sırasında RhoA / Rho kinaz yolunu da düzenler (Hafner ve ark 2012).

İnflamasyondaki spesifik rolü hala tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, NSE nöronal stresin bir biyo belirteci olarak kabul edilmektedir ve çeşitli nörolojik bozukluklar için prognostik potansiyele sahiptir. Serum NSE seviyeleri, nörolojik hastalıklara sahip olmayan bireylerde anlamlı olarak artabilir; ancak nörolojik hasarın derecesi sıklıkla artmış NSE konsantrasyonları ile ilişkilidir. Yükselmiş NSE'nin oksidatif hasarın bir göstergesi olduğu da düşünülmektedir. Huntington hastalığı (HD), Friedreich ataksi, kalıtsal spastik parapleji, Parkinson hastalığı (PD) ve Alzheimer hastalığı (AD) dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif bozuklukla bağlantılı bir belirteçtir (Ciancarelli ve ark 2015, Chaves ve ark 2010). Serum NSE seviyelerinin iskemik beyin hasarının başlangıcında nispeten düşük olduğu ve zamanla yükseldiği bulunmuştur (Rech ve ark 2006). Diyabetli hastalarda NSE seviyelerinin yükseldiği ve yüksek NSE seviyelerinin diyabetik nöropatiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yan ve ark 2011).

1.3.2. Nörodejenerasyon ve Nöroproteksiyonda NSE

Nörodejeneratif hastalıklarda rol oynayan başlıca faktörler nöronal ve glial aktivatörlerdir. Hasarda NSE ekspresyonu ve aktivitesi sıklıkla artar (Zabel ve ark 2013, Chen ve ark 2018). Nöronal dejenerasyonda, glial hücreler stresli nöronları desteklemek için nöronal metabolizmayı düzenlerler (Perea ve ark 2014). Aktive

edilmiş glial hücrelerin dağılımı ve NSE ekspresyonu ve aktivitesi beyin hasarının kontrol edilmesi açısından önemlidir (Haque ve ark 2018). Mikroglial ve astroglial farklılaşma açısından çeşitli uyaranlara verdiği yanıtlar ve MSS hasarına karşı hedefe yönelik tedavilerin tasarlanması için önemli bir parametre olarak görünmektedir. NSE'nin nöronal sağkalımda ve ölümden ikili rol oynayabildiği, astroglial ve mikroglial yanıtlarda SCI'ye daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (Hu ve ark 2015).

Mikroglial aktivasyon, mikro çevreyi ve hastalığı etkileyen faktörlere bağlı olarak nörodejenerasyonun ve nöroproteksiyonun desteklenmesinde de rol oynar (Chakrabarti ve ark 2014, Samantaray ve ark 2015). Örneğin amiloid, AD'de hastalığın ayırt edici özelliği olarak kabul edilen plak birikimlerinin önemli bir bileşenidir. Aktive edilmiş mikrogliallar amiloid plaklarının fagositozunu (Gold ve ark 2015, Cai ve ark 2014) ve nöroprotektif olan nörotrofik faktörleri salgılayabilirler (Cai ve ark 2014, Piovesana ve ark 2017). Ölü veya ölmekte olan nöronların mikroglial fagositozu, proinflamatuvar faktörlerin salınmasını önleyerek yararlı olabilir (Polazzi ve ark 2009, Van Ham ve ark 2014). Diğer taraftan, aktive olmuş mikrogliallar canlı nöronları da fagositoz yapabilir, böylece ölümlerini gerçekleştirir ve nörodejenerasyonu tetikleyebilir (Hornik ve ark 2016, Rodriguez ve ark 2017). Kronik inflamasyonda; mikroglial aktivasyon, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımıyla nörodejenerasyonu, aksonal hasarı ve nöral ölümleri destekleyebilir (Hamadi ve ark 2016). Yeni kanıtlar, inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar araçların NSE aracılı aktivasyonunun aksonal hasarı başlatabileceğini düşündürmektedir (Hafner ve ark 2012, Haque ve ark 2017, Polcyn ve ark 2017).

Zetterberg ve ark (2006 ve 2009), NSE'nin tekrarlayan kafa travmalarına maruz kalan boksörlerde uzun süreli bir artma gösterdiğini tesbit etmişlerdir. Shahim ve ark (2014), profesyonel buz hokeyi oyuncularında NSE seviyelerinin sarsıntıdan 1 saat sonra sezon öncesi seviyelerde kaldığını ve herhangi bir zamanda önemli ölçüde yükselmediğini bildirmiştir.

1.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nörotrofin ailesinin üyelerinden biridir ve temel olarak MSS'de hipokampus, serebral korteks, hipotalamus ve serebellumda eksprese edilir (Murer ve ark 2001). Hipokampusta nöronal sağkalımı ve farklılaşmayı modüle eder. Uzun süreli güçlendirmenin başlatılması, korunması ve postsinaptik

nöronlarda dendritik trafiğinin modülasyonu sağlar (Phillips ve ark 2014). Dolaşımdaki BDNF'nin TBI'da tanısal ve prognostik bir değere sahip olması nöroprotektif bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Korley ve ark 2015). Sinir büyüme faktörü (NGF) ve BDNF'nin beyin hasarının güvenilir göstergeleri olduğu savunulmaktadır (Hicks ve ark 1999). BDNF'nin iskemi ve TBI sonrası spontan iyileşmeye dahil olabileceğini gösteren kanıtlar vardır (Umschweif ve ark 2014). Çalışmalar nörotrofik faktörlerin, TBI sonrası nöronal disfonksiyonu önleyebileceğini göstermiştir (Galvin ve Oorschot 2003, Kim ve ark 2010, Sayer ve ark 2002).

BDNF seviyeleri; trombosit sayısı, cinsiyet, sigara içme durumu, depresyon, yaş ve Val66Met polimorfizmi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Bus ve ark 2011, Fujimura ve ark 2002, Golden ve ark 2010, Lommatzsch ve ark 2005, Trajkovska ve ark 2007, Yang ve ark 2011). İnme sonrası kandaki BDNF seviyelerinin beyindeki BDNF seviyelerinin bir indeksi olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir. BDNF ayrıca sinaptik bölgelerde rejeneratif sinyalleme için vermesinin yanı sıra sinaptofizinin gibi aksonal filizlenme için belirteçlerin ekspresyonunu artırır (Bamji ve ark 2006, Horch ve ark 1999, Lessmann ve ark 2003). Bu mekanizmalar, intravenöz BDNF infüzyonunun neden trombotik inmeyi takiben motor iyileşmeyi hızlandırdığını açıklayabilir (Schabitz ve ark 2004).

1.4.1. BDNF Sinyal Yolları ve Reseptörleri

Sağlıklı nöronlarda membran depolarizasyonu, voltaj bağımlı kanallar ve glutamat reseptörleri yoluyla hücrelere Ca^{+2} girişini tetikler (Ghosh ve ark 1994, Shieh ve ark 1998). Bu olay, Ca^{+2} bağımlı BDNF transkripsiyonunu başlatan döngüsel cAMP yanıt elemanı bağlanma proteinini tetikler (CREB) (Tao ve ark 1998, 2002). Endoplazmik retikulumda mRNA translasyonu, pre-pro-BDNF üretimiyle sonuçlanır. Birinci aşamada modifikasyon, pro-BDNF oluşturmak için bir sinyal peptidinin çıkarılmasına neden olur. Pro-BDNF daha sonra hassas mekanizmalar üzerinde devam eden süreç ile olgun BDNF'ye dönüştürülür (Greenberg ve ark 2009).

BDNF'nin esas olarak iki hücrel reseptörü vardır: Tropomiyozin ile ilişkili kinaz B (TrkB) (Huang ve Reichardt 2003) ve p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) (Rodriguez-Tebar ve ark 1990). TrkB, BDNF ve nörotrofin-4 (NT-4)'e yüksek affinite ve özgüllikle bağlanırken TrkA NGF'ye TrkC'de NT-3'e bağlanır (Reichardt 2006). BDNF, TrkB'ye bağlandığında, başka bir TrkB ile reseptör dimerizasyonu gerçekleşir

ve hücre aktivitelerini uyarmak için hücre içi Y490 ve Y785 tirozinlerini uyarır ve reseptörü aktive eder (Huang ve Reichardt 2003).

Korley ve ark (2015), TBI'da BDNF'nin tanısal ve prognostik değerlerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, serum BDNF seviyelerinin TBI vakaları ve travma dışı kontrol grupları arasında mükemmel tanı doğruluğu ile ayırım yapabileceğini ve düşük BDNF konsantrasyonlarının da TBI sonrası iyileşmeyle ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalar (Felderhoff-Mueser ve ark 2002, Kaplan ve ark 2010, Oyesiku ve ark 1999), BDNF mRNA'nın özellikle serebral korteks ve hipokampusta TBI'daki hasarı takiben arttığını gösteren bulgulara ulaşmışlardır. Araştırmacılar TBI vakalarında kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek plazma BDNF seviyeleri bildirmişlerdir. Fakat diğer çalışmalarda (Buonora ve ark 2015) çelişkili sonuçlara rastlamak mümkündür.

1.4.2. BDNF ve Egzersiz

BDNF üretimi ve salgılanması fiziksel aktiviteye güçlü bir şekilde bağlıdır (Poo 2001). Fiziksel aktivite veya egzersiz nörotrofik faktör yolunu tetikler (Vaynman ve ark 2004, Erickson ve ark 2012). İnsanlarda yapılan çok sayıda çalışma (Zoladz ve ark 2008, Murawska – Cialowicz ve ark 2015), fiziksel aktivitenin BDNF seviyelerini artırdığına dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Çalışmalarda sağlıklı bireylerde egzersiz yoğunluğu ile BDNF seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (Ferris ve ark 2007). Ayrıca direnç egzersizlerinin de genç katılımcılarda BDNF konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Yarrow ve ark 2010).

Egzersiz, BDNF seviyesinin yükseltilmesi ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi için potansiyel bir uygulama olarak kabul edilmektedir. TBI'yı takiben, bireylerin rehabilitasyonlarının bir parçası olarak egzersiz yapmaları genellikle önerilir (Griesbach ve ark 2004, Wrann ve ark 2013). Egzersizde dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri artar ve IGF-1'de hipokampusta BDNF sentezini ve sekresyonunu uyarır. Bu nedenle hipokampal öğrenme ve belleği geliştirir (Mora ve ark 2012). Ancak egzersiz TBI'dan sonra çok kısa bir süre sonra uygulandığında, moleküler yanıtta bozulma nedeniyle iyileşme gecikebilir (Griesbach ve ark 2004).

BDNF seviyelerini olimpiyat boksörlerinde ve sağlıklı kontrollerde ölçen bir çalışmada (Neselius ve ark 2012), BDNF seviyelerinde gruplar arasında fark olmadığını bildirmiştir. Bunun muhtemel sebebinin kan örneklerinin müsabakadan 1

ile 6 gün sonra toparlanması olabileceği iddia edilmiştir. Başka çalışmalarda (Chiaretti ve ark. 2003, 2008), TBI ve sağlıklı kontroller arasında plazma BDNF'de farklılık olmadığını gösteren sonuçlar ortaya konmuştur.

1.5. İrisin

Fiziksel aktivite, sadece obezite ve tip 2 diabetes mellitus gibi çeşitli metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir müdahale olarak kabul edilmemektedir (Sigal ve ark 2006). Akut ve kronik egzersiz, iskelet kası ve diğer organlarda (örneğin adipoz doku ve karaciğer) mitokondriyal biyogenez gibi geniş metabolik adaptasyonları uyarır (Egan ve Zierath 2013). Egzersiz, etkilerini sadece otokrin/parakrin olarak kasın kendisi üzerinde değil, aynı zamanda endokrin olarak etkileşmesine izin veren çeşitli moleküler yollar ve miyokinler aracılığıyla da gösterir (Egan ve Zierath 2013, Pedersen ve Febbraio 2012).

1.5.1. İrisinin Yapısı

Son yıllarda keşfedilen bir miyokin olan irisin, ~ 12-32 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip, 112 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur (Bostrom ve ark 2012). İrisin, fibronektin tip III bağlantı bölgesi içeren protein 5 (FNDC5) reseptörlerine bağlanan N-terminal fibronektin III benzeri bir alandan oluşan bir dimerdir (Schumacher ve ark 2013). FNDC5 içeren fibronektin tip III bağlantı bölgesi, kas kasılmasına yanıt olarak salgılanan bir peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör-gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1 α) bağımlı miyokindir. FNDC5'in parçalanması sonucu irisin olarak bilinen peptid oluşur (Novelle ve ark 2013). İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokuya dönüştürerek enerji harcamasına neden olur (Aydin 2014). Egzersiz; mitokondriyal biyogenezi, insülin duyarlılığını, enerji tüketimini ve anjiyogenezi artırarak vücudun egzersize adaptasyonuna aracılık eden bir transkripsiyonel koaktivatör olan PGC-1 α ekspresyonunu uyarır (Castillo-Quan 2012, Lee ve ark 2014). Kastaki PGC-1 α , dolaşıma salınan irisini üretmek için FNDC5'in proteolitik bölünmesini tetikler (Bostrom ve ark 2012, Huh ve ark 2012). İrisin; adipositler, kalp, kemik, böbrek, bağışıklık sistemi, pankreas, karaciğer ve yumurtalıklar gibi dokular üzerinde endokrin etki göstererek vücudun enerji metabolizmasını düzenleyebilir (Aydin ve ark 2014, Liu 2015).

Irisin, beyaz yağ dokusunda (WAT) eşlenmemiş protein 1 (UCP1) ekspresyonunu uyarır. p38 MAPK sinyalleşmesi ile kahverengileşme denilen bir

süreci başlatır. Böylece, enerji harcamasını artırır ve metabolik profili iyileştirir (Bostrom ve ark 2012, Yang ve ark 2013).

PGC-1 α 'nın egzersize bağlı artışını ve plazma irisin seviyelerinin obeziteyle ilişkili çeşitli parametrelerle korelasyonunu araştıran araştırmacılar irisinin kilo yönetimi ve inflamasyon üzerine egzersizin etkilerinin pozitif bir düzenleyicisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (Timmons ve ark 2012, Stengel ve ark 2013, Park ve ark 2014).

1.5.2. Egzersize İrisin Yanıtları

1.5.2.1 Akut Egzersize İrisin Yanıtları

1.5.2.1.1. Akut Hız ve Kuvvet Egzersizlerine İrisin Yanıtları

Sprint ve kuvvet tipi egzersiz protokolleri, maksimum yoğunluklu ve kısa süreli egzersizler olarak tanımlanırlar. Hızlı koşu, metabolik sendromlu veya sağlıklı orta dereceli antrenmanlı ve antrenmansız erkeklerde serum irisinde belirgin bir yükselmeye neden olur (Huh ve ark 2014, 2015). Sprinterlerden elde edilen bulgular, sprint tipi egzersizin periferik irisin düzeylerini akut olarak artırdığını doğrulamıştır (Bell ve ark 2016). İrisin artışının kas ATP'sinin azalmasıyla, yani metabolik bir ihtiyaç durumuyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Huh ve ark 2012).

Çeşitli çalışmalarda farklı kuvvet egzersizi protokollerinin kandaki irisin seviyelerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Genç ve yaşlı antrenmansız erkekler sadece bacak ekstansörleri için yüksek hacimli bir güç egzersiz protokolüne tabi tutulduğunda, iskelet kasında FNDC5 seviyeleri 1,4 kat artarken, serum irisin seviyeleri değişmeden kalmıştır (Pekkala ve ark 2013). Buna karşılık, genç erkek ve kadınlara tam vücut direnç egzersiz protokolü uygulandığında (10-12 maksimal tekrarda (RM), 3-4 set, büyük kas grupları için 8 tekrarlı egzersiz), FNDC5 kasta değişmeden kalırken, serum irisin egzersizden 1 saat sonra artış göstermiştir (Huh ve ark 2015, Nygaard ve ark 2015, Tsuchiya ve ark 2015). Tüm vücut titreşim egzersizi genç antrenmansız kadınlarda serum irisin seviyelerinde belirgin bir artışla (~% 10) ile sonuçlanmıştır (Huh ve ark 2014).

Bu bulgular irisinin yaş, cinsiyet, sağlıklı olma durumu ve klinik profilden bağımsız olarak hız veya kuvvet gibi çok sayıda kas grubunu içeren yüksek yoğunluklu protokollere cevap verebileceğini düşündürmektedir. Bu olasılık, irisin ve follistatin arasında kas büyümesinde rol oynayan pozitif bir korelasyon olduğunu iddia eden

raporu da desteklemektedir (Vamvini ve ark 2013). Kanıtlar irisinin kas hipertrofisi ile ilişkili sinyalleşmenin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Huh ve ark 2014).

1.5.2.1.2. Akut Dayanıklılık Egzersizine İrisin Yanıtları

Dayanıklılık egzersizleri diğer egzersiz tiplerine göre daha fazla metabolik zorlanmaya neden olur. İrisin seviyeleri uzun süreli (> 45 dk) ve/veya orta/aşırı yüksek yoğunluklu (VO_{2maks} 'ın % 60'ı) egzersizlere yanıt olarak kan veya tükürükte artar (Aydın ve ark 2014, Huh ve ark 2014, Löffler ve ark 2015, Nygaard ve ark 2015, Norheim ve ark 2014, Comassi ve ark 2015, Tsuchiya ve ark 2014, Zugel ve ark 2016). Daskalopoulou ve ark (2014), maksimal ve submaksimal egzersizden sonraki 3 dakikalık dönemde önemli derecede artmış irisin seviyeleri gözlemlemişlerdir. İrisin yanıtları çocuklarda, ergenlerde, genç erişkinlerde, orta yaşlı ve yaşlı bireylerde olduğu kadar, antrenman durumundan bağımsız olarak metabolik sendromlu erişkinlerde de görülmüştür (Aydın ve ark 2014, Huh ve ark 2014, Nygaard ve ark 2015, Norheim ve ark 2014, Comassi ve ark 2015, Tsuchiya ve ark 2014). İlginç olarak, orta şiddetteki protokoller ($\leq 65\% VO_{2maks}$) yalnızca bir çalışma haricinde irisin seviyelerini değiştirmemiştir (Pekkala ve ark 2013, Tsuchiya ve ark 2015, Huh ve ark 2014, Tsuchiya ve ark 2014, Zugel ve ark 2016).

1.5.2.2. Kronik Egzersize İrisin Yanıtları

Kesitsel çalışmalar irisinin egzersiz çalışmasına yanıt verebileceğine dair bazı kanıtlar sunmaktadır. Birçok çalışma irisin yanıtları ve egzersiz seviyesi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Daha yüksek seviyede, egzersiz kapasitesi veya aktivite seviyesi, dolaşımdaki yüksek irisin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Sporcular ve fiziksel olarak aktif bireyler, sedanterlerle karşılaştırıldığında irisin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Huh ve ark 2014, Pardo ve ark 2014, Hew-Butler ve ark 2015, Kerstholt ve ark 2015).

Günlük fiziksel aktivite düzeyinin, kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA), aşırı kilolu bireylerde ve sağlıklı kontrollerde irisin düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Al-Daghri ve ark 2015, Ijiri ve ark 2015, Palermo ve ark 2015). İrisin, kadınlarda ve erkeklerde spor durumu ile de pozitif ilişkili olabilir (Kerstholt ve ark 2015). İrisin seviyelerinin ölçülmemiş olmasına rağmen; FNDC5 ekspresyonu, antrenmansız kalp hastaları ile karşılaştırıldığında antrenmanlı kalp hastalarında

belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Lecker ve ark 2012). Son yıllarda yapılan iki çalışma (Benedini ve ark 2017, Singhal ve ark 2016) antrenmanlı ve antrenmansız erkek ve kadınlar arasında irisin düzeyleri bakımından fark olmadığını göstermiştir.

1.5.2.2.1. Kronik Kuvvet Egzersizine İrisin Yanıtları

11-26 hafta boyunca, haftada 3 gün, maksimal kuvvetin % 50-80'si şiddetinde, 7-20 tekrar ve 2-5 set yapılan kuvvet egzersizlerinin, FNDC5 gen ekspresyonunda veya dolaşımdaki irisin konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (Raschke ve ark 2013, Hecksteden ve ark 2013, Ellefsen ve ark 2014, Scharhag-Rosenberger ve ark 2014, Boselt ve ark 2017). Bu veriler bu tür bir antrenmanın genç ve orta yaşlı erkeklerde veya kadınlarda irisin adaptasyonu için güçlü bir uyaran olmayacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte, dört araştırmada kuvvet egzersizlerinin, genç ve yaşlı insanlarda ve farelerde irisin seviyesinde belirgin bir yükselmeye (% 20 ila 5 kat) neden olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark 2015, 2016, Reisi ve ark 2016, Zhao ve ark 2016). İrisin seviyelerindeki bu artışa iskelet kası FNDC5 ekspresyonundaki dört kat artış ve adipoz doku UCP1 ekspresyonundaki üç kat artış eşlik etmiştir (Reisi ve ark 2016). Genç antrenmansız kadınlarda 6 hafta boyunca haftada 2 defa yapılan izometrik egzersizlerde dolaşımdaki irisin konsantrasyonu değişmemiştir (Huh ve ark 2014). Daha önce insan ve hayvan çalışmaları irisinin direnç egzersiz çalışmasına cevap vermediğini gösterirken, yeni araştırmalar bu tür bir egzersizin dolaşımdaki irisin seviyelerini artırdığını göstermektedir (Fatouros 2018).

1.5.2.2.2. Kronik Dayanıklılık Egzersizine İrisin Yanıtları

İrisinin dayanıklılık antrenman programlarına yanıt vermesini beklenmektedir. Hemen hemen tüm insan egzersiz çalışmalarında çok çeşitli yoğunluklarda (maksimal kalp atım hızının % 60'ı - % 90'ı), 3–21 hafta, haftada 2-3 gün sıklıkla ve farklı egzersiz çeşitleri (yürüme, koşma, bisiklet) kullanılmasına rağmen dolaşımdaki irisin seviyelerinde egzersiz kaynaklı bir değişim gözlemlenmemiştir (Pekkala ve 2013, Raschke ve ark 2013, Hecksteden ve ark 2013, Kim ve ark 2016, Besse-Patin ve ark 2014, Miyomoto-Mikami ve ark 2015). Öte yandan, farklı üç çalışma, yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler antrenman programına yanıt olarak dolaşımdaki irisin seviyesinde artış olduğunu bildirmiştir (Vosselman ve ark 2015, Miyomoto-Mikami ve ark 2015, Gmiat ve ark 2017). Hayvan egzersiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar

serum irisin seviyesinde antrenmana yanıt olarak bir artış (Liu ve ark 2015, Fain ve ark 2013, Bilski ve ark 2015, Tiago ve ark 2015, Bastu ve ark 2017, Lia ve ark 2017) veya hiçbir değişiklik olmadığını (Czarkowska-Paczek ve ark 2014, Peterson ve ark 2014, Seo ve ark 2016, Wu ve ark 2012, Samy ve ark 2015) bildirmiştir. İlginç bir şekilde, egzersize olumlu yanıt veren çalışmalarda irisin artışına her zaman FNDC5 gen ekspresyonunda bir artış eşlik etmemiştir (Fain ve ark 2013, Tiano ve ark 2015). İrisindeki artış sadece bir hayvan çalışmasında iskelet kasında irisin ve PGC-1 α düzeylerinin artmasıyla paralel meydana gelmiştir (Yang ve ark 2016). Başka bir çalışmada (Bastu ve ark 2017) adenosin monofosfatla aktive olan protein kinazın (AMPK) artmış aktivasyonu, kasta irisin ve PGC-1 α ekspresyonundaki artış eşlik etmiştir.

1.5.2.3. Kombine Egzersizlere İrisin Yanıtları

Genç obez erkek ve kadınlar orta dereceli kardiyovasküler aktivitelerle (Haftada 3 gün, toplamda 12 hafta) kombine edilen hafif direnç egzersizine tabi tutulduklarında, iskelet kası FNDC5 gen ekspresyonu ve serum irisin düzeylerinde hiçbir değişiklik saptanmamıştır (Kurdiova ve ark 2014). Antrenmansız orta yaşlı bireylerde veya antrenmanlı obez yetişkin bireylerde yoğun bir şekilde uzamış bisiklet egzersizleri ve tüm vücut kuvvet antrenmanı kombinasyonu ile 21-24 hafta arasında yapılan antrenman programı sonrasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Pekkala ve ark 2013, Fukushima ve ark 2016, Padilha Bonfante ve ark 2017). Buna karşılık, 12 hafta boyunca benzer bir egzersiz kombinasyonunun uygulanması orta yaşlı antrenmansız erkeklerde iskelet kasında artmış FNDC5 mRNA seviyeleri ve plazmada artmış irisin ile sonuçlanmıştır (Norheim ve ark 2014).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Çalışma Tasarımı ve Araştırma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 20-25 yaşları arasında düzenli antrenman yapan (haftada en az 3 gün, günde 1,5-2 saat), ortalama spor yaşı $9,0 \pm 3,2$ yıl olan, eğitim durumları lisans düzeyinde birbirine benzerlik gösteren 15 adet amatör futbolcu ve 15 adet sedanter katılmıştır. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.01.2018 tarih ve 2018/4 karar no'su ile onaylanmıştır. Tüm katılımcılara çalışma öncesinde çalışma hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Tüm katılımcılar toplamda 4 kez laboratuvara geldiler. Katılımcıların ilk gelişlerinde tüm katılımcılara 20 metre mekik testi uygulandı ve VO_{2maks} 'ları hesaplandı. 20 metre mekik testinden 24 saat sonra ikinci gelişlerinde tüm katılımcılara Monark 894Ea model bisiklet ergonometresinde Wingate testi uygulandı. Wingate testinden 24 saat sonra üçüncü gelişlerinde tüm katılımcılara bilişsel fonksiyon testleri uygulandı. Bilişsel fonksiyon testlerinden 24 saat sonra dördüncü gelişlerinde 12 saatlik gece açlığını takiben venöz kan örnekleri uzman bir hemşire tarafından alındı. Alınan kan örneklerinde NSE, BDNF ve irisin seviyeleri ölçüldü (Çizelge 1).

Çizelge 2.1. Çalışma Dizaynı

20 metre mekik testi	1.gün
Wingate testi	2.gün
Bilişsel fonksiyon testleri	3.gün
Venöz kan örneklerinin alınması	4.gün

2.2. Araştırma Verilerinin Toplanması İçin Uygulanan Ölçümler ve Testler

2.2.1. Boy, Vücut Ağırlığı ve Vücut Yağ Yüzdesinin Ölçümü

Katılımcıların boyu 0,01 cm hassasiyetli metal metre ile anatomik pozisyonda çıplak ayakla ölçülmüştür. Vücut ağırlıkları 0,01 kg hassasiyetli baskülde (HF390, Philips, Almanya) kg cinsinden çıplak ayakla ve spor kıyafetlerle (tişört ve şort) ölçüldü. Basküle girilen yaş, boy ve cinsiyette elde edilen verilerle vücut ağırlığıyla birlikte otomatik olarak vücut yağ yüzdesi hesaplandı.

2.2.2. 20 Metre Mekik Testi

Katılımcıların VO_{2maks} değerleri 20 Metre Mekik testiyle belirlendi. Bu test belirlenmiş 20 metrelik alanda ortalama her dakikada 0,5 km/s'lik hız artışıyla aralıksız ve devamlı koşuyla uygulanır ve 23 bölümden oluşur. Mekik kasetinden “bip” sesli sinyali verilerek test başlatılır. Bu ses ile katılımcı belirlenmiş alanda, belirlenen zamanda ve hızda koşması sağlanır. Deneğin iki “bip” sesi arası 20 metre koşması ve belirlenen çizginin üzerine basması gereklidir. Katılımcı bip sesinde 20 metreyi ard arda 3 defa tamamlayamazsa test sonlandırılır ve protokoldeki seviye ile mekik sayısı kayıt altına alınır (Leger ve ark 1982). Elde edilen verilerden $Y = 31,025 + 3,238 X - 3,248A + 0,1536AX$ ($Y = VO_{2maks}$ ml.kg⁻¹.dk⁻¹, $X =$ Maksimum mekik koşusu hızı, $A =$ yaş (yıl)) formülü ile VO_{2maks} hesaplanmıştır (Leger ve ark 1989).

2.2.3. Wingate Anaerobik Güç Testi

Monark 894Ea model bisiklet ergonometresinde (Peak Bike, Monark Exercise, İsveç) Wingate testi uygulanmıştır. Katılımcılar test öncesinde protokol hakkında bilgi verildi. Katılımcılar 5 dk'lık bir ısınma periyodunun ardından test için bisiklete oturtuldu. Sele ve gidon ayarı yapıldı ve ayaklar klipsler ile pedala sabitlendi. Vücut ağırlığının kg'ı başına 75g yük bisiklet ergonometresinin kefesine yerleştirildi ve test başlatıldı. Katılımcılardan maksimum hızda pedal çevirmeleri istendi ve pedal hızı 100 devir/dk'ye ulaştığında kefe otomatik olarak indi ve test başladı. Katılımcılar 30 saniye boyunca maksimum hızda pedal çevirdiler. Katılımcılar test sırasında sözel olarak motive edildi ve en yüksek performanlarını göstermeleri için teşvik edildi. Test sırasında elde edilen parametreler RS 232 bağlantısıyla bilgisayardaki Monark Anaerobik Software 2.0 yazılım programına aktarıldı ve Pik güç (PG), Ortalama güç (OG) ve Minimum güç (MG) program tarafından hesaplandı. Yorgunluk indeksi (YI), her bir saniyedeki pedal hızlarına göre aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. $YI = ((PG - MG) / PG) \times 100$ (Adams 2002).

2.2.4. ISAACS Konuşma Akıcılığı Değerlendirme Testi

Bu test ilk kez Isaacs ve ark (2004) tarafından uygulanmıştır. Test dört spesifik kategori içerisinden kelime listesi oluşturabilme yeteneğini değerlendirmektedir. Kategori başına 15 saniyelik süre içerisinde, belirtilen kategoriden 10 kelime söylemesi istenir ve kelime başına 1 puan verilir. Tekrarlanan kelimeler puanlandırılmaz ve 40 puan üzerinden değerlendirilme yapılır. Kategoriler renk, hayvan, meyve ve şehir olarak sınıflandırılmıştır. Bu konuda deneyimli bir

fizyoterapist tarafından, egzersiz testlerinden 24 saat sonra sessiz bir ortamda yapılmıştır.

2.2.5. Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum Testi (MMDT) ilk kez Folstein ve ark (1975) tarafından uygulanmıştır. Testte zamana uyum, bulunulan yere uyum, hafızada tutma, dikkatini verme ve hesaplama, hatırlama, lisan (isimlendirme), tekrarlama, okuma, yazma, kopyalama, geç anımsama başlıkları bulunmaktadır. 33 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Güngen ve ark (2002) tarafından yapılan araştırmalar sonucu MMDT'nin Türk toplumunda geçerli ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir.

2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Amatör futbolcular ve sedanterlerden 12 saatlik gece açlığından sonra venöz kan örnekleri uzman bir hemşire tarafından EDTA'lı ve kuru tüplere alındı. Kuru tüplere alınan kan örnekleri laboratuvar ortamında sabit oda sıcaklığında 30 dakika dinlendirildi ve ardından 3200 rpm'de 30 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıldı (NF1200R, Nüve, Ankara, Türkiye). EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden 3200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrıldı. Alınan kan örnekleri -80°C biyokimyasal ölçümler yapılana kadar saklandı.

2.3.1. NSE Seviyelerinin Ölçümü

Serum NSE seviyeleri ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (E-EL-H1047, Elabscience Biotechnology Corp, Çin). Bu kitte Sandwich-ELISA prensibini kullanılmaktadır.

Test prosedürü kısaca şöyle idi.

1. Her bir kuyucuga 100 ML örnek veya standart eklendi. 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki sıvı boşaltıldı ve 100 µL Biyotin eklenmiş deteksiyon antikor solüsyonu eklendi. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Ardından 3 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
3. 100 µL HRP Konjugat solüsyonu eklendi. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından 5 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
4. 90 µL Substrat Reaktif eklendi. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.

5. 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
6. Sonuçlar 450 nm'de okundu ve optik yoğunluk belirlendi. Serum NSE seviyeleri ng/ML olarak ifade edildi.

2.3.2. BDNF Seviyelerinin Ölçümü

Plazma ve serum BDNF seviyeleri insan BDNF ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (E-EL-H0010, Elabscience Biotechnology Corp, Çin). Bu kitte Sandwich-ELISA prensibini kullanılmaktadır.

Test prosedürü kısaca şöyle idi.

1. Her bir kuyucuga 100 ML örnek veya standart eklendi. 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki sıvı boşaltıldı ve 100 µL Biotin eklenmiş deteksiyon antikor solüsyonu eklendi. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Ardından 3 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
3. 100 µL HRP Konjugat solüsyonu eklendi. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından 5 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
4. 90 µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
5. 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
6. Sonuçlar 450 nm'de hemen okundu ve optik yoğunluk belirlendi. Serum ve plazma BDNF seviyeleri pg/mL olarak ifade edildi.

2.3.3. İrisin Seviyelerinin Ölçümü

Plazma irisin seviyeleri ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (E-EL-H2254, Elabscience Biotechnology Corp, Çin). Bu kitte Sandwich-ELISA prensibini kullanılmaktadır.

Test prosedürü kısaca şöyle idi.

1. Her bir kuyucuga 100 ML örnek veya standart eklendi. 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktaki sıvı boşaltıldı ve 100 µL Biotin eklenmiş deteksiyon antikor solüsyonu eklendi. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Ardından 3 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
3. 100 µL HRP Konjugat solüsyonu eklendi. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından 5 kez 350 ML yıkama solüsyonu ile yıkandı.
4. 90 µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.

5. 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi.
6. Sonuçlar 450 nm'de hemen okundu ve optik yoğunluk belirlendi. Plazma irisin seviyeleri ng/ML olarak ifade edildi.

2.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ ss) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımı uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Normal dağılıma uygun parametrelerin karşılaştırılmasında student t testi (independent t testi), normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'de küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Gruplar demografik özellikleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy ve kilo bakımından fark yokken ($P>0,05$), vücut yağ yüzdesi futbolcularda sedanterlere göre düşüktü ($P < 0,05$).

Çizelge 3.1. Grupların demografik özellikleri (ort $\pm$ ss)

	Sedanter	Futbolcu	P
Yaş (yıl)	22,92 $\pm$ 1,31	22,80 $\pm$ 1.75	0,129**
Boy (cm)	175,67 $\pm$ 7,32	177,90 $\pm$ 4,28	0,227*
Vücut ağırlığı (kg)	77,23 $\pm$ 10,33	69,05 $\pm$ 7,43	0,358**
Vücut yağ yüzdesi (%)	17,27 $\pm$ 3,76	13,29 $\pm$ 3,22	0,023*

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi

Grupların aerobik ve anaerobik güçleri Çizelge 3.2.’de verilmiştir. Pik güç ve Pik güç/kg değerleri gruplar arasında farklı değildi ($P>0,05$). Bununla birlikte, ortalama güç, ortalama güç/kg ve VO_{2maks} değeri futbolcularda sedanterlere göre yüksekti ($P<0,05$). Yorgunluk indeksi ise futbolcularda sedanterlere göre düşüktü ($P<0,05$).

Çizelge 3.2. Grupların aerobik ve anaerobik güç sonuçları (ort $\pm$ ss)

	Sedanter	Futbolcu	P
Pik güç (W)	1044,06 $\pm$ 182,44	1010,49 $\pm$ 168,10	0,855*
Pik güç/kg (W/kg)	13,89 $\pm$ 1,89	14,74 $\pm$ 2,38	0,668*
Ortalama güç (W)	513,90 $\pm$ 68,57	547,61 $\pm$ 48,41	0,031*
Ortalama güç/kg (W/kg)	6,78 $\pm$ 0,60	7,99 $\pm$ 0,64	0,000*
Yorgunluk indeksi (%)	80,76 $\pm$ 6,34	75,09 $\pm$ 5,61	0,003*
VO_{2maks} (ml/kg/dk)	27,70 $\pm$ 3,23	42,86 $\pm$ 6,12	0,000**

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi

Grupların bilişsel test sonuçları Çizelge 3.3’de verilmiştir. Gruplar arasında Isaach Konuşma Akıcılığı Değerlendirme testi ve Mini Mental Durum Testi puanlar bakımından fark yoktu ($P>0,05$).

Çizelge 3.3. Grupların bilişsel fonksiyon test sonuçları (ort $\pm$ ss)

	Sedanter	Futbolcu	P
IST	36,83 $\pm$ 2,29	35,90 $\pm$ 2,23	0,940*
MMDT	31,25 $\pm$ 1,82	31,50 $\pm$ 1,08	0,448**

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi

Grupların NSE, İrisin ve BDNF seviyeleri Çizelge 3.4’de verilmiştir. Serum NSE ve serum BDNF seviyeleri futbolcularda sedanterlere göre yüksekti ($P<0,05$). Plazma irisin ve plazma BDNF seviyeleri gruplar arasında farklı değildi ($P>0,05$).

Çizelge 3.4. Grupların biyokimyasal değerleri (ort $\pm$ ss)

	Sedanter	Futbolcu	P
NSE (ng/mL)	136,60 $\pm$ 62,74	244,09 $\pm$ 57,80	0,001*
İrisin (ng/mL)	6,86 $\pm$ 1,20	7,81 $\pm$ 1,42	0,166*
Plazma BDNF (pg/mL)	215,37 $\pm$ 105,10	274,22 $\pm$ 128,80	0,141**
Serum BDNF (pg/mL)	601,41 $\pm$ 357,12	1861,42 $\pm$ 1047,74	0,000*

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre aerobik ve anaerobik performans değerleri beklendiği gibi futbolcularda sedanterlere göre yüksekti. Bilişsel fonksiyon testleri açısından gruplar arasından fark olmamasına rağmen NSE ve serum BDNF seviyeleri futbolcularda daha yüksekti. Bu sonuçlar sporcularda tekrarlayan topa kafa vurmanın beyin hasarına neden olabileceğini ancak bu hasarın bilişsel fonksiyonları etkileyecek düzeyde olmadığı ileri sürülmektedir.

NSE'nin nöronlardaki hasarı doğrudan değerlendiren önemli bir molekül olduğu düşünülürken, nöronal onarımda da rol oynayabileceği iddia edilmiştir. NSE'nin PI3K, Akt ve MAPK, ERK sinyal yollarını aktive ederek nöronal sağkalım, farklılaşma ve nörit rejenerasyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir (Hafner ve ark 2012, Zheng ve ark 2012). Çalışmamızda futbolcuların NSE değerleri sedanterlere göre yüksekti. Stalnacke ve ark (2004), S100B ve NSE konsantrasyonlarını profesyonel erkek futbolcularda incelemişlerdir. Müsabakadan önce ve sonra katılımcılardan kan örnekleri alınmış ve futbol oynarken karşılaşılan travma olaylarının sayısı video kayıtlarıyla elde edilmiştir. Sonuçlar, oyundan sonra S100B ve NSE'nin serum konsantrasyonlarının oyun öncesi değerlere kıyasla belirgin bir şekilde arttığını göstermiştir. Stalnacke ve ark (2006), bir başka çalışmada profesyonel kadın futbolcularda serum S100B ve NSE seviyelerindeki artışın kafa vuruşu sayısı ve diğer travma olayları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Egzersizin BDNF'nin artışına sebep olduğu ve sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Griesbach ve ark 2004, Wrann ve ark 2013). Egzersizin BDNF'yi endojen olarak artırabildiği ve TBI sonrası iyileşmeyi hızlandırabileceği öne sürülmüştür. Ancak egzersiz TBI'dan sonra çok kısa bir süre sonra uygulandığında, moleküler yanıtaki bozulma nedeniyle iyileşme gecikebilir (Griesbach ve ark 2004). Çalışmamızda futbolcuların serum BDNF değerleri sedanterlere göre yüksek iken plazma BDNF değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bamaç ve ark (2011), profesyonel erkek futbolcularda ani kafa vuruşunun sinir büyüme faktörü (NGF) ve BDNF düzeylerine etkilerini araştırmıştır. Her oyuncu 15 kafa vuruşundan oluşan bir dizi antrenmanı tamamlamış ve kan örnekleri antrenmandan hemen önce ve sonra alınmıştır. Sonuçlar, kafa vuruşu antrenmanlarına yanıt olarak serum NGF ve BDNF düzeylerinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Araştırmacılar, tekrar eden kafa vuruşlarının ve/veya yaralı

nöronların hayatta kalma yollarının neden olduğu mikro travmanın artmış NGF ve BDNF düzeylerine yol açabileceğini düşünmektedir.

Çalışmalar irisinin, egzersize bağlı nöroproteksiyon, enerji dengesi ve glikoz homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İrisinin egzersiz sırasında kas ve beyin arasındaki bağlantıyı düzenleyen bir haberci olarak hareket edebileceği varsayılmaktadır (Zhang ve ark 2016). İrisin, PGC-1 α / FNDC5 yolağı arayıcılığıyla serebral iskemiye karşı egzersizin nöroprotektif etkisine katkıda bulunur (Lia ve ark 2017). FNDC5 ekspresyonu; hipokampus, serebellum, pons ve orta beyin dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde ortaya konmuştur (Chen ve ark 2015). Dayanıklılık antrenmanı, hipokampusta FNDC5 mRNA ekspresyonunu artırır ve bu artış, bilişsel performansın artmasıyla pozitif korelasyon gösterir (Philips ve ark 2014). Yakın zamandaki araştırmalar (Wrann ve ark 2013), miyokinlerin hipokompusun dentat girusundaki BDNF sentezini ve sekresyonunu modüle edebildiğini de göstermiştir. Çalışmamızda futbolcuların irisin değerleri sedanterlere göre yüksekti, fakat aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum sporcuların antrenman durumuna veya biyokimyasal analizde kullanılan kitlelere bağlı olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda amatör futbolcularda bilişsel fonksiyonların beyin hasarı belirteçleri nörotrofik faktörler ve miyokinlerle ilişkisini araştırdık. Amatör futbolcularda topa yapılan kafa vuruşunun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini bulamadık. Kan örneklerinde NSE, BDNF ve irisin seviyelerini ölçtük. Analiz sonuçlarına göre NSE ve serum BDNF seviyeleri futbolcularda sedanterlerden daha yüksekti. Plazma BDNF ve irisin seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu durum futbolcuların spor geçmişine, antrenman durumuna ve yarıştıkları ligler arasındaki farklılıklara bağlı olabilir. Topa yapılan kafa vuruşunun bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini incelemek için bu yönde daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

- Adams GM, 2002. Exercise physiology, laboratory manual. New York: McGraw-Hill company.
- Al-Daghri NM, Alokail MS, Rahman S, Amer OE, Al-Attas OS, Alfawaz H, 2015. Habitual physical activity is associated with circulating irisin in healthy controls but not in subjects with diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*, 45, 775–81.
- Aydin S, 2014. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56, 94–110.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, 2014. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68–73.
- Bailes JE, Petraglia AL, Omalu BI, Nauman E, Talavage T, 2013. Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 119, 1235–45.
- Bamaç B, Tamer GS, Colak T, Colak E, Seyrek E, Duman C, 2011. Effects of repeatedly heading a soccer ball on serum levels of two neurotrophic factor of brain tissue, BDNF and NGF, in professional soccer players. *Biol Sport*, 28, 177–81.
- Bamji SX, Rico B, Kimes N, Reichardt LF, 2006. BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin-beta-catenin interactions. *JCB*, 174, 289–99.
- Bangsbo J, Nørregaard L, Thorsøe F, 1991. Activity profile of competition soccer. *Can J Sports Sci*, 16, 110–6.
- Barkhoudarian G, Hovda DA, Giza CC, 2011. The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clin Sports Med*, 30, 33–48.
- Bastu E, Zeybek U, Gurevin EG, Ozgor BY, Celik F, Okumus N, 2017. Effects of irisin and exercise on metabolic parameters and reproductive hormone levels in high-fat diet-induced obese female mice. *Reprod Sci*, 25, 281–291.
- Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, Gavett BE, Shenton ME, Lin A, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC, Stern RA, 2012. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav*, 6, 244–54.
- Bell MA, Levine CB, Downey RL, Griffiths C, Mann S, Fryeb CW, 2016. Influence of endurance and sprinting exercise on plasma adiponectin, leptin and irisin concentrations in racing Greyhounds and sled dogs. *Aus Vet J*, 94, 154–9.
- Benedini S, Dozio E, Invernizzi PL, Vianello E, Banfi G, Terruzzi I, 2017. Irisin: a potential link between physical exercise and metabolism. An observational study in differently trained subjects, from elite athletes to sedentary people. *J Diabetes Res*, 039161, 7.
- Benson RR, Gattu R, Sewick B, Kou Z, Zakariah N, Cavanaugh JM, Haacke EM, 2013. Detection of hemorrhagic and axonal pathology in mild traumatic brain injury using advanced MRI: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*, 31, 261–79.
- Bernick C, Banks S, Phillips M, Lowe M, Shin W, Obuchowski N, Jones S, Modic M, 2013. Professional fighters brain health study: rationale and methods. *Am J Epidemiol*, 178, 280–86.
- Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, 2014. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Lond*, 38, 707–13.
- Biasca N, Maxwell WL, 2007. Minor traumatic brain injury in sports: a review in order to prevent neurological sequelae. *Prog Brain Res*, 161, 263–91.
- Bilski J, Mazur-Biały AI, Brzozowski B, Magierowski M, Jasnos K, Krzysiek-Maczka G, 2015. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: the importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediators of Inflammation*, Article ID 605071, 12.
- Blaha GR, Raghupathi R, Saatman KE, McIntosh TK, 2000. Brain-derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience*, 99, 483–93.

- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, 2012. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fatlike development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481, 463–8.
- Buonora JE, Yarnell AM, Lazarus RC, Mousseau M, Latour LL, Rizoli SB, Baker AJ, Rhind SG, Diaz-Arrastia R, Mueller GP, 2015. Multivariate analysis of traumatic brain injury: development of an assessment score. *Front Neurol*, 6, 68.
- Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, Elzinga BM, Voshaar RC, 2011. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 228–39.
- Bührle M, Schmidtbleicher D, 1977. Der einfluss von maximalkraft training auf die bewegungsschnelligkeit. *Leistungssport*, 7: 3-10.
- Cai Z, Hussain MD, Yan LJ, 2014. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 124, 307–21.
- Cao F, Yang XF, Liu WG, Hu WW, Li G, Zheng XJ, Shen F, Zhao XQ, Lv ST, 2008. Elevation of neuron-specific enolase and S-100 β protein level in experimental acute spinal cord injury. *J Clin Neurosci*, 15, 541–44.
- Casajus JA, 2001. Seasonal variation in fitness variables in Professional soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*, 41, 463-9.
- Castillo-Quan JI, 2012. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*, 5, 293–95.
- Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Ray SK, 2014. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*, 109, 22–31.
- Chao C, Williams SG, Xu L, Chen J, Wallner LP, Porter KR, Jacobsen SJ, 2013. Statin therapy is not associated with prostate cancer recurrence among patients who underwent radiation therapy. *Scientific Reports*, 6, 29106.
- Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, Mazzini GS, Souza DO, Portela LV, 2010. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*, 27, 7, 6.
- Chen N, Li Q, Liu J, 2015. Irisin, an exercise-induced myokine as ametabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*, 32, 51-9.
- Chen X, Chen C, Hao J, Zhang J, Zhang F, 2018. Effect of CLIP3 Upregulation on Astrocyte Proliferation and Subsequent Glial Scar Formation in the Rat Spinal Cord via STAT3 Pathway. *After Injury. J Mol Neurosci*, 64, 117–28.
- Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, Genovese O, Pezzotti P, Rocco C, Tortorolo L, Piedimonte G, 2008. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 12, 195–204.
- Chiaretti A, Piastra M, Polidori G, Di Rocco C, Caresta E, Antonelli A, Amendola T, Aloe L, 2003. Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 29, 1329–38.
- Ciancarelli I, Amicis D, Massimo C, Sandrini G, Pistarini C, Carolei A, Ciancarelli MGT, 2015. Influence of intensive multifunctional neurorehabilitation on neuronal oxidative damage in patients with Huntington's disease. *Funct Neurol*, 30, 47–52.
- Comassi M, Vitolo E, Pratali L, Del Turco S, Dellanoce C, Rossi C, 2015. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J*, 45, 74–9.
- Comstock RD, Currie DW, Pierpoint LA, Grubenhoff JA, Fields SK, 2015. An evidence-based discussion of heading the ball and concussions in high-school soccer. *JAMA Pediatr*, 169, 830–7.
- Covassin T, Swanik CB, Sachs ML, 2003. Epidemiological considerations of con-cussions among intercollegiate athletes. *Appl Neuropsychol*, 10,12–22.
- Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L, 2014. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J Physiol Pharmacol*, 65, 449–54.

- Dashnaw ML, Petraglia AL, Bailes JE, 2012. An overview of the basic science of concussion and subconcussion: where we are and where we are going. *Neurosurg Focus*, 33, 1–9.
- Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, 2014. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol*, 171, 343–52.
- Delaney JS, Lacroix VJ, Gagne C, Antoniou J, 2011. Concussions among university football and soccer players: a pilot study. *Clin J Sport Med*, 11, 234–40.
- Echemendia RJ, Putukian M, Mackin RS, Julian L, Shoss N, 2001. Neuropsychological test performance prior to and following sports-related mild traumatic brain injury. *Clin J Sport Med*, 11, 23–31.
- Egan B, Zierath JR, 2013. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*, 17, 162–84.
- Ekblom B. Applied physiology of soccer. *Sports Med* 1986 Jan-Feb; 3 (1): 50-60
- Ellefsen S, Vikmoen O, Slettaløkken G, Whist JE, Nygaard H, Hollan I, 2014. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *Eur J Appl Physiol*, 114, 1875–88.
- Ergun R, Bostanci U, Akdemir G, Beskonakli E, Kaptanoglu E, Gursoy F, Taskin Y, 1998. Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury. *Neurol Res*, 20, 418–420.
- Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA, 2012. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*, 18, 82–97.
- Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Padilla J, Jenkins NT, 2013. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism*, 62, 1503–11.
- Faina M, Gallozzi C, Lupo S, Reilly T, Lees A, Davids K, 1988. Definition of physiological profile of the soccer players. *Science and football*. London: E&FN Spon, 158-163.
- Fatouros IG, 2018. Is irisin the new player in exercise-induced adaptation or not? A 2017 update. *Clin Chem Lab Med*, 56, 525-48.
- Felderhoff-Mueser U, Siffringer M, Pesditschek S, Kuckuck H, Moysich A, Bittigau P, Ikonomidou C, 2002. Pathways leading to apoptotic neurodegeneration following trauma to the developing rat brain. *Neurobiol Dis*, 11, 231–45.
- Ferris LT, Williams JS, Shen CL, 2007. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 728–34.
- Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR, 1975. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN, 2002. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*, 87, 728–34.
- Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Thu HC, Takao N, Tsutsumi H, 2016. Effects of body weight reduction on serum irisin and metabolic parameters in obese subjects. *Diabetes Metab J*, 40, 386–95.
- Galvin KA, Oorschot DE, 2003. Continuous low-dose treatment with brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin-3 protects striatal medium spiny neurons from mild neonatal hypoxia/ischemia: a stereological study. *Neuroscience*, 118, 1023–32.
- Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME, 1994. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*, 263, 1618–23.
- Gmiat A, Mieszkowski J, Prusik K, Prusik K, Kortas J, Kochanowicz A, 2017. Changes in pro-inflammatory markers and leucine concentrations in response to Nordic walking training combined with vitamin D supplementation in elderly women. *Biogerontology*, 18, 535–48.
- Gold M, El Khoury J, 2015. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*, 37, 607–11.

- Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, Driscoll I, Ferrucci L, Martin B, Mattson MP, 2010. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS ONE*, 5, e10099.
- Gordon KE, 2010. Apolipoprotein E genotyping and concussion: time to fish or cut bait. *Clin J Sport Med*, 20, 405–6.
- Govind V, Gold S, Kaliannan K, Saigal G, Falcone S, Arheart KL, Harris L, Jagid J, Maudsley AA, 2010. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging of mild-to-moderate traumatic brain injury and correlation with neuropsychological deficits. *J Neurotrauma*, 27, 483–96.
- Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL, 2009. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci*, 29, 12764–67.
- Griesbach GS, Hovda DA, Molteni R, Wu A, Gomez-Pinilla F, 2004. Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience*, 125, 129–39.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar Y, 2002. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 273–81.
- Hafner A, Glavan G, Obermajer N, Zivin M, Schliebs R, Kos J, 2013. Neuroprotective role of gamma-enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell*, 12, 604–14.
- Hafner A, Obermajer N, Kos J, 2012. Gamma-Enolase C-terminal peptide promotes cell survival and neurite outgrowth by activation of the PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling pathways. *Biochem J*, 443, 439–50.
- Hamadi N, Sheikh A, Madjid N, Lubbad L, Amir N, Shehab SA, Khelifi-Touhami F, Adem A, 2016. Increased pro-inflammatory cytokines, glial activation and oxidative stress in the hippocampus after short-term bilateral adrenalectomy. *BMC Neurosci*, 17, 61.
- Hameed MQ, Goodrich GS, Dhamne SC, Amandusson A, Hsieh TH, Mou D, Wang Y, Rotenberg A, 2014. A rapid lateral fluid percussion injury rodent model of traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *NeuroReport*, 25, 532–36.
- Haque A, Capone M, Matzelle D, Cox A, Banik NL, 2017. Targeting Enolase in Reducing Secondary Damage in Acute Spinal Cord Injury in Rats. *Neurochem Res*, 42, 2777–87.
- Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik LN, 2018. New Insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration and neuroprotection. *Brain Sciences*, 8, 33.
- Harmon KG, Drezner J, Gammons M, Guskiewicz K, Halstead M, Herring S, Kutcher J, Pana A, Putukian M, Roberts W, 2013. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. *Clin J Sport Med*, 23, 1–18.
- Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, 2013. Irisin and exercise training in humans—Results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*, 11, 235.
- Hew-Butler T, Landis-Piowar K, Byrd G, Seimer M, Seigneurie N, Byrd B, 2015. Plasma irisin in runners and non runners: no favorable metabolic associations in humans. *Physiol Rep*, 3, e12262.
- Hicks RR, Martin VB, Zhang L, Seroogy KB, 1999. Mild experimental brain injury differentially alters the expression of neurotrophin and neurotrophin receptor mRNAs in the hippocampus. *Exp Neurol*, 160, 469–78.
- Hoff J, Almasbakk B, 1995. The effects of maximum strength training on throwing velocity and muscle strength in female team handball players. *J Strength Cond Res*, 9, 255–8.
- Holmann W, Liesen H, Mader A, 1981. Zur Hochsten und Dauerleistungsfa higkeit der deutschen Fussball-Spitzen spieler. *Dtsch Z Sportmed*, 32, 113–20.
- Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC, 1999. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 23, 353–64.
- Hornik TC, Vilalta A, Brown GC, 2016. Activated microglia cause reversible apoptosis of pheochromocytoma cells, inducing their cell death by phagocytosis. *J Cell Sci*, 129, 65–79.

- Hu X, Leak RK, Shi Y, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, Chen J, 2015. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. *Nat Rev Neurol*, 11, 56–64.
- Huang EJ, Reichardt LF, 2003. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 72, 609–42.
- Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS, 2014. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*, 38, 1538–44.
- Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, 2014. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 2154–61.
- Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS, 2014. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*, 63, 918–21.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61, 1725–38.
- Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS, 2015. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 453–7.
- Ijiri N, Kanazawa H, Asai K, Watanabe T, Hirata K, 2015. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 20, 612–7.
- Isaacs B, Michel NL, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues JF, 2004. Isaacs set test of verbal fluency. *Rev Neurol*, 1059-1070.
- Janda DH, Bir CA, Cheney AL, 2002. An evaluation of the cumulative concussive effect of soccer heading in the youth population. *Inj Control Saf Promot*, 9, 25–31.
- Johnsson PB, Iomquist S, Luhrs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Stahl E, 2000. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 69, 750–54.
- Kaplan GB, Vasterling JJ, Vedak PC, 2010. Brain-derived neurotrophic factor in traumatic brain injury, post-traumatic stress disorder and their comorbid conditions: role in pathogenesis and treatment. *Behav Pharmacol*, 21, 427–37.
- Kerstholt N, Ewert R, Nauck M, Spielhagen T, Bollmann T, Stubbe B, 2015. Association of circulating irisin and cardiopulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania. *BMC Pulm Med*, 15, 41.
- Kim H, Lee H, So B, Son JS, Yoon D, Song W, 2016. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/ obese adults: a pilot study. *Physiol Res*, 65, 271–9.
- Kim HJ, Lee JH, Kim SH, 2010. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells on traumatic brain injury in rats: secretion of neurotrophic factors and inhibition of apoptosis. *J Neurotrauma*, 27, 131–38.
- Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W, 2015. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol*, 70, 11–7.
- Koerte IK, Mayinger M, Muehlmann M, Kaufmann D, Lin AP, Steffinger D, 2015. Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain Imaging Behav*, 10, 792-8.
- Korley FK, Diaz-Arrastia R, Wu AH, Yue JK, Manley GT, Sair HI, Van Eyk J, Everett AD, Okonkwo DO, Valadka AB, Gordon WA, Maas AI, Mukherjee P, Yuh EL, Lingsma HF, Puccio AM, Schnyer DM, 2015. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 33, 215-25.
- Kunz M, 2007. 265 Million Playing Football. Zurich: FIFA Magazine, p:10–5. Erişim tarihi, 01 Mart 2018. Erişim adresi, https://www.fifa.com/mm/document/fifafacts/bcoffsurv/emaga_9384_10704.pdf

- Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, 2014. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*, 56, 1–7.
- Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR, 2004. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*, 4, 451–64.
- Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, 2012. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 5, 812–8.
- Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, 2014. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*, 19, 302–9.
- Leger L, Gadoury C, 1989. Validity of the 20m shuttle run test with 1min stages to predict VO_{2max} in adults. *Can J Appl Sport Sci*, 14, 21–26.
- Leger LA ve Lambert J, 1982. A Maximal Multistage 20 M Shuttle Run Test To Predict VO_{2max} . *European Journal Of Applied Physiology*, 49, 1–12.
- Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M, 2003. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*, 69, 341–74.
- Levy ML, Kasasbeh AS, Baird LC, Amene C, Skeen J, Marshall L, 2012. Concussions in soccer: a current understanding. *World Neurosurg*, 78, 535–44.
- Lia D, Lib Y, Yuanb H, Quc L, Wang P, 2017. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*, 68, 31–42.
- Lipton ML, Kim N, Zimmerman ME, Kim M, Stewart WF, Branch CA, 2013. Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology*, 268, 850–7.
- Liu J, 2015. Irisin as an exercise-stimulated hormone binding crosstalk between organs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19, 316–21.
- Liu J, Cui XY, Yang YK, Gao W, Sun L, Dong YC, 2015. Effects of high-intensity treadmill training on timeliness and plasticity expression of irisin in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19, 2168–73.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC, 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol*, 26, 115–123.
- Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, 2015. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 1289–99.
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R, 2008. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*, 7, 728–41.
- Matser EJ, Kessels AG, Lezak MD, Jordan BD, Troost J, 1999. Neuropsychological impairment in amateur soccer players. *JAMA*, 282, 971–3.
- Matser JT, Kessels AG, Jordan BD, Lezak MD, Troost J, 1998. Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology*, 51, 791–6.
- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA, 2009. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 709–35.
- Merkulova T, Dehaupas M, Nevers MC, Creminon C, Alameddine H, Keller A, 2000. Differential modulation of alpha, beta and gamma enolase isoforms in regenerating mouse skeletal muscle. *Eur J Biochem*, 267, 3735–43.
- Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, 2015. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*, 10, e0120354.
- Mohr M, Krstrup P, Bangsbo J, 2003. Match performance of high- standard soccer players with special reference to development of fatigue. *J Sports Sci*, 21, 519–28.

- Mora F, Segovia G, Del Arco A, 2012. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res*, 2, 71–85.
- Murawska-Cialowicz E, Wojna J, Zuwała-Jagiello J. 2015. Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *J Physiol Pharmacol*, 66, 811–21.
- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R, 2001. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 63, 71–124.
- Neselius S, Brisby H, Theodorsson A, Blennow K, Zetterberg H, Marcusson J, 2012. CSF-biomarkers in Olympic boxing: diagnosis and effects of repetitive head trauma. *PLoS ONE*, 7, e33606.I.
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, 2014. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*, 281, 739–49.
- Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, 2013. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*, 2013, 1-8.
- Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, 2015. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PLoS One*, 10e, 0121367.
- O'Kane JW, Spieker A, Levy MR, Neradilek M, Polissar NL, Schiff MA, 2014. Concussions among female middle-school soccer players. *JAMA Pediatr*, 168, 258–64.
- Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M, 2001. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J*, 141, 751–8.
- Ojo JO, Mouzon B, Greenberg MB, Bachmeier C, Mullan M, Crawford F, 2013. Repetitive mild traumatic brain injury augments tau pathology and glial activation in aged hTau mice. *J Neuropathol Exp Neurol*, 72, 137–151.
- Ondruschka B, Pohlert D, Sommer G, Schober K, Teupser D, Franke H, Dressler J, 2013. S100B and NSE as useful postmortem biochemical markers of traumatic brain injury in autopsy cases. *J Neurotrauma*, 30, 1862–71.
- Oyesiku NM, Evans CO, Houston S, Darrell RS, Smith JS, Fulop ZL, Dixon CE, Stein DG, 1999. Regional changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors following acute traumatic brain injury in the adult rat brain. *Brain Res*, 833, 161–72.
- Padilha Bonfante IL, Chacon-Mikahil MP, Brunelli DT, Gáspari AF, Duft RG, Lopes WA, 2017. Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: a randomised controlled trial. *Eur J Sport Sci*, 17, 629–37.
- Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Briganti S, 2015. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol*, 82, 615–9.
- Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP, 2013. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 30, 324–38.
- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Agüera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, 2014. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*, 2014, 857270.
- Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS, 2014. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*, 63, 233–41.
- Pedersen BK, Febbraio MA, 2012. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 457–65.
- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, 2013. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*, 591, 5393–400.

- Perea G, Sur M, Araque A, 2014. Neuron-glia networks: Integral gear of brain function. *Front Cell Neurosci*, 8, 378.
- Peterson JM, Mart R, Bond CE, 2014. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, myonectin and fibronectin type iii domain containing 5. *Peer J*, 2, e605.
- Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, 2014. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci*, 20, 170.
- Piast M, Kustrzeba-Wojcicka I, Matusiewicz M, Banas T, 2005. Molecular evolution of enolase. *Acta Biochim Pol*, 52, 507–13.
- Piovesana R, Faroni A, Magnaghi V, Reid AJ, Tata AM, 2017. Supplement: GLIA Bilbao 2017: Abstracts Oral Presentations, Posters, Indexes. *Glia*, 65, E533.
- Polazzi E, Altamira LE, Eleuteri S, Barbaro R, Casadio C, Contestabile A, Monti B, 2009. Neuroprotection of microglial conditioned medium on 6-hydroxydopamine-induced neuronal death: Role of transforming growth factor beta-2. *J Neurochem*, 110, 545–56.
- Polcyn R, Capone M, Hossain A, Matzelle D, Banik NL, Haque A, 2017b. Enolase and acute spinal cord injury. *J Clin Cell Immunol*, 8, 536.
- Polcyn R, Capone M, Hossain A, Matzelle D, Banik NL, Haque A, 2017a. Neuron specific enolase is a potential target for regulating neuronal cell survival and death: Implications in neurodegeneration and regeneration. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 4, 254–57.
- Poo MM, 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2, 24–32.
- Qian SW, Tang Y, Li X, Liu Y, Zhang YY, Huang HY, 2013. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 798–807.
- Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, 2013. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*, 8, e73680.
- Rech TH, Vieira SR, Brauner JS, 2006. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker after a cardiac arrest. *Rev Bras Ter Intensiv*, 18, 396–401.
- Reichardt LF, 2006. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361, 1545–64.
- Reilly T, Thomas V, 1976. A motion analysis of work-rate in different positional roles in professional football match-play. *J Hum Mov Stud*, 2, 87-97.
- Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM, 2016. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of FNDC5 and UCP1 in rats? *Asian J Sports Med*, 7, e35205.
- Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Fruhbeck G, 2017. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol*, 219, 362–81.
- Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA, 1990. Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. *Neuron* 4, 487–92.
- Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP, 2017. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem*, 8, 21–31.
- Samantaray S, Knaryan VH, Shields DC, Cox AA, Haque A, Banik NL, 2015. Inhibition of Calpain Activation Protects MPTP-Induced Nigral and Spinal Cord Neurodegeneration, Reduces Inflammation, and Improves Gait Dynamics in Mice. *Mol Neurobiol*, 52, 1054–66.
- Samy DM, Ismail CA, Nassra RA, 2015. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction–effect of exercise. *Metabolism*, 64, 804–13.
- Sayer FT, Oudega M, Hagg T, 2002. Neurotrophins reduce degeneration of injured ascending sensory and corticospinal motor axons in adult rat spinal cord. *Exp Neurol*, 175, 282–96.
- Schabitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, Schwab S, Sommer C, 2004. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke*, 35, 992–97.

- Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, 2014. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*, 46, 1736–43.
- Schmidt-Olsen S, Jørgensen U, Kaalund S, Sørensen J, 1991. Injuries among young soccer players. *Am J Sports Med*, 19, 273–5.
- Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP, 2013. The structure of irisin reveals a novel intersubunit beta-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem*, 288, 33738–44.
- Seo DY, Lee SR, Kwak H, Seo KW, McGregor RA, Yeo JY, 2016. Voluntary stand-up physical activity enhances endurance exercise capacity in rats. *Korean J Physiol Pharmacol*, 20, 287–95.
- Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, Randall J, Skillback T, Pazooki D, Kallberg B, Blennow K, Zetterberg H, 2014. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurol*, 71, 684–92.
- Shieh PB, Hu SC, Bobb K, Timmusk T, Ghosh A, 1998. Identification of a signaling pathway involved in calcium regulation of BDNF expression. *Neuron*, 20, 727–40.
- Shimizu A, Suzuki F, Kato K, 1983. Characterization of alpha alpha, beta beta, gamma gamma and alpha gamma human enolase isozymes, and preparation of hybrid enolases (alpha gamma, beta gamma and alpha beta) from homodimeric forms. *Biochim Biophys Acta*, 748, 278–84.
- Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS, 2006. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth complex figure test. *Nat Protoc*, 1, 892–9.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD, 2006. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 29, 1433–8.
- Singhal V, Maffazioli GD, Ackerman KE, Lee H, Elia EF, Woolley R, 2016. Effect of chronic athletic activity on brown fat in young women. *PLoS One*, 11, e0156353.
- Spiotta AM, Bartsch AJ, Benzel EC, 2012. Heading in soccer: dangerous play? *Neurosurgery*, 70, 1–11.
- Srodulski S, Sharma S, Bachstetter AB, Brelsfoard JM, Pascual C, Xie XS, Saatman KE, Van Eldik LJ, Despa F, 2014. Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin. *Mol Neurodegener*, 9, 30.
- Stålnacke BM, Ohlsson A, Tegner Y, Sojka P, 2006. Serum concentrations of two biochemical markers of brain tissue damage S-100B and neurone specific enolase are increased in elite female soccer players after a competitive game. *Br J Sports Med*, 40, 313–6.
- Stålnacke BM, Tegner Y, Sojka P, 2004. Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron-specific enolase in elite players: a pilot study. *Brain Inj*, 18, 899–909.
- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF, 2013. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*, 39, 125–30.
- Stølen T, Chamari K, Castagna C and Wisloff U., 2005. Physiology of soccer an update. *Sports Med* 2005; 35 (6): 501-536.
- Stølen T, Chamari K, Castagna C, Wisløff U, 2005. Physiology of Soccer. *Sports Med*, 35, 501–36.
- Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME, 1998. Ca^{2+} influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*, 20, 709–26.
- Tao X, West AE, Chen WG, Corfas G, Greenberg ME, 2002. A calciumresponsive transcription factor, CaRF, that regulates neuronal activitydependent expression of BDNF. *Neuron*, 33, 383–95.
- Tiano JP, Springer DA, Rane SG, 2015. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise. *J Biol Chem*, 290, 7671–84.
- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ, 2012. Is irisin a human exercise gene. *Nature*, 488, 9–10.

- Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM, 2007. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*, 73, 143–49.
- Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K, 2014. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med*, 233, 135–40.
- Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K, 2015. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*, 64, 1042–50.
- Tysvaer AT, 1992. Head and neck injuries in soccer. Impact of minor trauma. *Sports Med*, 14, 200–13.
- Umschweif G, Shabashov D, Alexandrovich AG, Trembovler V, Horowitz M, Shohami E, 2014. Neuroprotection after traumatic brain injury in heat-acclimated mice involves induced neurogenesis and activation of angiotensin receptor type 2 signaling. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34, 1381–90.
- Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT, 2013. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur Fed Endocrine Soc*, 169, 829–34.
- Van Ham TJ, Brady CA, Kalicharan RD, Oosterhof N, Kuipers J, Veenstra-Algra A, Sjollem KA, Peterson RT, Kampinga HH, Giepmans BN, 2014. Intravital correlated microscopy reveals differential macrophage and microglial dynamics during resolution of neuroinflammation. *Dis Model Mech*, 7, 857–69.
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F, 2004. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, 20, 2580–90.
- Vosselman MJ, Hoeks J, Brans B, Pallubinsky H, Nascimento EB, Van der Lans AA, 2015. Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *Int J Obes*, 39, 1696–702.
- Wang Y, Hameed MQ, Rakhade SN, Iglesias AH, Muller PA, Mou DL, Rotenberg A, 2014. Hippocampal immediate early gene transcription in the rat fluid percussion traumatic brain injury model. *NeuroReport*, 25, 954–59.
- Whalley K, O'Neill P, Ferretti P, 2006. Changes in response to spinal cord injury with development: Vascularization, hemorrhage and apoptosis. *Neuroscience*, 137, 821–32.
- Wisløff U, Helgerud J, Hoff J, 1998. Strength and endurance of elite soccer players. *Med Sci Sports Exerc*, 30, 462–7.
- Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell Metab*, 18, 649–59.
- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, 2012. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150, 366–76.
- Yan T, Skaftnesmo KO, Leiss L, Sleire L, Wang J, Li X, Enger PO, 2011. Neuronal markers are expressed in human gliomas and NSE knockdown sensitizes glioblastoma cells to radiotherapy and temozolomide. *BMC Cancer*, 11, 524.
- Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Yuan Y, Zhang X, Li L, 2011. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatric Psychiatry*, 26, 495–502.
- Yang M, Wei D, Mo C, Zhang J, Wang X, Han X, 2013. Saturated fatty acid palmitate-induced insulin resistance is accompanied with myotube loss and the impaired expression of health benefit myokine genes in C2C12 myotubes. *Lipids Health Dis*, 12, 104–13.
- Yang XQ, Yuan H, Li J, Fan JJ, Jia SH, Kou XJ, 2016. Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1 α -irisin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol*, 20, 2123–30.
- Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, 2010. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett*, 479, 161–65.
- Zabel MK, Kirsch WM, 2013. From development to dysfunction: Microglia and the complement cascade in CNS homeostasis. *Ageing Res Rev*, 12, 749–56.

- Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrd E, Karlsson I, Edman A, Popa C, Rasulzada A, Wahlund LO, Mehta PD, Rosengren L, Blennow K, Wallin A, 2006. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol*, 63, 1277–1280.
- Zetterberg H, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Selcuklu A, Kelestimur F, Blennow K, 2009. Sustained release of neuron-specific enolase to serum in amateur boxers. *Brain Inj*, 23, 723–26.
- Zhang J, Zhang W, 2016. Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomol Concepts*, 7, 253–8.
- Zhao H, Alam A, San C, Eguchi S, Chen Q, Lian Q, Ma D, 2016. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: Recent developments. *Brain research*, 1-21.
- Zheng J, Liang J, Deng X, Chen X, Wu F, Zhao X, Luo Y, Fu L, Jiang Z, 2012. Mitogen activated protein kinase signaling pathways participate in the active principle region of Buyang Huanwu decoction-induced differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural Regen Res*, 7, 1370–77.
- Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, 2008. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*, 7, 119–32.
- Zugel M, Qiu S, Laszlo R, Bosnyak E, Weigt C, Muller D, 2016. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine*, 54, 101–10.



7. EKLER



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/01

Toplantı Tarihi : 03.01.2018

Karar Sayısı 2018/04 S.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'nın "Amatör futbolcularda bilişsel fonksiyonların beyin hasarı belirteçleri, nörotrofik faktörler ve miyokinlerle ilişkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 04.12.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'nın "Amatör futbolcularda bilişsel fonksiyonların beyin hasarı belirteçleri, nörotrofik faktörler ve miyokinlerle ilişkisi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.



8. ÖZGEÇMİŞ

14 Nisan 1990 yılında Konya’da dünyaya geldi. İlk, orta ve lise eğitimini Konya’de tamamladı. 2014 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Antrenörlük eğitimi bölümünü bitirdi. 2014-2017 yılları arasında futbol antrenörü olarak görev yaptı. 2017 yılından itibaren Özel Konya Mektebim okulunda Beden eğitimi ve spor öğretmeni olarak görev yapmaktadır.